



Ibrutinib et Idélalisib. Quelle place dans la prise en charge thérapeutique de la Leucémie Lymphoïde Chronique ?

Justine Renault

► To cite this version:

Justine Renault. Ibrutinib et Idélalisib. Quelle place dans la prise en charge thérapeutique de la Leucémie Lymphoïde Chronique ?. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01637829

HAL Id: dumas-01637829

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01637829>

Submitted on 18 Nov 2017

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.

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2016

N°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE
DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 4 novembre 2016

par

Justine RENAUT

Née le 19 mars 1989 à Harfleur (76)

Ibrutinib et Idélalisib
Quelle place dans la prise en charge thérapeutique
de la Leucémie Lymphoïde Chronique ?

Président du jury : *Pr Rémi Varin, PU-PH*

Membres du jury : *Dr Mikaël Daouphars, Docteur en pharmacie*

Dr Stéphane Leprêtre, Docteur en médecine

Pr Elisabeth Seguin, Professeur

Remerciements

Au Pr Rémi Varin,

Merci de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse et de donner de votre temps pour être présent aujourd'hui.

Au Dr Mikaël Daouphars,

Merci de m'avoir fait l'honneur de diriger mon travail, d'avoir donné de votre temps pour m'orienter dans mes recherches et ma rédaction.

Au Dr Stéphane Leprêtre et au Pr Elisabeth Seguin,

Merci d'avoir accepté d'être membres de ce jury et d'être présents aujourd'hui pour évaluer mon travail.

A mes parents et mes sœurs, Camille et Charlotte,

Merci pour votre soutien tout au long de mes études et de la préparation de cette thèse. Merci de m'avoir poussé pendant toute la durée de ce travail.

Un merci tout particulier à mon Père et à Charlotte pour leur relecture attentive et leurs conseils précieux.

A ma meilleure amie, Matoch,

Merci pour ton amitié à toute épreuve, pour ton soutien malgré la distance.

A mes amis de la faculté, Maéva, Pierre, Marie-Pierre mon binôme de TP, Antoine, Caroline, Marie, Camille, Justine,

Merci de votre soutien pour ce travail mais aussi à chaque examen, à chaque oral, à chaque TP et lors du DU et pour votre motivation mais surtout pour nos fous rires et tous ces bons moments passés pendant toutes ces années de fac.

Merci aux différentes équipes officinales qui m'ont accueillie tout au long de mes études et qui m'ont tant appris.

L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.

ASSESEURS :

Professeur Michel GUERBET

Professeur Benoit VEBER

Professeur Pascal JOLY

Professeur Stéphane MARRET

Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologie
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>surnombre</i>)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE (<i>surnombre</i>)	HCN	Urologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénéréologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie

Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Me Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Réanimation Médicale
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mme Rachel MARION-LETELLIER	UFR	Physiologie
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Virologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Christine RONDANINO	UFR	Physiologie de la Reproduction
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEN	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER	Statistiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie

Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Sandrine DAHOT	Bactériologie
---------------------------	---------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Souleymane ABDOUL-AZIZE	Biochimie
Mme Hanane GASMI	Galénique
Mme Caroline LAUGEL	Chimie organique
Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup HERMIL	UFR	Médecine générale
----------------------------	-----	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel LEFEBVRE	UFR	Médecine Générale
-----------------------------	-----	-------------------

Mr Philippe NGUYEN THANH	UFR	Médecine générale
---------------------------------	-----	-------------------

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal BOULET	UFR	Médecine générale
-------------------------	-----	-------------------

Mme Elisabeth MAUVIARD	UFR	Médecine générale
-------------------------------	-----	-------------------

Mme Yveline SEVRIN	UFR	Médecine générale
---------------------------	-----	-------------------

Mme Marie Thérèse THUEUX	UFR	Médecine générale
---------------------------------	-----	-------------------

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien Rouen

Table des matières

Table des matières	13
Liste des figures	16
Liste des abréviations.....	18
1. La Leucémie Lymphoïde Chronique	20
1.1. Epidémiologie (Monnereau et al. 2013)	20
1.2. Clinique.....	21
1.3. Diagnostic (Aurrant et al. 2013)	21
1.4. Facteurs pronostiques	23
2. Physiopathologie	26
2.1. Anomalies génétiques et chromosomiques.....	26
2.1.1. La délétion 13q14	26
2.1.2. La délétion 17p13	26
2.1.3. La délétion 11q22-23.....	27
2.1.4. La trisomie 12.....	27
2.1.5. La délétion 6q21-23.....	28
2.2. Voies de signalisations cellulaires	30
2.2.1. Stimulation du récepteur des cellules B	30
2.2.1.1. Voie de signalisation par activation du BTK	31
2.2.1.2. La voie de signalisation PI3K-AKT-mTOR	33
3. Traitements classiques de la LLC.....	36
3.1. La fludarabine (Fludara®)	36
3.2. Les agents alkylants	37
3.2.1. Le cyclophosphamide (Endoxan®).....	37
3.2.2. Le chlorambucil (Chloraminophène®)	38

3.2.3.	La bendamustine (Levact®)	39
3.3.	Les anticorps monoclonaux :	40
3.3.1.	Le rituximab (Mabthera®)	40
3.3.2.	L'ofatumumab (Arzerra®)	42
3.3.3.	L'obinutuzumab (Gazyvaro®)	43
3.3.4.	L'alemtuzumab (Campath®).....	44
3.4.	L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	45
4.	Nouvelles thérapies ciblées orales : Ibrutinib et Idélalisib	46
4.1.	Ibrutinib (Imbruvica®)	46
4.1.1.	Classification pharmacologique, mécanisme d'action	46
4.1.2.	Indications et informations administratives.....	47
4.1.3.	Posologie et administration	48
4.1.4.	Contre-indications	49
4.1.5.	Précautions d'emploi	49
4.1.6.	Interactions	50
4.1.7.	Effets indésirables.....	50
4.2.	Idélalisib (Zydelig®)	51
4.2.1.	Classification pharmacologique, mécanisme d'action	51
4.2.2.	Indication et informations administratives	51
4.2.3.	Posologie et administration	53
4.2.4.	Contre-indications	53
4.2.5.	Effets indésirables.....	54
4.2.6.	Précautions d'emploi	54
4.2.7.	Interactions médicamenteuses	55

5. Etat des lieux des recommandations et de la littérature dans la stratégie thérapeutique	57
5.1. Critères de mise sous traitement	57
5.1.1. Stade A de Binet	57
5.1.2. Stade B et C de Binet.....	57
5.2. Les choix thérapeutiques	58
5.2.1. En l'absence de délétion 17p (mutation TP53)	59
5.2.1.1. Patients fit.....	59
5.2.1.2. Patients unfit.....	61
5.2.1.3. Patients frail.....	62
5.2.2. En présence d'une délétion 17p.....	63
5.2.2.1. Patients fit.....	63
5.2.2.2. Patients unfit.....	68
5.2.3. En rechute ou réfractaire.....	69
5.2.3.1. Rechute précoce	69
5.2.3.2. Rechute tardive.....	74
6. Discussion	75
7. Conclusion	77
Annexe 1 : Critères d'évolutivité ou de progression de la LLC	78
Annexe 2 : ECOG performance status	79
Serment de Galien.....	84

Liste des figures

Figure 1 : Score immunologique de Matutes/Moreau (Aurrant et al. 2013)	22
Figure 2 : Classification de Rai	23
Figure 3 : Classification de Binet	24
Figure 4 : Marqueurs cytogénétiques les plus communs dans la LLC (Hamblin 2007)	28
Figure 5 : Récepteur des cellules B	30
Figure 6 : Voies de signalisation induites par le BCR.....	31
Figure 7 : Rôle de BTK dans les voies de signalisation du récepteur aux cellules B (BCR), du récepteur aux chemokines (CXCR4/CXCR5) et du récepteur Toll-Like (TLR).....	32
Figure 8 : Voie de signalisation PI3K-AKT-mTOR (Coutte et al. 2012)	34
Figure 9 : Les complexes mTORC1, mTORC2 et leurs effecteurs.....	35
Figure 10 : Molécule de fludarabine.....	36
Figure 11 : Molécule de cyclophosphamide.....	37
Figure 12 : Molécule de chlorambucil.....	38
Figure 13 : Molécule de bendamustine.....	39
Figure 14 : Structure d'une immunoglobuline G	40
Figure 16 : Site d'action de l'ibrutinib et de l'idélalisib.....	46
Figure 15 : Molécule d'ibrutinib	46
Figure 17 : Molécule d'idélalisib	51
Figure 18 : Survie sans progression des patients traités par fludarabine, cyclophosphamide, rituximab (Chemoimmunotherapy) ou fludarabine, cyclophosphamide (chemotherapy)...	59
Figure 19 : Survie globale des patients avec une anomalie génétique traités par FCR.....	60

Figure 20 : Survie sans progression des patients traités par bendamustine ou chlorambucil	61
Figure 21 : Survie sans progression des patients traités par chlorambucil ou chlorambucil plus ofatumumab	62
Figure 22 : Stratégies thérapeutiques selon les aptitudes physiques du patient (F : Fludarabine, C : Cyclophosphamide, R : Rituximab, B : Bendamustine, G : Obinutuzumab, CLB : Chlorambucil)	63
Figure 23 : Réponses au traitement par ibrutinib chez les patients ayant une délétion 17p	64
Figure 24 : Survie sans progression, survie globale et incidence cumulative de progression de la maladie chez les patients traités par ibrutinib et ayant une délétion 17p.....	65
Figure 26 : Pourcentage de survie chez les patients traités par idélalisib + rituximab.....	66
Figure 25 : Taux de réponse au traitement par idélalisib + rituximab dans les différents sous-groupes de patients.....	66
Figure 27 : Survie sans progression des patients traités par idélalisib + rituximab	67
Figure 28 : Diagramme décisionnel de traitement des patients en rechute/réfractaire à haut risque	70
Figure 29 : Survie sans progression chez les patients traités par ibrutinib versus ofatumumab.....	71
Figure 30 : Survie globale observée chez les patients traités par ibrutinib versus ofatumumab.....	71
Figure 31 : Survie sans progression des patients traités par idélalisib + rituximab versus placebo + rituximab.....	73
Figure 32 : Survie globale chez les patients traités par idélalisib + rituximab versus placebo + rituximab.....	73

Liste des abréviations

ADN = Acide Désoxyribonucléique

ALAT = Alanine Amino Transférase

AMM = Autorisation de Mise sur le Marché

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

ARN = Acide Ribonucléique

ASAT = Aspartate Amino Transférase

ATM = Ataxia Telangiectasia Mutated

ATU = Autorisation Temporaire d'Utilisation

BCL = Lymphome à cellules B

BCR = Récepteur des Cellules B

BMSCs = Cellules Stromales de la Moelle Osseuse

BTK = Tyrosine Kinase de Bruton

CHMP = Comité des Médicaments à Usage Humain

CMV = Cytomégalovirus

CYP3A4 = Cytochrome P450 3A4

EC = Cellules Endothéliales

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

EMA = Agence Européenne des Médicaments

FDA = U.S. Food and Drug Administration

FISH = Hybridation In Situ Fluorescente

IgVH = Gène des chaînes lourdes d'immunoglobulines

LBM = Lymphocytose B monoclonale

LDH = Lactate Deshydrogénase

LLC = Leucémie Lymphoïde Chronique

PDK1 = Phosphatidylinositol-3-dependent Kianse 1

PI3K = Phosphoinositide-3-kinase

PIP2 = Phosphatidylinositol-3,4-biphosphate

PIP3 = Phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate

PNN = Polynucléaires Neutrophiles

PPJ = Pneumonie à Pneumocystis jirovecii

PTEN = Phosphatase and tensin homologue delated on chromosome TEN

TK = Thymidine Kinase

TNF = Tumor Necrosis Factor

TLR = Toll Like Receptor

1. La Leucémie Lymphoïde Chronique

La Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) fait partie des syndromes lymphoprolifératifs. Elle est définie par la prolifération de lymphocytes B monoclonaux, morphologiquement matures, dans le sang et la moelle et pouvant même atteindre les ganglions et la rate.

1.1. Epidémiologie (Monnereau et al. 2013)

La Leucémie Lymphoïde Chronique est la plus fréquente des leucémies de l'adulte et a une prédominance masculine. Le nombre de nouveaux cas en France était de 4464 en 2012 dont 60% survenant chez l'homme. Son incidence est de 4,4/100000 personnes-années chez l'homme et de 2,2/100000 personnes-années chez la femme. Il y a donc deux fois plus d'hommes que de femmes touchés par la maladie.

La leucémie lymphoïde chronique est une maladie du sujet âgé. Son incidence augmente avec l'âge, atteignant 52,5/100000 entre 90-94 ans chez l'homme et 22,6/100000 chez la femme. L'âge médian de diagnostic de cette pathologie est de 71 ans chez l'homme et de 74 ans chez la femme. On observe plus de 44% des cas chez l'adulte de plus de 75 ans.

D'après une étude portant sur la période de 1980 à 2012, on observe une augmentation des cas incidents de 130% entre 1980 et 2012 chez l'homme comme chez la femme. Cette augmentation s'explique par une augmentation de l'espérance de vie à la naissance qui est de 78 ans chez l'homme et 85 ans chez la femme en 2009, mais également par un accès plus aisé, de nos jours, aux outils nécessaires au diagnostic (cytométrie en flux).

La Leucémie Lymphoïde Chronique n'a pas d'étiologie connue de nos jours. On sait cependant que le risque relatif de développer une LLC est 8,5 fois plus élevé chez les personnes ayant un membre de leur famille atteint par la maladie (9,9 fois plus élevé chez l'homme et 6,7 fois plus élevé chez la femme). Ceci laisse penser qu'il existe une prédisposition génétique.

Certains facteurs environnementaux sont suspectés d'avoir un lien avec le développement de la maladie : le tabac, l'alcool, les radiations ionisantes ou les pesticides. A ce jour, aucune étude ne permet de mettre en évidence la réelle implication de ces facteurs environnementaux.

1.2. Clinique

La Leucémie Lymphoïde Chronique est une maladie généralement asymptomatique où l'état général du patient est conservé. Au cours de l'évolution de la maladie, différents symptômes peuvent être observés :

- Un syndrome tumoral comprenant une polyadénopathie superficielle (cervicale, axillaire ou inguinale), une splénomégalie, voire même une hépatomégalie.
- Un envahissement tissulaire au niveau du foie, du tube digestif, de la sphère ORL, des poumons, de la peau ou de la plèvre.
- Une insuffisance médullaire entraînant une anémie hémolytique auto-immune (AHAI), un syndrome infectieux (infections bactériennes, virales ou fongiques) et un syndrome hémorragique.
- Un déficit immunitaire complexe comme une hypogammaglobulinémie, une gammapathie monoclonale modérée ou un Purpura thrombopénique auto-immun.

Dans la majorité des cas, la maladie est découverte de façon fortuite, lors d'un contrôle de routine de la numération formule sanguine. Parfois, elle peut être découverte, par le patient lui-même, lors de l'apparition d'adénopathies superficielles. Dans ces différents cas, on doit alors penser au diagnostic de LLC et réaliser des examens complémentaires de type : numération formule sanguine, frottis sanguin et immunophénotypage des cellules lymphoïdes par cytométrie en flux (Sutton et al. 2011).

1.3. Diagnostic (Aurrant et al. 2013)

Les critères de diagnostic de Leucémie Lymphoïde Chronique sont définis par : la présence d'une hyperlymphocytose sanguine B supérieure à 5×10^9 /L persistante plus de trois mois et par la présence de cellules lymphoïdes matures de petite taille possédant une chromatine mottée lors de l'examen du frottis sanguin.

Cependant, dès lors qu'une hyperlymphocytose persistante supérieure à 4×10^9 /L est détectée, des examens complémentaires doivent être réalisés. En effet, une hyperlymphocytose sans adénopathies ni signes cliniques définit une lymphocytose B monoclonale (LBM). C'est la première étape du développement d'une Leucémie

Lymphoïde Chronique. Il est donc recommandé de surveiller les personnes ayant une LBM.

Le diagnostic de LLC repose sur deux principaux examens (Cazin et al. 2013b) :

- Un frottis sanguin : il doit être réalisé en cas d'hyperlymphocytose. Dans les formes typiques de LLC, on observe de petits lymphocytes matures d'aspect proche de lymphocytes normaux. Ces cellules ont un rapport nucléo-cytoplasmique important. Le noyau est très volumineux, avec une chromatine dense contenant parfois des espaces plus claires. Le noyau est entouré d'un fin liseré correspondant au cytoplasme. Celui-ci, dépourvu de granulation, est peu basophile. Lors du frottis, on observe aussi des Ombres de Gumprecht également appelés noyaux nus. Ceux-ci correspondent à des lymphocytes tumoraux clivés (Troussard 2013).
- Un immunophénotypage des cellules sanguines par cytométrie en flux : cette étape diagnostique permet une nouvelle numération des lymphocytes et met en évidence différents marqueurs membranaires des lymphocytes sanguins. Elle recherche les marqueurs CD19 ou CD20 caractéristiques de la lignée B. Ainsi que différents marqueurs permettant d'établir le score de Matutes : le CD5, le CD23, l'expression d'Ig monotypique, le FMC7, l'expression de CD79b.

Ce score est la référence pour établir le diagnostic de LLC. Un point est accordé pour chacun des critères suivants : présence du CD5, du CD23, expression faible des immunoglobulines monotypiques, absence du FMC7 et expression faible du CD79b. Pour un score supérieur ou égal à 4, le diagnostic de LLC est posé. Pour un score inférieur à 3, le diagnostic de LLC est à écarter. Enfin pour un score égal à 3, le diagnostic peut être évoqué mais certains critères doivent alors être vérifiés : les lymphocytes sanguins doivent exprimer les marqueurs CD5, CD23, CD43, CD20 faiblement ou la cycline D1.

Cotation	1.	0.
CD5	+	—
CD23	+	—
Expression slg monotypique	Faible	forte
FMC7	—	+
Expression de CD79b	Faible	forte

Figure 1 : Score immunologique de Matutes/Moreau (Aurrant et al. 2013)

D'autres examens comme un myélogramme, une biopsie ostéomédullaire ou une biopsie ganglionnaire ne sont pas indispensables ni nécessaires à la pose du diagnostic de LLC.

1.4. Facteurs pronostiques

Les examens cités précédemment permettent de réaliser différentes classifications qui évaluent le pronostic de la maladie.

Il existe deux principales classifications : (Devereux et Cuthill 2013) (Blaser et al. 2013)

- La classification de Rai utilisée aux Etats-Unis : elle classe la maladie en 5 stades allant de 0 à 4. Le stade 0 est défini par la présence d'une hyperlymphocytose seule, le stade 1 par la présence simultanée d'une hyperlymphocytose et d'adénopathies, le stade 2 par une hyperlymphocytose accompagnée d'une splénomégalie ou d'une hépatomégalie, le stade 3 par une hyperlymphocytose à laquelle s'ajoute une anémie (hémoglobine inférieure à 110 g/l). Et enfin le stade 4 est défini par la présence concomitante d'une hyperlymphocytose et d'une thrombopénie (taux de plaquettes inférieur à 100 G/l).

Stades selon Rai	Stades selon Rai modifiés		Survie médiane
0	Bas risque	Lymphocytose (sang ou moelle) seule	150 mois
1	Risque intermédiaire	Lymphocytose et adénopathie	101 mois
2		Lymphocytose et splénomégalie et/ou hépatomégalie	71 mois
3	Haut risque	Lymphocytose et anémie (hémoglobine < 110 g/l)	19 mois
4		Lymphocytose et thrombopénie (plaquettes < 100 G/l)	19 mois

Figure 2 : Classification de Rai

- La classification de Binet utilisée principalement en France : elle se base tout d'abord sur l'examen clinique du patient. Il faut réaliser le décompte des aires ganglionnaires superficielles atteintes par une infiltration lymphocytaire. Il existe 5 aires ganglionnaires différentes : les aires cervicales, axillaires, inguinales ainsi que le foie et la rate. Une adénopathie est considérée comme significative si sa taille atteint au moins un centimètre. Le taux d'hémoglobine et de plaquettes est également pris en compte dans cette classification.

La maladie est dite de stade A s'il y a moins de 3 aires ganglionnaires palpables en l'absence d'anémie et de thrombopénie au niveau de l'héogramme.

De stade B s'il y a 3 aires ganglionnaires palpables ou plus mais toujours pas d'anémie, ni de thrombopénie.

Et enfin de stade C si l'hémogramme montre une anémie avec hémoglobine inférieure à 100 g/l et/ou une thrombopénie avec un taux de plaquettes inférieur à 100 G/l. Et cela, quelque soit le nombre d'aires ganglionnaires palpables.

La survie médiane des patients varie en fonction du stade de la maladie. Au stade A, la survie médiane est inchangée par rapport à la population générale. Au stade B, la survie médiane est estimée à 84 mois et à 24 mois pour le stade C.

Stades selon Binet			
A	Bas risque	Adénopathies (< 3 aires ganglionnaires)	Comme population générale
B	Risque intermédiaire	Adénopathies ($\geq$ 3 aires ganglionnaires)	84 mois
C	Haut risque	Hémoglobine < 100 g/l ou plaquettes < 100 G/l	24 mois

Figure 3 : Classification de Binet

Ces classifications permettent d'évaluer la nécessité ou non d'administrer un traitement au patient. En effet, en France, à un stade précoce de la maladie (stade A de la classification de Binet), il n'est pas recommandé de traiter le patient. Seule une surveillance est à effectuer chez ces patients tous les 3 à 6 mois puis tous les 6 mois à un an si la maladie du patient reste stable. Les stades B et C quant à eux nécessitent une prise en charge médicamenteuse afin d'améliorer au maximum le pronostic de la maladie.

Il existe également d'autres facteurs pronostiques usuels :

- Le temps de doublement des lymphocytes sanguins : s'il est inférieur à un an, il représente un facteur de mauvais pronostic
- L'aspect cytologique des lymphocytes sanguins : une morphologie atypique accompagne souvent certaines anomalies cytogénétiques dont la valeur pronostique défavorable est suggérée par plusieurs études
- L'infiltration de la moelle osseuse : en pratique, la recherche de cette infiltration n'est plus réalisée car elle n'apporte pas d'information supplémentaire par rapport à l'importance de la lymphocytose et aux marqueurs de prolifération (Troussard 2009)

- Les sous groupes des stades A :
 - o Stade A' : stade A avec lymphocytose < 30G/L et Hb > 120 g/L, de pronostic favorable
 - o Stade A'' : stade A avec lymphocytose > 30 G/L et Hb < 120 g/L, de pronostic défavorable

Ainsi que de nouveaux marqueurs biologiques d'évolutivité :

- Les marqueurs sériques :
 - o La concentration de β 2-microglobuline : son augmentation est de mauvais pronostic car elle implique un stade avancé de la maladie avec une charge tumorale importante ainsi qu'une mauvaise réponse aux traitements
 - o La concentration de thymidine kinase (TK) sérique : indicatif de prolifération et de l'évolutivité de la maladie.
 - o La concentration de CD23 soluble (sCD23) : une augmentation trop importante du CD23 soluble est un signe de mauvais pronostic.
- Les anomalies chromosomiques
- Le statut mutationnel des gènes des régions variables des chaînes lourdes des immunoglobulines : IgVH
- L'expression du CD38
- L'expression de ZAP-70

2. Physiopathologie

Il est apparu, depuis quelques années, que le caryotype du patient pouvait constituer un facteur pronostique important. Grâce au caryotype conventionnel et à l'Hybridation In Situ Fluorescente (FISH), il a été mis en évidence de nombreuses anomalies génétiques ayant une valeur pronostique et pouvant influencer le choix thérapeutique.

2.1. Anomalies génétiques et chromosomiques

2.1.1. La délétion 13q14

C'est la plus fréquente des anomalies génétiques, elle est retrouvée chez 55% des malades. Elle peut se trouver sous forme homozygote ou hétérozygote (la plus fréquente) (Nguyen-Khac 2010). Lorsque cette délétion est isolée, on constate une meilleure survie du patient (133 mois contre 111 mois chez les patients avec un caryotype normal) et une augmentation de la médiane de l'intervalle sans traitement (92 mois contre 49 mois en l'absence d'anomalie). Cependant, si cette délétion est associée à une translocation chromosomique additionnelle, la survie sans traitement est significativement moins longue (Hamblin 2007).

La région chromosomique où a lieu cette délétion 13q14 est une zone où l'on trouve habituellement deux microARNs (miR-15a et miR-16-1) favorisant l'apoptose cellulaire en régulant négativement l'expression de la protéine anti-apoptotique BCL-2. La présence de cette délétion entraîne une perte ou une baisse d'expression de ces micro-ARNs et par la même une diminution de la régulation négative du BCL-2 et de l'apoptose cellulaire.

2.1.2. La délétion 17p13

Cette délétion concerne tout ou partie du bras court du chromosome 17. Elle est observée dans moins de 10% des cas et affecte un autre gène suppresseur de tumeur : p53. p53 joue un rôle majeur dans l'arrêt du cycle cellulaire entre la phase G1 et la phase S et dans l'induction de la mort cellulaire par un phénomène d'apoptose lors de dommages de l'ADN (Hamblin 2007). Certaines thérapies, comme la fludarabine, ciblent l'apoptose induite par p53. Toute délétion ou mutation inactivant le gène p53 entraîne inévitablement une non-

réponse au traitement par ces drogues. Cette délétion 17p13 est donc une valeur pronostique majeure et s'accompagne des survies globales les plus courtes.

2.1.3. La délétion 11q22-23

On retrouve cette délétion chez 15-20% des malades. Elle est généralement retrouvée chez des patients jeunes (< 50 ans) et est associée à de volumineuses adénopathies (Troussard 2007). Le gène ATM (Ataxia Telangiectasia Mutated) est localisé dans la région 11q22 et code pour une protéine qui agit en amont de la protéine p53 dans la voie de réponse aux dommages de l'ADN. Cette anomalie est associée à un mauvais pronostic, une progression tumorale plus rapide et une survie globale significativement plus courte (Leroux et al. 2003).

2.1.4. La trisomie 12

C'est la première anomalie à avoir été décrite dans la LLC. Cette anomalie se retrouve dans environs 11 à 20% des LLC ce qui fait d'elle la 3^{ème} plus fréquente des anomalies de la LLC. On la retrouve surtout dans des formes de LLC atypiques sur le plan immunologique ou cytologique. Elle est souvent retrouvée chez des patients ayant un score de Matutes égal à 3. La présence de cette trisomie 12 entraîne une diminution de la survie sans traitement (33 mois vs 49 mois pour un caryotype normal) ainsi qu'une augmentation du risque de progression de la maladie (pronostic plus réservé chez ces patients). La survie globale reste cependant inchangée (114 mois vs 111 mois pour un caryotype sans anomalie).

La trisomie 12 résulterait de la duplication totale d'un des 2 chromosomes 12 homologues. La zone mise en cause se situerait entre les bandes 12q13 et 12q15. Cependant, il n'y a encore aucun gène connu dans cette région qui serait impliqué dans la pathogenèse des LLC avec trisomie 12.

Chromosomal aberration	Frequency (%)	Median overall survival (months)	Median treatment free survival (months)	Gene involved	Particularity
Deletion 17p13	~10	32	9	p53	Resistance to chemotherapy
Deletion 11q22–23	15–20	79	13	ATM (?)	Extensive lymphadenopathy
Trisomy 12	15–30	114	33	Unknown	—
Deletion 13q14	40–60	133	92	miR15a and miR16-1 (?)	Better prognosis than normal karyotype

Figure 4 : Marqueurs cytogénétiques les plus communs dans la LLC (Hamblin 2007)

2.1.5. La délétion 6q21-23

Cette délétion est assez rare, elle se retrouve dans moins de 10% des LLC. Le gène impliqué n'est à ce jour pas identifié et son rôle dans le développement de la maladie n'est pas défini.

2.1.6. Mutation des gènes des immunoglobulines

Les immunoglobulines sont des glycoprotéines constituées de deux chaînes lourdes et de deux chaînes légères, chacune comportant une région variable et une région constante. Quatre segments géniques, se trouvant sur le chromosome 14, codent pour la chaîne lourde : V (Variable), D (Diversité) et J (Jonction), et un segment pour le domaine constant, le segment C (Constant). Au niveau de la moelle osseuse, on observe un réarrangement somatique au sein des gènes codant les chaînes lourdes et légères ce qui permet le polymorphisme des immunoglobulines, c'est la recombinaison VDJ.

On observe par la suite des mutations somatiques des immunoglobulines qui surviennent après présentation de l'antigène de façon cellules T-dépendante dans les centres germinatifs. L'apparition des mutations ponctuelles dans les gènes chaînes lourdes des immunoglobulines (IgVH) permet à la cellule B naïve (IgD+, CD38-, CD27-) d'acquérir le phénotype d'une cellule mémoire (IgD-, CD38+, CD27+) et de produire ainsi des anticorps avec une affinité augmentée pour l'antigène (Troussard 2009).

Le réarrangement des segments ainsi que le processus d'hypermutation somatique, permet d'expliquer la possibilité de synthétiser un nombre considérable d'immunoglobulines différentes reconnaissant les divers antigènes.

Dans le cas de la leucémie lymphoïde chronique, il a été montré l'absence de mutations somatiques des gènes des immunoglobulines dans environ 40% des cas. Ce profil mutationnel étant inchangé au cours de la maladie.

L'étude du statut mutationnel permet de répartir les patients en deux groupes d'évolution bien distincts, l'absence de mutation des IgVH se définissant par une homologie $\geq 98\%$ à la séquence germinale (Véronèse et al. 2008) :

- Les LLC dites « naïves » ou non mutées, c'est-à-dire développées à partir d'un lymphocyte B naïf n'ayant pas transité par le centre germinatif du follicule lymphoïde secondaire et n'ayant pas rencontré d'antigène
- Les LLC dites « mémoires » ou mutées, c'est-à-dire développées à partir d'un lymphocyte B mémoire qui a transité par le centre germinatif et subi le phénomène d'hypermutation somatique des IgVH.

Les patients avec un profil non muté ont une médiane de survie nettement inférieure (8-9 ans) à celui des patients avec un profil muté (> 24 ans). Des études montrent également un lien entre l'absence de mutation de l'IgVH et la nécessité de mise en route d'un traitement, la réponse au traitement et la présence d'anomalies cytogénétiques de mauvais pronostic détectées par la méthode de FISH (Evrard et al. 2005). La valeur pronostique du statut mutationnel du gène IgVH a été de nombreuses fois confirmée par différents groupes de recherches. Ce statut mutationnel est particulièrement discriminant chez tous les patients quel que soit le stade de l'hémopathie maligne mais aussi chez les patients avec un stade A.

Il y a cependant une exception. Les patients ayant des cellules leucémiques exprimant le gène VH3-21 appartiennent au groupe muté mais leur survie est comparable à celle du groupe non mutés et on observe une fréquence accrue d'anomalie du p53 (Van Bockstaele et al. 2009).

En pratique, la détection de mutation du gène IgVH est onéreuse, techniquement longue et difficile et ne peut être applicable en routine. Cet élément majeur de pronostic reste à l'heure actuelle réservé à certains laboratoires spécialisés notamment pour la recherche clinique.

2.2. Voies de signalisations cellulaires

L'hyperlymphocytose observée lors d'une LLC est due à un défaut d'apoptose des lymphocytes et non à une accélération de la division cellulaire. Ceci peut être lié à une anomalie d'une ou de plusieurs voies de signalisation intracellulaire.

2.2.1. Stimulation du récepteur des cellules B

Le récepteur des cellules B (BCR) est une immunoglobuline membranaire que l'on trouve à la surface des lymphocytes B. Ce récepteur est composé de deux chaînes lourdes H (Heavy) et de deux chaînes légères L (Light) reliées entre elles par des ponts disulfures. Chaque chaîne lourde et légère comporte une partie variable V, lieu de fixation de l'antigène, et une partie constante C. Le BCR a une forme de « Y » et possède donc deux sites de fixation à l'antigène. Le BCR est également couplé à deux protéines de transduction du signal Ig- α et Ig- β (CD79A et CD79B) qui présentent à leur partie terminale intracytoplasmique des ITAMs (Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif).

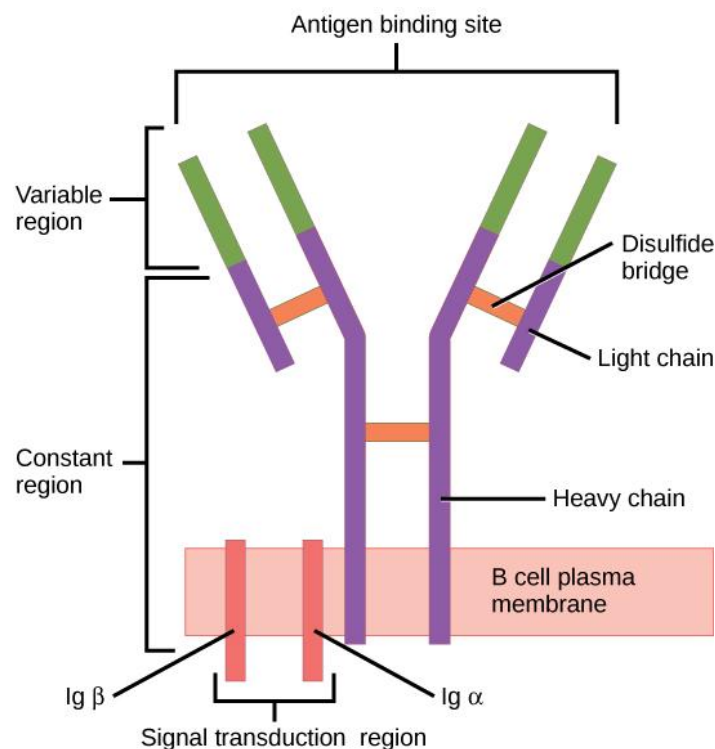


Figure 5 : Récepteur des cellules B

La fixation d'un antigène sur le BCR entraîne la phosphorylation des ITAMs de la partie intracytoplasmique du CD79A et CD79B. Cette phosphorylation aboutit au recrutement du signalosome qui comprends de nombreuses kinases et protéines adaptatrices (comme la kinase SYK, LYN, FYN et le BTK...). Cette phosphorylation se fait par l'intermédiaire de kinases de la famille des Src : LYN et SYK. SYK est responsable de la double phosphorylation de CD79A et CD79B et LYN permet une amplification continue du BCR via le recrutement de tyrosines kinases mais aussi la formation d'un complexe avec CD19 et d'autres molécules de costimulation qui diminue le seuil d'activation des cellules B.

LYN et SYK transmettent également le signal aux activateurs du cytosquelette, notamment la protéine HS1, ce qui entraîne une polymérisation des filaments d'actine. En parallèle, les protéines LYN et SYK activent, par une double phosphorylation, BTK (Tyrosine Kinase de Bruton) (Thieblemont 2015) et les protéines LYN et FYN activent les phosphoinositide-3-kinases (PI3K).

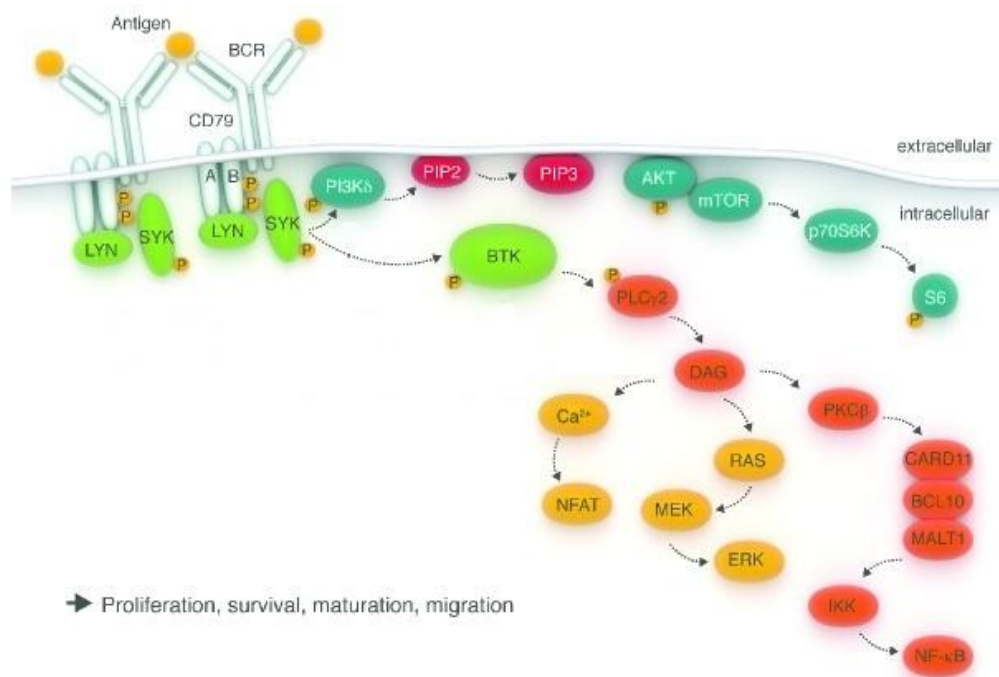


Figure 6 : Voies de signalisation induites par le BCR

2.2.1.1. Voie de signalisation par activation du BTK

La tyrosine kinase de Bruton (BTK) est une protéine intra-cytoplasmique de la famille des Tec kinases. BTK est exprimée dans toutes les cellules hématopoïétiques, à l'exception des

cellules lymphoïdes T et des plasmocytes (Dougé et al. 2016). C'est le principal médiateur entre le BCR et les voies de signalisation en aval.

Après fixation de l'antigène sur le BCR et phosphorylation de BTK, celui-ci active PLC γ 2 qui entraîne une cascade de réponses comme une mobilisation du calcium intracytoplasmique et l'activation des voies NF κ B et des MAP-kinases (ERK). Ces 2 voies vont mobiliser, à leur tour, les facteurs de transcription du noyau pour transcrire des gènes clés, impliqués dans la prolifération, la différenciation et la survie des lymphocytes B (Burger et Chiorazzi 2013).

BTK est également impliqué dans la signalisation en aval d'autres récepteurs importants pour les lymphocytes B : les récepteurs aux chimiokines CXCR4 et CXCR5 (fixant respectivement les chimiokines CXCL12 et CXCL13), certains récepteurs TLR (Toll-Like Receptor) ainsi que le récepteur BAFF (BAFF-R) (Thieblemont 2015). BTK intervient donc dans le contrôle du homing des cellules B et de leur migration vers les tissus lymphoïdes exprimant les chimiokines CXCL12 et CXCL13.

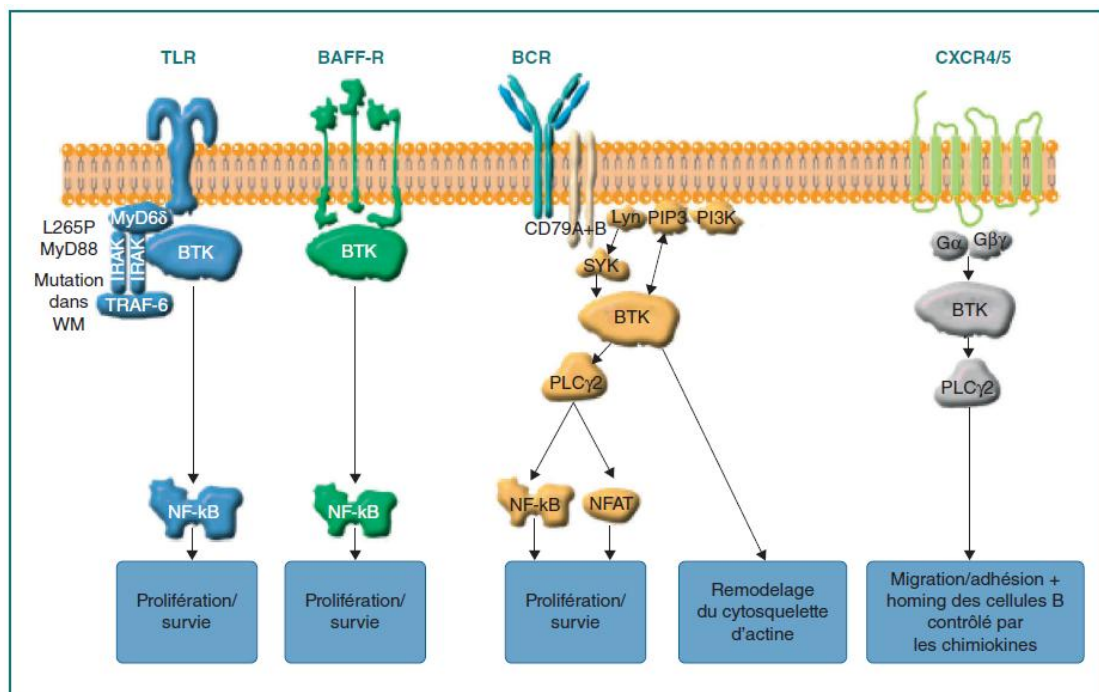


Figure 7 : Rôle de BTK dans les voies de signalisation du récepteur aux cellules B (BCR), du récepteur aux chemokines (CXCR4/CXCR5) et du récepteur Toll-Like (TLR)

Certaines études ont mis en évidence une différence entre la voie de signalisation du BCR des patients avec mutation du gène IgVH et des patients non-mutés. Les patients non-mutés auraient un BCR polyréactif et moins spécifique, qui reconnaît de nombreux antigènes comme des antigènes de son environnement et des auto-antigènes : les chaînes lourdes de myosine non-musculaire du cytosquelette (MYHIIA), la vimentine, de l'ADN simple ou double brin... et des antigènes bactériens, notamment les lipopolysaccharides (LPS). Au contraire, le BCR des patients mutés se lie à des antigènes plus spécifiques comme les β -1,6-glucanes retrouvés chez les levures et les champignons ainsi que le fragment Fc du facteur rhumatoïde. Les cellules des patients mutés montrent une phosphorylation constitutive des protéines de signalisation et une activation réduite de la réponse au signal après fixation d'antigènes sur le BCR. Les cellules des patients non-mutés sont, elles, extrêmement sensibles à la stimulation antigénique tout comme les cellules exprimant une grande quantité de protéines CD38 et ZAP-70 (Ten Hacken et Burger 2016).

2.2.1.2. La voie de signalisation PI3K-AKT-mTOR

PI3K est un hétérodimère composé de deux sous-unités : une catalytique (p110) et une autre régulatrice (p85). Cette enzyme peut être activée par différents mécanismes notamment via la fixation de ligands spécifiques (certains facteurs de croissance ou les interleukines) sur les récepteurs à activité tyrosine kinase ou par l'intermédiaire de RAS. Dans le cas des cellules B leucémiques, l'activation du BCR entraîne un recrutement de la sous-unité p85 au niveau de la membrane où elle est associée aux protéines LYN et FYN. La protéine LYN va alors phosphoryler les domaines intracytoplasmiques du CD19 membranaire. Cette double association va entraîner l'activation de la sous-unité p110, qui dans les cellules lymphoïdes B est la p110 δ , et ainsi l'activation de l'intégralité de la protéine PI3K δ (Woyach et al. 2012). Après activation, PI3K phosphoryle les Phosphatidylinositol-3,4-biphosphate (PIP2) membranaires ce qui conduit la formation des PI3,4,5-triphosphate (PIP3). Le PIP3 va ensuite permettre de recruter au niveau de la membrane la protéine AKT qui est à son tour phosphorylée et activée par la phosphatidylinositol-3-dependent kinase 1 (PDK1) à activité sérine-thréonine kinase (Brotelle et Bay 2016).

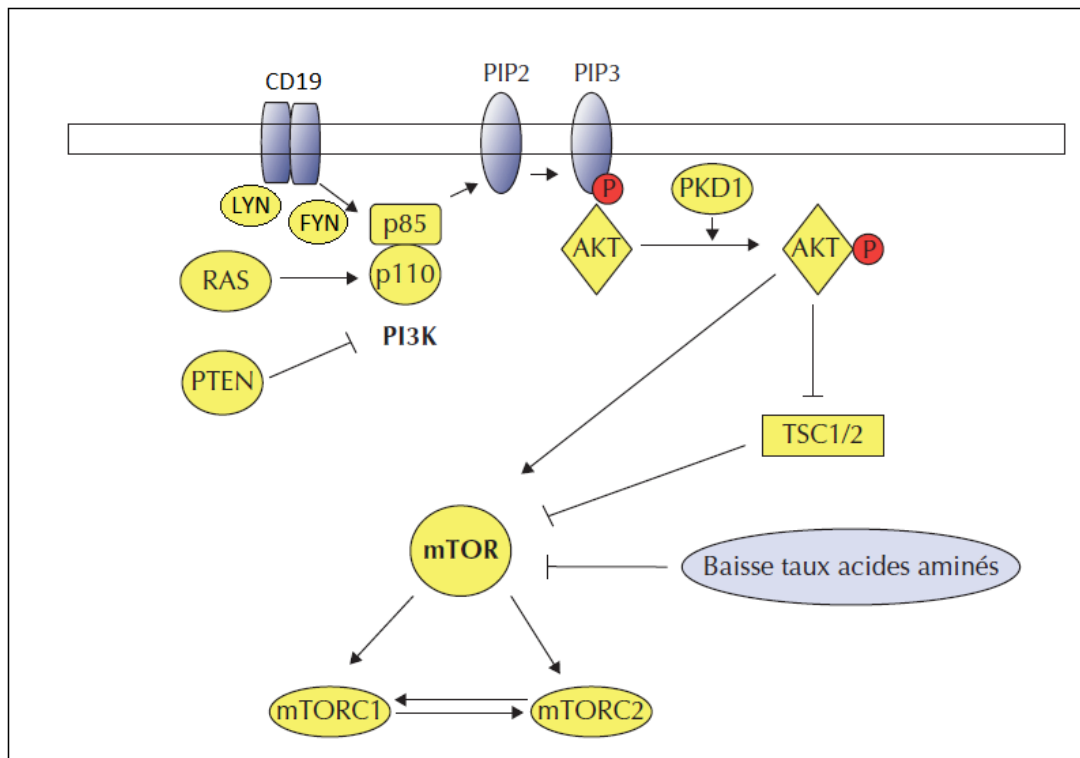


Figure 8 : Voie de signalisation PI3K-AKT-mTOR (Coutte et al. 2012)

La protéine AKT va alors activer la sérine-thréonine kinase mTOR (mammalian target of rapamycin) qui a un rôle majeur dans le contrôle de la croissance cellulaire, de l'apoptose et dans l'organisation du cytosquelette. Cette activation se fait via deux mécanismes principaux : par phosphorylation directe de mTOR par AKT et par inactivation du complexe TSC1/TSC2 qui, quand il est phosphorylé, entraîne une inhibition de mTOR (Polivka Jr. et Janku 2014). mTOR est également régulé par l'état nutritionnel de la cellule, c'est-à-dire par le taux d'acides aminés et de nutriments cytoplasmiques ainsi que par l'hypoxie. La protéine mTOR entre dans la composition de deux complexes :

- Le complexe mTORC1 qui est composé de mTOR, RAPTOR et des protéines mLST8, PRAS40 et Rheb
- Le complexe mTORC2 qui est composé de mTOR, RICTOR, mLST8 et Sin-1

mTORC1 a pour principales cibles d'aval la protéine 4EBP1 qui, une fois activée, libère le facteur de traduction eIF4E et la kinase S6K1. Cette dernière est impliquée dans la biogenèse ribosomale qui permet :

- la progression du cycle cellulaire de la phase G1 à la phase S, par l'interaction avec des protéines clefs comme 4EBP1, la cycline D1 et p27
- la régulation de l'apoptose par la libération des protéines BAD, Bcl2 et l'activation de la protéine p53.

mTORC2 joue, quant à lui, un rôle dans l'organisation du cytosquelette de la cellule.

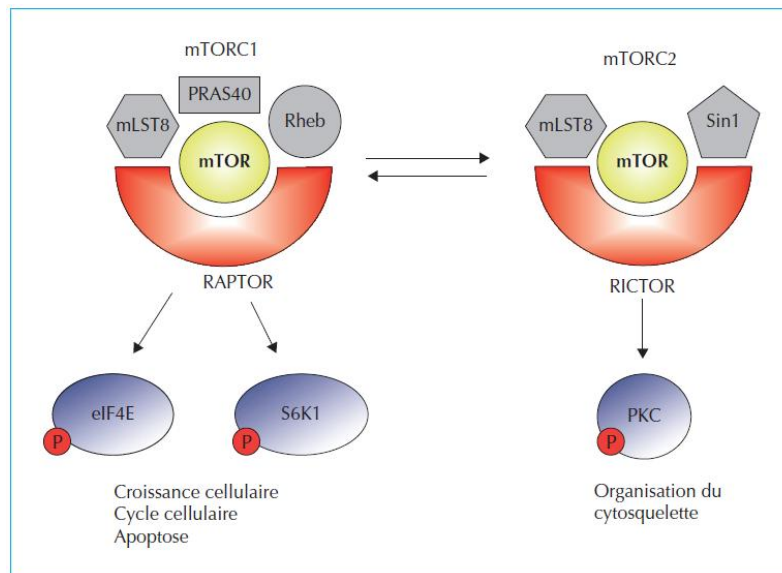


Figure 9 : Les complexes mTORC1, mTORC2 et leurs effecteurs

Il existe deux voies de régulation négative de l'activité de la protéine PI3K : une régulation par PTEN (Phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome ten) et une régulation par des phosphatases de la PI3K.

Il a été mis en évidence dans la leucémie lymphoïde chronique que la diminution de la régulation par PTEN pouvait être corrélée avec la progression de la maladie et la présence de facteurs de risques défavorables comme la délétion TP53. De plus, PI3K semble être constitutivement active dans la LLC ce qui entraîne une phosphorylation continue de AKT et mTOR.

3. Traitements classiques de la LLC

3.1. La fludarabine (Fludara®)

La fludarabine (F) fait partie des analogues de purines. Elle va agir en inhibant plusieurs enzymes intervenant dans la synthèse de l'ADN cellulaire. De plus, en raison d'une inhibition partielle de l'ARN polymérase II, elle entraîne une importante inhibition de la synthèse protéique. Il a été montré que ses effets sur l'ADN, l'ARN et la synthèse des protéines contribuent à l'inhibition de la croissance cellulaire.

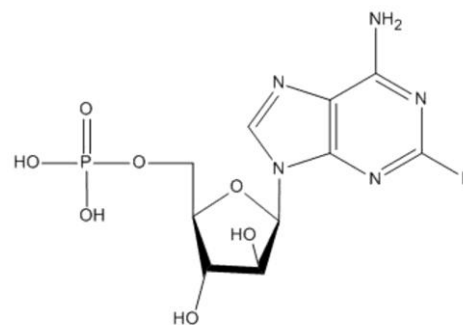


Figure 10 : Molécule de fludarabine

Ce traitement est le traitement de première intention dans la LLC chez les patients en stade avancé de la maladie (Stade B/C de Binet), en association avec le cyclophosphamide et le rituximab.

La posologie recommandée de fludarabine (Fludara®) est de 40 mg/m²/j de surface corporelle (la surface corporelle moyenne étant de 1,7 m² chez l'homme) administrée en une prise par voie orale en cure de 3 jours consécutifs tous les 28 jours.

La durée du traitement dépend de l'efficacité du traitement et de la tolérance au produit. La fludarabine doit être administrée jusqu'à l'obtention d'une réponse optimale (rémission complète ou partielle, en général après 6 cures), puis interrompu (Ministère des affaires sociales et de la santé 2016).

La fludarabine existe également sous forme de poudre pour solution injectable ou pour perfusion. La dose recommandée pour l'administration IV est de 25 mg/m²/j de phosphate de fludarabine.

Chez les patients insuffisants rénaux, un ajustement posologique est nécessaire. Si la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 70 ml/min, la dose doit être diminuée de moitié et un suivi hématologique doit être instauré afin d'évaluer la toxicité. Le traitement par fludarabine est contre-indiqué si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors du traitement par fludarabine sont :

- Une myélosuppression : neutropénie, thrombopénie, anémie

- Des infections incluant des pneumonies ou des infections opportunistes
- Des affections respiratoires : notamment une toux
- Des affections gastro-intestinales : nausées, vomissements, diarrhées
- Des troubles généraux : fièvre, fatigue, faiblesse
- Un syndrome de lyse tumoral (surtout en cas de forte masse tumorale) : cet effet indésirable est évité par la mise en place d'un traitement préventif lors du premier cycle de cure. Ce traitement consiste en l'hyperhydratation du patient (3L/j de J1 à J5), la prise d'un diurétique comme le furosémide et d'un hypouricémiant (si syndrome tumoral important) comme l'allopurinol.

3.2. Les agents alkylants

3.2.1. Le cyclophosphamide (Endoxan®)

Le cyclophosphamide fait partie des agents alkylants. Leur rôle est d'inhiber la transcription et la réplication de l'ADN ce qui leur confère une action antimétabolique et antirépliquative, prédominant sur les lymphocytes B.

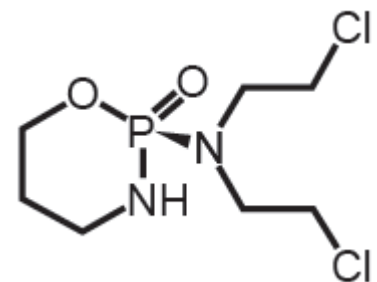


Figure 11 : Molécule de cyclophosphamide

Il est utilisé en association avec la fludarabine et le rituximab pour le traitement des patients atteints de LLC de stade B et C en bon état général.

La posologie communément utilisée pour le cyclophosphamide est de 250 mg/m² de surface corporelle administré en une prise par voie orale en cure de 3 jours consécutifs tous les 28 jours. Le médicament est à administrer de préférence le matin à jeun avec un grand verre d'eau et doit être suivi d'une absorption suffisante de boisson après la prise (ANSM 2006).

Ce médicament est contre-indiqué :

- Chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace (contrôle par un test de grossesse de l'absence de grossesse avant l'administration de cyclophosphamide)
- En association avec certains vaccins notamment la fièvre jaune et est déconseillé avec les vaccins vivants atténués.

La tolérance générale et locale du cyclophosphamide est bonne. Quelques effets indésirables peuvent être parfois retrouvés :

- Une neutropénie
- Des nausées et vomissements prévenus et supprimés par des antiémétiques
- Une alopecie inconstante, transitoire et réversible
- Une aménorrhée ou une azoospermie peuvent apparaître de façon transitoire ou définitive, de ce fait il peut être envisagé une conservation du sperme ou des ovocytes
- Risque augmenté de tumeurs secondaires.

3.2.2. Le chlorambucil (Chloraminophène®)

Le chlorambucil appartient à la famille des agents alkylants. Leur rôle est d'inhiber la transcription et la réplication de l'ADN ce qui leur confère une action antimitotique et antirépliquative, prédominant sur les lymphocytes B. Il est également immunodépresseur, et déprime sélectivement la lignée lymphoïde.

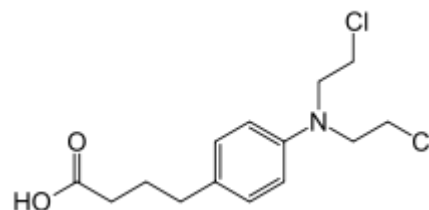


Figure 12 : Molécule de chlorambucil

Le chlorambucil a longtemps été le traitement de référence de la leucémie lymphoïde chronique. Actuellement, le chlorambucil est le traitement de première ligne chez les patients âgés.

La prise de chlorambucil se fait par voie orale (chloraminophène®) soit en continu soit en discontinu. Les traitements discontinus doivent être préférés aux traitements continus en raison du risque de cytopénies symptomatiques et de syndrome myélodysplasique (Cazin et al. 2013a).

La posologie recommandée de chlorambucil est :

- En traitement continu de 1 à 6 gélules (soit 2 à 12 mg) une fois par jour
- En traitement discontinu de 6 mg à 10 mg/m²/prise une fois par jour en cure de 5 jours consécutifs tous les 30 jours
- En association avec les anti-CD20 de 0,5 mg/kg/jour à J1 et J15 pendant 6 cycles.

Le traitement se prend le matin à jeun. Les doses doivent être adaptées chez le patient insuffisant rénal ayant une clairance < 30 ml/min.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors du traitement par chlorambucil sont (ANSM 2003) :

- Une hématotoxicité avec risque de lymphocytopénie au long cours
- Une aplasie médullaire, des troubles hépatiques, gastro-intestinaux et dermatologiques
- Une aménorrhée ou une azoospermie peuvent apparaître de façon rapide (3-4 semaines), transitoire ou définitive. De ce fait, il peut être envisagé une conservation du sperme ou des ovocytes
- Des nausées et vomissements peu sévères
- Une hyperuricémie.

3.2.3. La bendamustine (Levact®)

La bendamustine est un agent alkylant antitumoral. Son action antinéoplasique et cytocide est essentiellement basée sur l'établissement de liaisons covalentes croisées par alkylation de l'ADN simple brin ou double brin. En conséquence, les fonctions de matrice de l'ADN, sa synthèse et sa réparation sont déficientes.

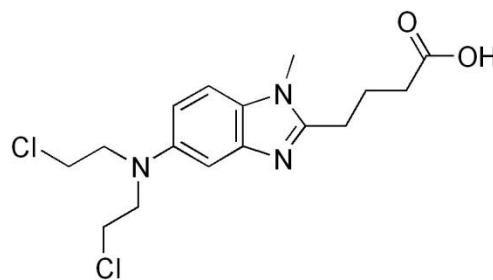


Figure 13 : Molécule de bendamustine

La bendamustine est le traitement de première ligne de la LLC de stade B et C de Binet des patients chez qui une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée (personnes avec comorbidités, insuffisance rénale sévère...).

La posologie communément utilisée pour la bendamustine est de 100 mg/m² de surface corporelle en monothérapie et de 90 mg/m² en association avec un anti-CD20. Le traitement est à administrer une fois par jour en cure de 2 jours consécutifs tous les 28 jours. Le Levact® est une poudre pour solution à diluer pour perfusion. Il est administré par perfusion intraveineuse de 30 à 60 minutes (ANSM 2013).

Ce médicament est contre-indiqué en cas :

- D'insuffisance hépatique sévère (bilirubine sérique > 3 mg/dl)
- De myélosuppression sévère et anomalie importante de la NFS (taux de leucocytes et/ou plaquettes respectivement < 3000/ μ l ou < 75000/ μ l)
- De vaccination contre la fièvre jaune.

Chez la femme en âge de procréer il est important de mettre en place des méthodes de contraception efficaces avant et pendant le traitement par bendamustine. Les hommes traités doivent être avertis de ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement et ce jusqu'à 6 mois après la fin de celui-ci. Ils doivent être informés de la possibilité de conservation de leur sperme avant le traitement en raison du risque d'infertilité irréversible au cours du traitement.

Les principaux effets indésirables de ce traitement sont :

- Des réactions hématologiques : leucopénie, thrombopénie
- Des toxicités dermatologiques : réactions allergiques, alopecie
- Des symptômes généraux : fatigue, fièvre
- Des affections gastro-intestinales : nausées, vomissements, diarrhée, constipation
- Une aménorrhée.

3.3. Les anticorps monoclonaux :

Le rituximab, l'ofatumumab et l'obinutuzumab sont des anticorps monoclonaux anti-CD20 utilisés en association avec les chimiothérapies. Ils se fixent sur l'antigène CD20 transmembranaire des lymphocytes B ce qui entraîne par divers mécanismes la lyse de ces lymphocytes.

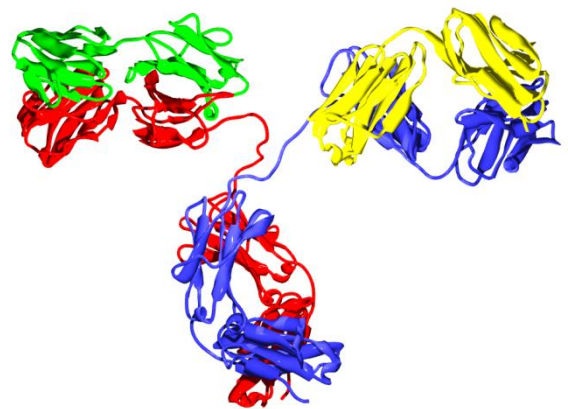


Figure 14 : Structure d'une immunoglobuline G

3.3.1. Le rituximab (Mabthera®)

Le rituximab est utilisé pour le traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, non précédemment traités et en rechute ou réfractaire.

Le traitement par rituximab est administré par perfusion intraveineuse de 375 mg/m² de surface corporelle à J1 du premier cycle, suivi par 500 mg/m² de surface corporelle administré à J1 de chaque cycle suivant, pour un total de 6 cycles (European Medicines Agency 2016d).

Un traitement prophylactique par une hydratation appropriée et une administration d'un hypouricémiant 48 heures avant l'instauration du traitement sont recommandés chez les patients atteints de LLC afin de réduire le risque de syndrome de lyse tumorale. Chez les patients ayant un nombre de lymphocytes > 25.10⁹/l, une prémédication par 100 mg de prednisone ou prednisolone par voie intraveineuse est recommandée peu avant la perfusion de MabThera®, afin de réduire le risque de réaction aiguë liée à la perfusion et/ou de syndrome de relargage des cytokines et leur sévérité. Une prémédication composée d'un antipyrétique et d'un antihistaminique, par exemple paracétamol et dexchlorphéniramine (Polaramine®), doit toujours être donnée avant chaque administration de rituximab.

Chez la femme en âge de procréer, des mesures contraceptives efficaces doivent être mises en place tout au long du traitement par Rituximab et pendant 12 mois après son arrêt en raison de la présence durable du rituximab chez les patients présentant une déplétion en lymphocytes B.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors du traitement par rituximab sont :

- Des réactions liées à la perfusion (incluant le syndrome de relargage des cytokines et le syndrome de lyse tumorale) qui surviennent le plus souvent lors de la première perfusion, l'incidence des symptômes liés à la perfusion diminue considérablement lors des perfusions ultérieures
- Des infections bactériennes et virales, notamment des bronchites
- Des événements cardio-vasculaires : infarctus du myocarde, fibrillation auriculaire...

3.3.2. L'ofatumumab (Arzerra®)

L'ofatumumab est utilisé en association avec le chlorambucil ou la bendamustine dans le traitement des patients atteints d'une LLC qui n'ont pas reçu de traitement préalable et qui ne sont pas éligibles à un traitement à base de fludarabine (personne âgée, avec comorbidités, insuffisance rénale sévère...).

Le traitement par ofatumumab chez les patients non précédemment traités est administré par perfusion intraveineuse de 300 mg à J1, suivi de 1000 mg à J8 lors du premier cycle. Puis la posologie est de 1000 mg à J1 de chaque cycle suivant pour un total de minimum 3 cycles de 28 jours et maximum 12 cycles (European Medicines Agency 2016a).

Dans le cas de LLC réfractaires, la posologie est de 300 mg lors de la première perfusion puis de 2000 mg pour toutes les perfusions suivantes. Les perfusions sont administrées chaque semaine pendant 8 semaines consécutives, suivies, 4 à 5 semaines plus tard d'une perfusion tous les 28 jours pendant 4 mois consécutifs.

Le traitement par ofatumumab doit toujours être précédé d'un traitement préventif réalisé entre 30 minutes et 2 heures avant la perfusion d'Arzerra® à base de : paracétamol, d'un anti-histaminique per os ou intraveineux type cétirizine et d'un corticoïde intraveineux type prednisolone. Ce traitement a pour but de diminuer le risque de réactions liées à la perfusion.

Chez la femme en âge de procréer, des mesures contraceptives efficaces doivent être mises en place tout au long du traitement par ofatumumab et pendant 12 mois après son arrêt.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors du traitement par ofatumumab sont :

- Des réactions liées à la perfusion incluant le syndrome de relargage des cytokines, des tremblements, des frissons, une hyperhydrose, une fatigue, une fièvre
- Des infections des voies respiratoires basses, incluant des pneumonies, et des voies respiratoires hautes
- Des affections hématologiques : neutropénie, anémie
- Des affections gastro-intestinales : nausées, diarrhées.

3.3.3. L'obinutuzumab (Gazyvaro®)

L'obinutuzumab est utilisé en association avec le chlorambucil dans le traitement des patients atteints d'une LLC qui n'ont pas reçu de traitement préalable et présentant des comorbidités les rendant inéligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose (European Medicines Agency 2016b).

Le traitement par obinutuzumab est administré par perfusion intraveineuse de 100 mg à J1, suivi de 900 mg à J2 puis 1000 mg à J8 et enfin à nouveau 1000 mg à J15 lors du premier cycle. Puis la posologie est de 1000 mg à J1 de chaque cycle suivant pour un total de 6 cycles de 28 jours.

Un traitement prophylactique par une hydratation appropriée et une administration d'un hypouricémiant, type allopurinol, 12 à 24 heures avant l'instauration du traitement est recommandé chez les patients ayant un nombre de lymphocytes circulants $> 25.10^9/l$, afin de réduire le risque de syndrome de lyse tumoral.

Une prémédication par corticoïde intraveineux, antalgique/antipyrétique oral et antihistaminique doit également être instaurée au moins 1 heure avant la perfusion de Gazyvaro® afin de réduire le risque de réaction aiguë liée à la perfusion.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par obinutuzumab et jusqu'à 18 mois après son arrêt.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors du traitement par obinutuzumab sont :

- Des réactions liées à la perfusion incluant une fièvre, des frissons, des nausées, une hypotension
- Des affections hématologiques : neutropénie, anémie, thrombopénie
- Des affections gastro-intestinales : diarrhées, constipation
- Un syndrome de lyse tumorale.

3.3.4. L'alemtuzumab (Campath®)

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal humanisé anti-CD52.

L'alemtuzumab a eu jusqu'en août 2012 une autorisation de mise sur le marché européenne sous la dénomination de Mabcampath® dans l'indication : « Traitement de la LLC à cellules B pour laquelle une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée ». Depuis l'abrogation de son AMM, l'alemtuzumab n'est plus commercialisé et n'est disponible que dans le cadre d'ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) nominatives sous la forme Campath® 30 mg/ml, solution à diluer pour perfusion. L'alemtuzumab n'est alors délivré dans la LLC que dans l'indication du produit préalablement autorisé ou dans le cadre d'essais cliniques. L'ATU est délivrée nominativement pour un patient donné et pour une durée limitée (ANSM, 2012). L'alemtuzumab est, en pratique, surtout utilisé en association aux corticoïdes à forte dose, en première intention chez les patients avec une délétion 17p et/ou une mutation TP53 (Aurrant et al. 2013).

Contenu de sa très mauvaise tolérance infectieuse, l'alemtuzumab est réservé à l'usage hospitalier et nécessite un contrôle particulier pendant le traitement.

Le traitement par alemtuzumab est administré par perfusion intraveineuse à dose croissante : 3 mg à J1, 10 mg à J2 et 30 mg à J3 au cours de la première semaine. Puis la posologie recommandée est de 30 mg par jour, 3 fois par semaine, un jour sur deux, sur une période de 12 semaines maximum.

Une prémédication par stéroïdes oraux ou intraveineux, antihistaminique (Diphenhydramine) et analgésique (paracétamol) doit également être instaurée 30 à 60 minutes avant chaque perfusion de Campath®, ainsi qu'une antibioprophylaxie à base d'antibiotiques et d'antiviraux pendant et après le traitement.

L'alemtuzumab est contre-indiqué en cas d'infection générale évolutive, d'une infection par le VIH et de grossesse. Il est d'ailleurs recommandé la mise en place de mesures de contraception efficaces chez l'homme et la femme en âge de procréer, durant le traitement par alemtuzumab et pendant les 6 mois suivant le traitement.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors du traitement par alemtuzumab sont :

- Des réactions liées à la perfusion incluant une fièvre, des frissons, des nausées, une hypotension, un rash, une urticaire, une tachycardie et une dyspnée
- Des cytopénies : neutropénie, lymphopénie, anémie, thrombocytopénie
- Des infections : virémie à cytomégalovirus (CMV), infection à CMV et autres infections
- Des affections gastro-intestinales : nausées, vomissements, douleurs abdominales
- Des symptômes neurologiques : insomnie, anxiété.

3.4. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Malgré les progrès de la chimiothérapie, la LLC reste une hémopathie incurable qui a justifiée le développement de greffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH).

Le traitement par allogreffe de CSH est préconisé chez les patients jeunes porteurs de LLC ayant un mauvais pronostic (Guièze et al. 2012).

L'indication de greffe doit être discutée de façon précoce afin de la proposer à des patients n'ayant pas eu plusieurs lignes de traitement préalables (Michallet et Michallet 2006).

L'allogreffe de CSH doit être précédée d'un conditionnement myéloablatif afin d'obtenir une meilleure réponse au traitement et une guérison de la LLC.

L'allogreffe reste un traitement utilisé à titre occasionnel compte tenu du faible nombre de patients jeunes ayant une LLC.

4. Nouvelles thérapies ciblées orales : Ibrutinib et Idélalisib

4.1. Ibrutinib (Imbruvica®)

4.1.1. Classification pharmacologique, mécanisme d'action

L'ibrutinib est une nouvelle molécule de thérapie ciblée. C'est un agent antinéoplasique, inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton. Il se fixe de façon covalente sur le résidu cystéine (Cys-481) du site actif de la BTK, ce qui empêche l'activité de la

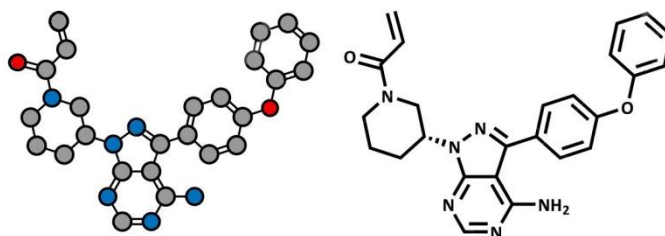


Figure 15 : Molécule d'ibrutinib

kinase et bloque la cascade de signalisation du récepteur des cellules B (BCR). Ceci entraîne une inhibition efficace de la prolifération et de la survie des cellules B malignes. De plus, cette inhibition de la BTK perturbe l'interaction des cellules B leucémique avec leur microenvironnement, en altérant l'expression des molécules d'adhésion et en interférant avec l'expression des chimiokines nécessaires au « homing » des cellules B (Sanford et al. 2015).

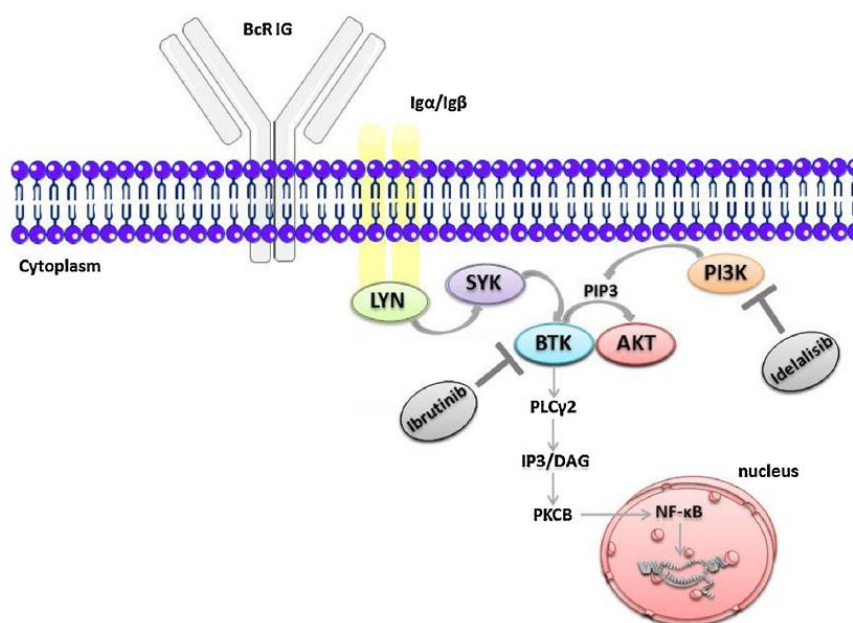


Figure 16 : Site d'action de l'ibrutinib et de l'idélalisib

La prise d'ibrutinib au long cours chez les patients ayant une LLC entraîne une augmentation de la lymphocytose généralement associée à une diminution des lymphadénopathies. Cette hyperlymphocytose est due à l'efflux de cellules tumorales des tissus vers le sang et ne doit pas être considérée comme une progression de la maladie. Ce phénomène se produit généralement dès les premières semaines (délai médian 1,1 semaines) de traitement par ibrutinib et diminue après plusieurs semaines (délai médian de 18,7 semaines) (European Medicines Agency 2016c).

4.1.2. Indications et informations administratives

L'ibrutinib est un médicament qui est commercialisé par le laboratoire Janssen Cilag sous le nom d'Imbruvica®.

Ce médicament a tout d'abord été approuvé par la U.S. Food and Drug Administration (FDA) le 12 février 2014 dans l'indication : « traitement des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique ayant déjà reçu au moins un traitement au préalable ». Il avait déjà obtenu en novembre 2013 une autorisation de mise sur le marché dans l'indication : « traitement des patients atteints de lymphome à cellules du manteau ayant déjà reçu au moins un traitement préalable » (US FDA 2015).

Au niveau européen, une demande d'AMM centralisée a été déposée en décembre 2013, dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique et du lymphome du manteau.

En France, le laboratoire Janssen a tout d'abord demandé une l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) de cohorte pour ce médicament le 15 janvier 2014 auprès de l'ANSM. L'ANSM a évalué que le rapport bénéfice/risque de l'ibrutinib était favorable dans la leucémie lymphoïde chronique/lymphome lymphocytaire et dans le lymphome à cellules du manteau. Le 30 janvier 2014, la Commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice/risque des produits de santé a donné un avis favorable à l'ATU de cohorte dans les deux indications suivantes (ANSM 2014) :

- L'ibrutinib est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire.

- L'ibrutinib est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ou d'un lymphome lymphocytaire (LL) en rechute ou réfractaire.

Le laboratoire Janssen a obtenu l'autorisation de mise sur le marché européen le 21 octobre 2014 pour les deux indications suivantes :

- traitement des 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 ;
- traitement des adultes atteints d'un lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire.

Cette décision de la Commission Européenne fait suite à l'avis positif émis par le Comité des Médicament à Usage Humain (CHMP) de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) le 24 juillet 2014. Cette approbation autorise la commercialisation d'Imbruvica® dans les 28 pays de l'Union Européenne (European Medicines Agency 2014).

L'ibrutinib est un médicament liste I, à prescription restreinte : prescription hospitalière réservée aux médecins compétents en maladie du sang et aux spécialistes et services en hématologie. Ce médicament est uniquement délivré par les pharmacies à usage intérieur pour une dispensation hospitalière ou en rétrocession ambulatoire.

4.1.3. Posologie et administration

L'Imbruvica® est un médicament commercialisé sous forme de gélule dosée à 140 mg. La posologie usuelle est de 420 mg/ jour (soit 3 gélules) en une prise par jour. Les gélules sont à avaler avec de l'eau, de préférence à heure fixe. Les gélules ne doivent en aucun cas être ouvertes, croquées ou écrasées.

La posologie peut être diminuée en cas d'intolérance jusqu'à 140 mg par prise. La posologie doit également être diminuée en cas d'insuffisance hépatique légère à 280 mg par prise car l'ibrutinib est une molécule métabolisée par le foie.

L'ibrutinib ne doit pas être administré avec du jus de pamplemousse ou d'oranges amères afin d'éviter certaines interactions (voir paragraphe « interactions »).

En cas d'oubli de prise à l'heure habituelle, celle-ci peut être prise dès que possible le jour même, avec un retour à l'heure habituelle le jour suivant. Le patient ne doit en aucun cas prendre de gélules supplémentaires pour compenser la dose oubliée.

4.1.4. Contre-indications

L'ibrutinib est contre-indiqué :

- En cas d'hypersensibilité à l'ibrutinib ou à l'un des excipients
- En cas d'hypersensibilité à la classe des pipéridines (ex : rispéridone, dompéridone, flécaïnide, ébastine...)
- Avec la prise de millepertuis compte tenu de sa forte induction enzymatique au niveau des cytochromes hépatiques qui risque d'entraîner une diminution de l'efficacité de l'ibrutinib
- avec la Warfarine et d'autres anti-vitamines K
- pendant la grossesse et l'allaitement

4.1.5. Précautions d'emploi

Chez la femme en âge de procréer, des mesures contraceptives efficaces doivent être mises en place tout au long du traitement par ibrutinib et pendant 3 mois après son arrêt. Aucune donnée actuelle ne permet de savoir si l'ibrutinib réduit l'efficacité des contraceptifs hormonaux. C'est pourquoi les femmes utilisant une contraception hormonale doivent ajouter une méthode de contraception mécanique.

Chez les patients ayant déjà un traitement par anticoagulant ou par des médicaments inhibant la fonction plaquettaire, le risque hémorragique est augmenté avec la prise d'ibrutinib. Il est donc recommandé une prudence et une surveillance particulière chez ces patients.

Avant toute intervention chirurgicale, le traitement par ibrutinib doit être suspendu et cela au moins 3 à 7 jours avant et après la chirurgie compte tenu du risque hémorragique ou de saignement.

4.1.6. Interactions

Il a été montré que l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 (kétoconazole, diltiazem, jus de pamplemousse ou d'oranges amères...) avec l'ibrutinib peut conduire à l'augmentation de l'exposition à l'ibrutinib et donc à un risque plus élevé de toxicité. Inversement, l'utilisation d'inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 (carbamazépine, rifampicine, millepertuis...) avec l'ibrutinib peut conduire à une diminution de l'exposition à l'ibrutinib et ainsi à un manque d'efficacité du traitement. Par conséquent, l'utilisation d'inhibiteurs/inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 en association avec l'ibrutinib doit être évitée tant que possible et la co-administration doit être réservée à de rares cas où le rapport bénéfices/risques est suffisant.

4.1.7. Effets indésirables

D'après trois études cliniques de phase 2, deux études cliniques de phase 3 et l'expérience post-commercialisation, il a été mis en évidence les effets indésirables suivants :

- Des infections : pneumonie, infection des voies respiratoires supérieures, sinusite, infections cutanées, infection des voies urinaires
- Des affections hématologiques : neutropénie, thrombopénie, anémie
- Des affections du système nerveux : sensation de vertige, céphalées
- Des affections vasculaires : hémorragie, ecchymose
- Des affections gastro-intestinales : diarrhées, constipation, nausées, vomissements, stomatite
- Des affections de la peau : rash
- Des affections musculosquelettiques et systémiques : arthralgies, contractures musculaires, douleur musculosquelettique
- Des troubles généraux : pyrexie, œdème périphérique.

Ce médicament fait actuellement l'objet d'une surveillance supplémentaire, suite à son autorisation de mise sur le marché, pour permettre l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité de ce médicament. Il est donc recommandé aux professionnels de santé de déclarer tout effet indésirable suspecté. La liste des effets indésirables est donc amenée à évoluer dans les mois à venir si de nouvelles déclarations d'effets indésirables sont rapportées.

4.2. Idélalisib (Zydelig®)

4.2.1. Classification pharmacologique, mécanisme d'action

L'idélalisib est une nouvelle molécule de thérapie ciblée. C'est un agent antinéoplasique, inhibiteur de la phosphatidylinositol 3-kinase p110 δ (PI3K δ). C'est un inhibiteur sélectif de la fixation d'ATP sur le domaine catalytique de la PI3K δ . Il induit une inhibition de la phosphorylation du phosphatidylinositol qui ne va alors pas phosphoryler AKT. Cela bloque la suite de la cascade de signalisation du récepteur des cellules B (BCR). L'idélalisib s'oppose à l'effet antiapoptotique du CD40 ligand (facteur d'activation des cellules B),

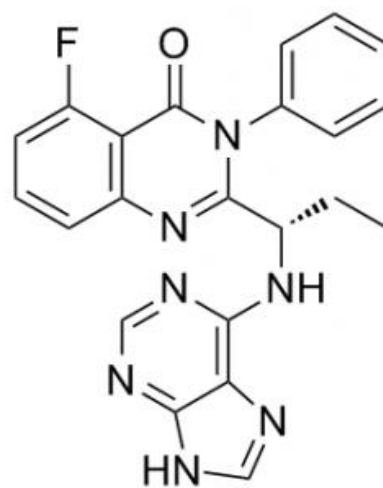


Figure 17 : Molécule d'idélalisib

du Tumor Necrosis Factor (TNF) α et de la fibronectine. L'idélalisib inhibe l'adhésion des cellules leucémiques aux cellules endothéliales (EC) et aux BMSCs (cellules stromales de la moelle osseuse) via les intégrines. Ceci entraîne une apoptose des cellules tumorales ainsi qu'une redistribution des cellules de LLC des tissus vers le sang. (Desai et al. 2015). Les ganglions lymphatiques régressent rapidement ce qui induit une augmentation de la lymphocytose sanguine qui ne doit pas être confondue avec une progression de la maladie.

4.2.2. Indication et informations administratives

L'ibrutinib est un médicament qui est commercialisé par le laboratoire GILEAD Sciences sous le nom Zydelig®.

La spécialité Zydelig® a fait l'objet d'une ATU de cohorte dans les indications suivantes : « Zydelig est indiqué en association avec le rituximab pour le traitement de patients adultes atteints d'une LLC en rechute ou en progression après deux lignes de traitement et en première ligne chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53 pour lesquels une chimio-immunothérapie n'est pas appropriée ». Il est également indiqué dans « le traitement des patients atteints de lymphome non hodgkinien indolent réfractaire après 2 lignes de traitement (ayant comporté rituximab et un alkylant) ».

Le 24 juillet 2014, le Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP) de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) a émis un avis favorable à la demande d'AMM du Zydelig® pour les mêmes indications que l'ATU de cohorte. Cette recommandation du CHMP a par la suite été examinée par la Commission européenne, qui est chargée d'autoriser la mise sur le marché des médicaments dans les 28 pays de l'Union Européenne. Le 18 septembre 2014, le laboratoire GILEAD Sciences a obtenu l'autorisation de mise sur le marché européen du Zydelig® pour les deux indications suivantes :

- Traitement, en association au rituximab, des 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
- Traitement en monothérapie des adultes atteints d'un lymphome folliculaire (LF) réfractaire à deux lignes de traitement antérieures

Depuis août 2016, l'indication de l'idélalisib en traitement de première intention a été modifiée. Il doit être prescrit : « en association avec le rituximab pour le traitement de patients adultes atteints de LLC en tant que traitement de première intention en présence d'une délétion 17p ou d'une mutation TP53 chez les patients qui ne sont éligibles à aucun autre traitement. »

L'idélalisib reste indiqué en association avec le rituximab pour le traitement des patients adultes atteints de LLC qui ont déjà reçu au moins un traitement antérieur et en monothérapie pour le traitement des patients adultes ayant un lymphome folliculaire réfractaire.

L'idélalisib est un médicament liste I, à prescription restreinte, prescription hospitalière réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang. Ce médicament est uniquement délivré par les pharmacies à usage intérieur pour une utilisation hospitalière ou en rétrocession ambulatoire.

4.2.3. Posologie et administration

Le Zydelig® est un médicament commercialisé sous forme de comprimé pelliculé dosé à 100 mg ou 150 mg. La posologie usuelle est de 150 mg deux fois par jour. Les comprimés sont à avaler avec de l'eau, de préférence à heure fixe, avec ou sans nourriture. Le comprimé ne doit être ni mâché, ni écrasé.

La posologie peut être diminuée à 100 mg deux fois par jour en cas d'augmentation des transaminases hépatiques, d'éruption cutanée, de diarrhée/colite, de neutropénie et en cas de suspicion de pneumopathie.

En cas d'oubli, si le patient s'en aperçoit dans les 6 heures suivant l'heure de prise habituelle, il doit prendre la dose oubliée dès que possible et continuer le traitement selon le schéma de prise habituel. Si le patient s'en aperçoit plus de 6 heures après, il ne doit pas prendre la dose oubliée et poursuivre le traitement selon le schéma de prise habituel.

4.2.4. Contre-indications

L'idélalisib est contre-indiqué :

- En cas d'hypersensibilité à l'idélalisib ou à l'un des excipients
- En cas d'hypersensibilité à la classe des quinazolines (ex : alfuzosine, doxazosine,...)
- En cas d'infection systémique d'origine bactérienne, fongique ou virale
- Pendant la grossesse et l'allaitement

4.2.5. Effets indésirables

D'après une étude clinique de phase 3 et sept études cliniques de phase 1, il a été rapporté les effets indésirables suivants lors du traitement par idélalisib seul ou en association avec un anticorps monoclonal anti-CD20 :

- Des infections et infestations : infections bactériennes, fongiques, virales (CMV)
- Des affections respiratoires : pneumopathies en particulier à *Pneumocystis jirovecii*
- Des affections hématologiques : neutropénie
- Des affections gastro-intestinales : diarrhées, colites
- Des affections hépatobiliaires : augmentation des transaminases
- Des affections de la peau : éruption cutanées et de rare syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell
- Des troubles généraux : fièvre
- Une augmentation des triglycérides

Tout comme l'ibrutinib, l'idélalisib fait l'objet d'une surveillance supplémentaire, suite à son autorisation de mise sur le marché, pour permettre l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité de ce médicament. Il est donc recommandé aux professionnels de santé de déclarer tout effet indésirable suspecté. Cette liste des effets indésirables est donc amenée à évoluer dans les mois à venir si de nouvelles déclarations d'effets indésirables sont rapportées.

4.2.6. Précautions d'emploi

Chez tous les patients, la numération globulaire doit être surveillée au moins toutes les 2 semaines pendant les 6 premiers mois de traitement, et au moins une fois par semaine chez les patients pour lesquels le nombre de PNN est inférieur à 1000/mm³.

Depuis août 2016, dans toutes les indications, les mesures de réduction du risque d'infections ont été modifiées afin d'intégrer des recommandations supplémentaires sur la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PPJ) et l'infection à cytomégalovirus (CMV) :

- Tous les patients doivent recevoir une prophylaxie contre la PPJ pendant le traitement par idélalisib. Celle-ci doit être poursuivie pendant une période allant de 2 à 6 mois après l'interruption du traitement par Zydelig®. La durée de la

prophylaxie post-traitement reposera sur l'évaluation clinique, en tenant compte des facteurs de risque du patient, tels qu'un traitement concomitant par corticostéroïdes et/ou une neutropénie prolongée.

- La surveillance clinique et biologique régulière d'une infection à CMV est recommandée chez les patients dont la sérologie à CMV est positive au début du traitement par idécalisib ou chez ceux ayant des signes évocateurs d'antécédents d'infection à CMV. Les patients présentant une virémie à CMV, mais sans signes cliniques d'infection à CMV associés, doivent faire l'objet d'une surveillance renforcée. Chez les patients présentant une virémie à CMV et des signes cliniques d'infection à CMV, l'interruption du traitement par idécalisib doit être envisagée. Zydelig® peut être repris si l'infection est résolue et s'il est estimé que les bénéfices de la reprise du traitement par idécalisib sont supérieurs aux risques. Toutefois, en cas de reprise, un traitement préventif contre l'infection à CMV doit être envisagé.

Chez la femme en âge de procréer, des mesures contraceptives efficaces doivent être mises en place tout au long du traitement par idécalisib et pendant 1 mois après son arrêt. Aucune donnée actuelle ne permet de savoir si l'idécalisib réduit l'efficacité des contraceptifs hormonaux. C'est pourquoi les femmes utilisant une contraception hormonale doivent ajouter une méthode de contraception mécanique.

Aucune donnée n'est disponible concernant les effets de l'idécalisib sur la fertilité chez l'homme.

4.2.7. Interactions médicamenteuses

L'idécalisib est un médicament métabolisé par l'aldéhyde oxydase mais également par le CYP3A4. L'utilisation concomitante d'inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 (carbamazépine, rifampicine, millepertuis, phénytoïne...) avec l'idécalisib peut conduire à une diminution de l'exposition à l'idécalisib et ainsi à une diminution de l'efficacité du traitement. Par conséquent, l'utilisation d'inhibiteurs/inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4 en association avec l'idécalisib doit être évitée.

Il a également été montré que le métabolite de l'idécalisib est un puissant inhibiteur du CYP3A4. Par conséquent, son utilisation avec d'autres molécules substrats du cytochrome peut entraîner une augmentation des concentrations sériques du médicament administré

simultanément et peut entraîner des effets indésirables graves. Par conséquent, l'utilisation concomitante d'idélalisib et des substrats du CYP3A4 (alfuzosine, amiodarone, simvastatine, sildénafil ...) doit être évitée et d'autres médicaments moins sensibles à l'inhibition du CYP3A4 doivent être utilisés si possible.

5. Etat des lieux des recommandations et de la littérature dans la stratégie thérapeutique

5.1. Critères de mise sous traitement

5.1.1. Stade A de Binet

Le recours aux traitements médicamenteux n'est pas systématique pour la LLC. Il n'est généralement pas recommandé pour les patients en stade A de la maladie si leur état général est conservé. Il peut y avoir des exceptions si l'état général du patient se dégrade.

Dans la majorité des cas, une surveillance clinique et biologique est nécessaire afin de détecter une éventuelle progression de la maladie. Cette surveillance est réalisée en collaboration avec le médecin spécialisé en hématologie et le médecin traitant (HAS 2011).

Surveillance	Modalités	Rythme
Examen clinique	Recherche de complications infectieuses et de critères d'évolutivité (cf Annexe 1)	Deux fois par an, voire une fois par an selon évolutivité
Examens biologiques	Hémogramme avec numération des réticulocytes	Deux fois par an, voire une fois par an selon évolutivité
	Electrophorèse des protéines sériques	En cas de complication infectieuse
	Bilan d'hémolyse (haptoglobine, bilirubine libre, LDH, test de Coombs direct)	En cas d'apparition d'une anémie

5.1.2. Stade B et C de Binet

Lorsque la mise sous traitement médicamenteux est décidée et uniquement à ce moment-là, un bilan préthérapeutique est réalisé (Aurrant et al. 2013). Il comprend :

- Au niveau clinique : index ECOG (cf Annexe 2), recherche de comorbidités

- Au niveau biologique :
 - o Hémogramme
 - o Dosage de la créatinine et de sa clairance
 - o Bilan d'hémolyse : Coombs direct, haptoglobine, bilirubine, LDH
 - o Sérologie de l'hépatite B et C (risque de réactivation après traitement immunosuppresseur)
 - o Recherche de la délétion 17p par FISH
- Au niveau radiologique :
 - o Scanner thoraco-abdominal et pelvien

5.2. Les choix thérapeutiques

Tout choix thérapeutique s'appuie sur le profil du patient (fit/unfit en fonction des comorbidités) et sur les caractéristiques propres de la maladie (caractères évolutifs, facteurs pronostiques).

Les comorbidités sont définies comme des pathologies présentes chez un patient mais non liées à la maladie. L'analyse du nombre et de la gravité des comorbidités est une étape essentielle. Les maladies cardiovasculaires, le diabète, l'insuffisance rénale et la présence de troubles cognitifs représentent les comorbidités les plus importantes.

Un patient dit « fit » (= en forme) est un patient en bon état général, capable de tolérer une chimiothérapie et sans facteur de mauvais pronostic (délétion 17p/mutation TP53).

Un patient est dit « unfit » lorsqu'il n'est pas en mesure de tolérer une immunochemiothérapie intensive compte tenu de son état général déjà fragilisé par la présence de comorbidités.

Enfin, un patient est dit « frail » lorsqu'il est très âgé, fragile et qu'il présente de lourdes comorbidités.

5.2.1. En l'absence de délétion 17p (mutation TP53)

5.2.1.1. Patients fit

Le traitement de première intention est l'association dite FCR : Fludarabine + Cyclophosphamide + Rituximab. Cette association s'utilise chez les patients au stade C de Binet (Raï stade III/IV) ou au stade A/B de Binet (Raï I/II) lorsque le patient présente des symptômes associés à la maladie ou une maladie en progression. Ce type de traitement s'emploie chez les patients « fit » et de moins de 65 ans. La fludarabine est utilisée en association pour une efficacité maximale (meilleure réponse globale et durée de réponse au traitement prolongée). En effet, il a été montré que les patients recevant une chimiothérapie avec adjonction de rituximab étaient avantagés en termes de survie en comparaison avec ceux sous seule chimiothérapie. Cette supériorité a été démontrée notamment dans l'étude allemande comparant FCR à FC (Hallek et al. 2010), qui a montré 44% de réponse complète avec FCR contre 22% avec FC, une augmentation de la survie sans progression passant de 32,8 mois à 51,8 mois avec FCR et une augmentation de la survie globale avec un risque de décès réduit de 33%.

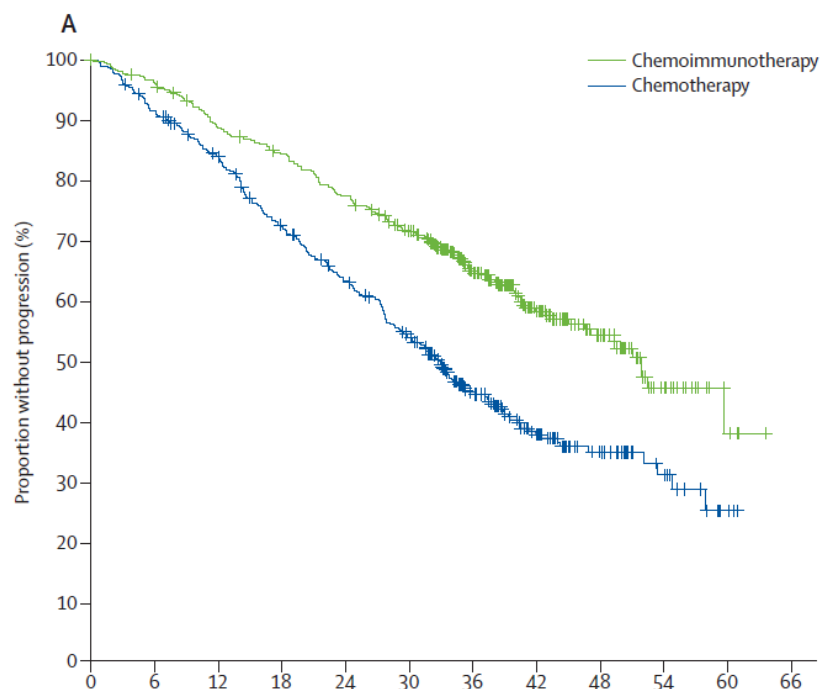


Figure 18 : Survie sans progression des patients traités par fludarabine, cyclophosphamide, rituximab (Chemoimmunotherapy) ou fludarabine, cyclophosphamide (chemotherapy)

Cette étude a également mis en évidence l'inefficacité de FC et de FCR chez les patients ayant une délétion 17p.

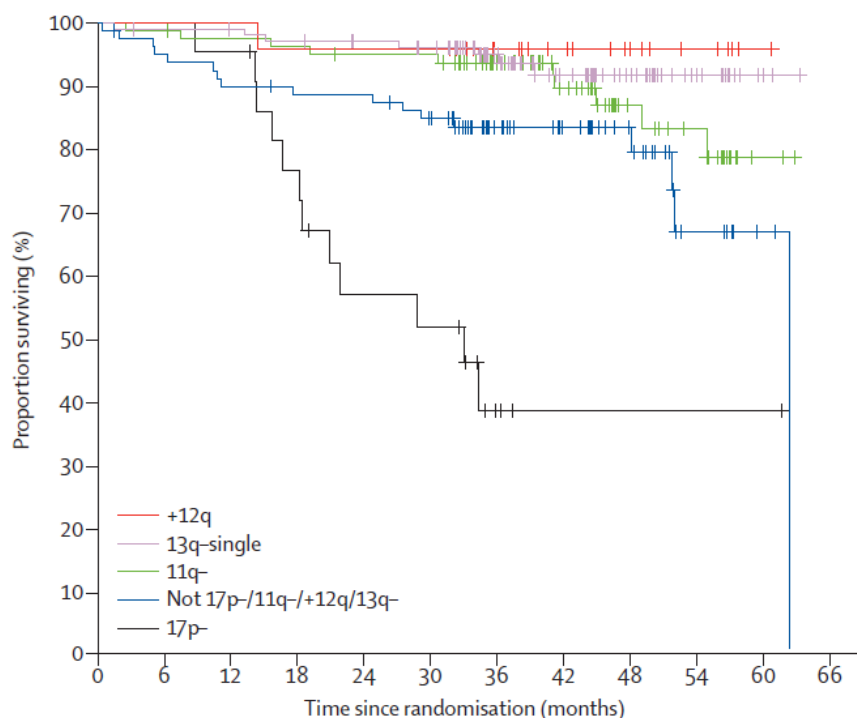


Figure 19 : Survie globale des patients avec une anomalie génétique traités par FCR

Le traitement alternatif constitué par l'association BR : Bendamustine (B) + Rituximab (R) est utilisé chez les patients « fit » sans facteur de mauvais pronostic et est à privilégier pour sa moindre toxicité infectieuse par rapport au FCR chez les sujets de plus de 65 ans. D'après les recommandations de la Société Française en Hématologie, chez les patients considérés comme inéligibles au traitement par FCR, notamment les patients insuffisants rénaux, cette association est à privilégier (Aurrant et al. 2013).

La bendamustine en monothérapie a fait l'objet d'une étude de phase III en comparaison avec le chlorambucil (ancien traitement de première intention) sur des patients non précédemment traités (Knauf et al. 2009). Cette étude a montré une supériorité de la bendamustine par rapport au chlorambucil en termes de réponse globale (68% versus 31%), de réponse complète (31% versus 2%) et de survie sans progression (21,6 mois versus 8,3 mois).

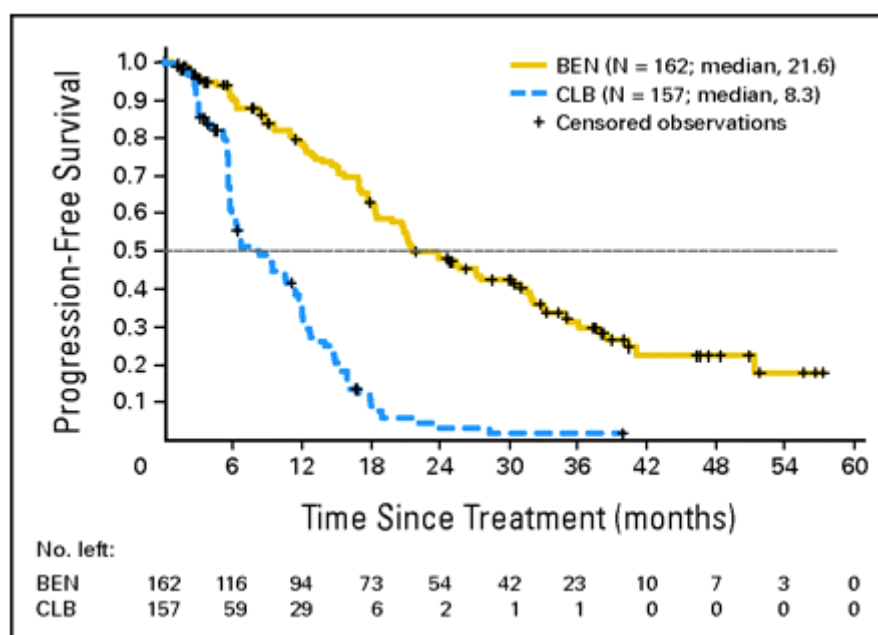


Figure 20 : Survie sans progression des patients traités par bendamustine ou chlorambucil

La bendamustine peut également être utilisée en association avec un autre anticorps monoclonal anti-CD20 : l'ofatumumab. Certaines études ont montré l'efficacité de cette association mais également un risque d'infection non négligeable (Ujjani et al. 2011).

5.2.1.2. Patients unfit

Le traitement de première intention des patients « unfit » est le chlorambucil en association avec un anticorps monoclonal anti-CD20 : obinutuzumab, ofatumumab ou rituximab.

Une étude a été menée concernant le traitement par l'association chlorambucil-ofatumumab versus chlorambucil seul (Hillmen et al. 2015). Il a été montré une survie sans progression médiane à 22,4 mois pour les patients traité par chlorambucil-ofatumumab contre 13,1 mois pour les patients traité uniquement par chlorambucil.

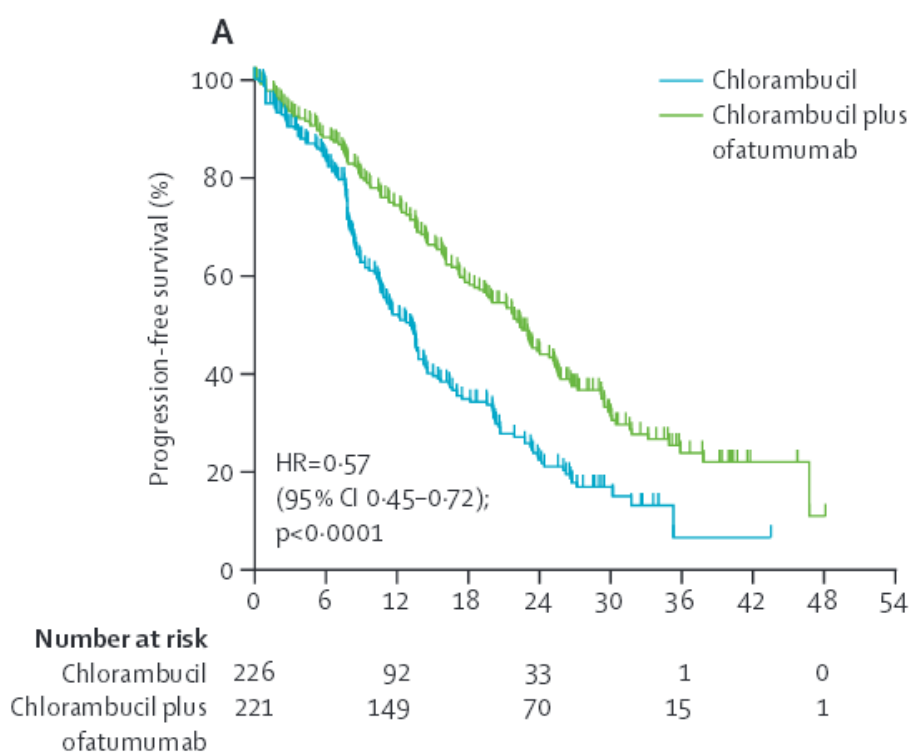


Figure 21 : Survie sans progression des patients traités par chlorambucil ou chlorambucil plus ofatumumab

Le taux de réponse globale et le taux de réponse complète au traitement sont supérieurs pour les patients du groupe chlorambucil-ofatumumab comparés aux patients du groupe chlorambucil seul (respectivement 82% vs 69% et 14% vs 1%).

5.2.1.3. Patients frail

Le chlorambucil a longtemps été le traitement de référence de la leucémie lymphoïde chronique. Actuellement, ce traitement par chlorambucil en monothérapie est considéré chez les sujets âgés comme le traitement de référence. Les avantages de ce traitement sont sa bonne tolérance, son faible coût et son administration *per os*.

D'après l'étude multicentrique, de phase III, d'un groupe d'étude allemand, un taux de réponse globale (RG) est observé dans 40 à 70 % des cas mais le taux de réponse complète (RC) est faible (moins de 10 %) (Eichhorst et al. 2009). Les traitements discontinus de

chlorambucil doivent être préférés aux traitements continus en raison du risque de cytopénies symptomatiques et de syndromes myélodysplasiques.

Pour les patients dits « frail », l'autre traitement de première ligne également recommandé est une monothérapie à base d'anticorps monoclonaux anti-CD20 : Ofatumumab, Rituximab ou obinutuzumab (Référentiels OncoCentre, 2015).

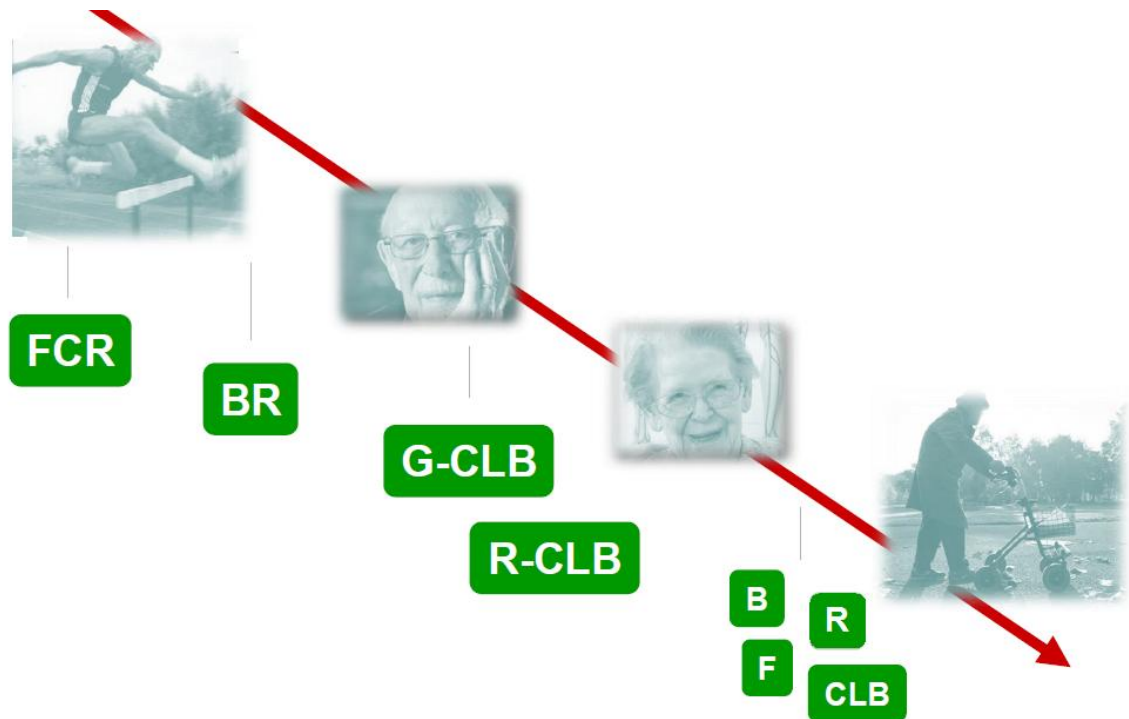


Figure 22 : Stratégies thérapeutiques selon les aptitudes physiques du patient (F : Fludarabine, C : Cyclophosphamide, R : Rituximab, B : Bendamustine, G : Obinutuzumab, CLB : Chlorambucil)

5.2.2. En présence d'une délétion 17p

5.2.2.1. Patients fit

Les patients avec une délétion 17p ont souvent une maladie agressive qui répond peu aux immunochimiothérapies. Malgré un important risque d'infections opportunistes, l'anticorps anti-CD52, alemtuzumab, était, jusqu'à présent, le seul agent efficace chez les patients ayant cette anomalie génétique. L'arrivée de nouvelles thérapies ciblées a permis de révolutionner le traitement de ces patients. En effet, les études concernant l'ibrutinib et

l'idélalisib associé au rituximab ont montré un taux élevé et prometteur de réponses au traitement, de survie sans progression et de survie globale dans tous les groupes de patients testés. Les résultats obtenus avec ces traitements apparaissent comme les meilleurs jamais obtenus chez les patients avec une délétion 17p.

En effet, en ce qui concerne l'efficacité d'ibrutinib chez les patients atteints de LLC ayant une délétion 17p non précédemment traités, une étude américaine non comparative de phase II a montré 97 % de réponse au traitement, réparti comme suit : (Farooqui et al. 2015)

	All evaluable patients (n=48)	Previously untreated patients (n=33)	Relapsed or refractory patients (n=15)
Response at 24 weeks			
Complete response	..	..	..
Partial response	24 (50%)	18 (55%)	6 (40%)
Partial response with lymphocytosis	20 (42%)	14 (42%)	6 (40%)
Stable disease	3 (6%)	..	3 (20%)
Progressive disease	1 (2%)	1 (3%)	..
Best response			
Complete response	5 (10%)	4 (12%)	1 (7%)
Partial response	32 (67%)	23 (70%)	9 (60%)
Partial response with lymphocytosis	8 (17%)	5 (15%)	3 (20%)
Stable disease	2 (4%)	..	2 (13%)
Progressive disease	1 (2%)	1 (3%)	..
Data are n (%).			
Table 2: Response to treatment			

Figure 23 : Réponses au traitement par ibrutinib chez les patients ayant une délétion 17p

Au bout de 24 semaines, une réduction d'au moins 50 % de la masse tumorale a été observée chez 83 % des patients au niveau de la moelle osseuse, chez 93 % des patients au niveau des ganglions lymphatiques et chez 95 % des patients au niveau de la rate.

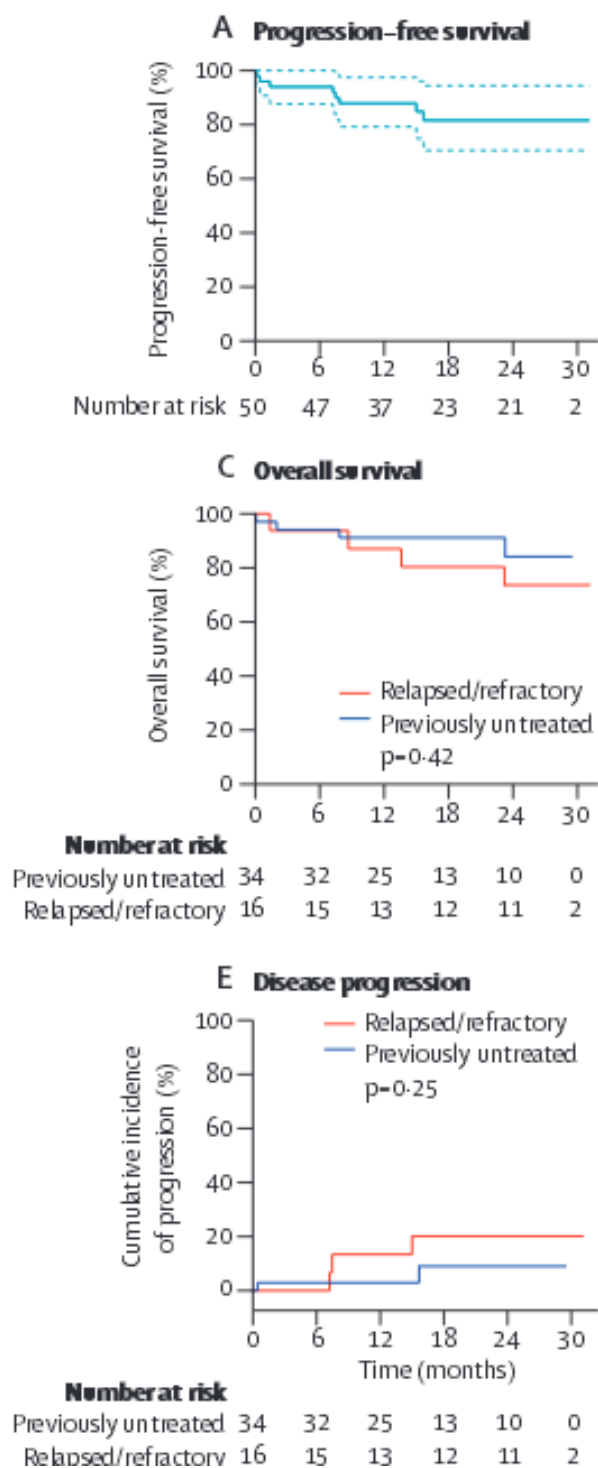


Figure 24 : Survie sans progression, survie globale et incidence cumulative de progression de la maladie chez les patients traités par ibrutinib et ayant une délétion 17p

La survie sans progression observée après 24 mois est de 84 % chez les patients non précédemment traités et la survie globale de 80%.

A la fin de l'étude, on a observé que 16 % des patients étaient décédés : 10 % à cause de la progression de la maladie, 4 % suite à une infection et 2 % d'une mort soudaine non expliquée qui pourrait être liée au traitement.

Le traitement par ibrutinib a été bien toléré. La plupart des effets indésirables non hématologiques était de grade 1 ou 2, les plus fréquents étant : une arthralgie, des diarrhées, un rash ou des crampes. Le plus fréquent des effets indésirables non hématologiques de grade 3 observé était une pneumonie chez 6 % des patients. Seul un patient a nécessité une diminution des doses suite à un rash de grade 3. Les effets indésirables hématologiques de grade 3-4 observés étaient : 24 % de neutropénie, 14 % d'anémie et 10 % de thrombocytopénie. Les différentes cytopénies sont apparues principalement dans les premiers mois de traitement, ce sont améliorées par la suite et n'ont pas entraîné d'infections ni d'hémorragies.

L'ibrutinib est donc le traitement à privilégier en première intention chez les patients avec des facteurs de mauvais pronostic.

En ce qui concerne l'efficacité de l'idélalisib, une étude récente de phase II étudiant le rôle de l'idélalisib en association avec le rituximab chez 64 patients âgés de plus de 65 ans ayant une LLC non précédemment traitée, montre un taux de réponse global au traitement de 97 %, dont 19 % de réponse complète. La durée médiane de traitement était de 22,4 mois.

Des taux similaires ont été observés pour les sous-groupes de patients : avec ou sans délétion 17p ou avec IGVH muté ou non muté.

Response, n (%)	Total (N = 64)	Del(17p)/TP53 mutation*		IGHV mutation*	
		Either (N = 9)	Neither (N = 52)	Mutated (N = 23)	Unmutated (N = 37)
CR	12 (18.8)	3 (33.3)	7 (13.5)	7 (30.4)	3 (8.1)
PR	50 (78.1)	6 (66.7)	43 (82.7)	15 (65.2)	33 (89.2)
PR-L	0	0	0	0	0
SD	0	0	0	0	0
PD	0	0	0	0	0
NE	2 (3.1)	0	2 (3.8)	1 (4.3)	1 (2.7)
ORR†	62 (96.9)	9 (100.0)	50 (96.2)	22 (95.7)	36 (97.3)
95% CI‡	89.2-99.6	66.4-100	86.8-99.5	78.1-99.9	85.8-99.9

CI, confidence interval; CR, complete response; IGHV, immunoglobulin heavy-chain variable region; NE, not evaluable; PD, progressive disease; PR, partial response; PR-L, PR with lymphocytosis; SD, stable disease.

*Patients with missing mutation data were not included.

†ORR = CR + PR.

‡95% exact binomial CI of ORR.

Figure 25 : Taux de réponse au traitement par idélalisib + rituximab dans les différents sous-groupes de patients

Le taux de réponse globale était de 100% chez les patients avec une délétion 17p et de 97% dans le sous-groupe des patients avec IGVH non muté.

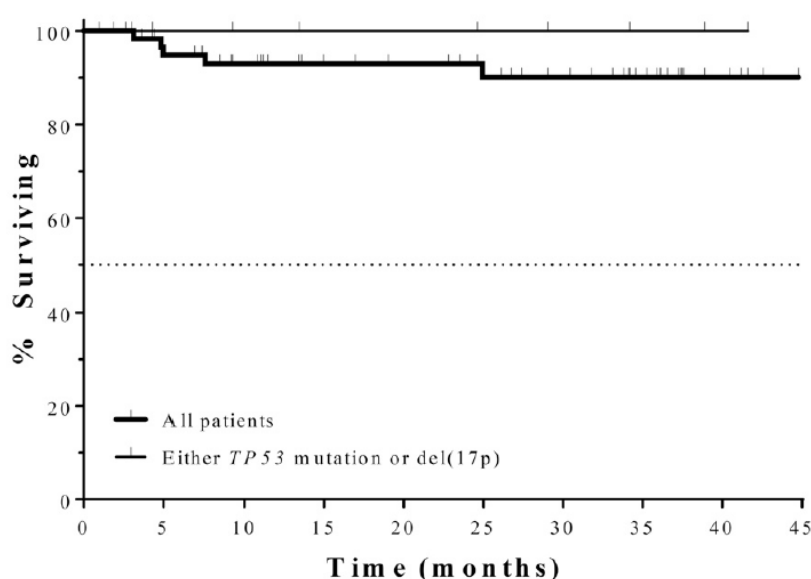


Figure 26 : Pourcentage de survie chez les patients traités par idélalisib + rituximab

La survie sans progression à 24 mois était de 92,9% et de 83% à 36 mois (O'Brien et al. 2015).

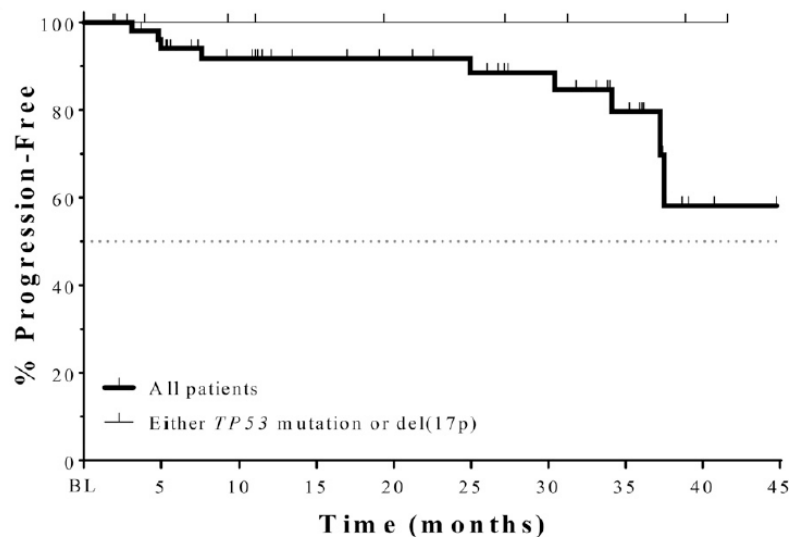


Figure 27 : Survie sans progression des patients traités par idélalisib + rituximab

Les effets indésirables les plus retrouvés dans cette étude sont une augmentation des transaminases, des diarrhées et des infections pulmonaires. L'incidence de l'augmentation de l'ALAT et/ou l'ASAT dans la population était de 67% dont 23% de grade 3. Des diarrhées ont été rapportées dans 64% des cas dont 42% de grade 3. 19% des patients ont développé une pneumonie de grade 3.

L'idélalisib en association avec le rituximab était, depuis sa mise sur le marché, un traitement de première ligne chez les patients avec délétion 17p. A la suite de l'observation récente, dans trois essais cliniques, d'une augmentation de la mortalité (principalement pour cause de pneumonie à *Pneumocystis* et d'infections par le CMV) et d'une augmentation d'événements indésirables graves dans les six premiers mois de traitement chez les patients traités par idélalisib, le laboratoire a décidé d'arrêter prématurément plusieurs essais cliniques dans le traitement de la Leucémie Lymphoïde Chronique. L'indication de l'idélalisib chez les patients avec une délétion 17p ou une mutation TP53 a été modifiée et il est maintenant recommandé d'utiliser l'association idélalisib + rituximab chez ces patients uniquement s'ils ne sont éligibles à aucun autre traitement (ANSM 2016).

Enfin, l'alemtuzumab, disponible uniquement en ATU depuis 2012, est le traitement alternatif en cas d'indisponibilité des deux précédents traitements, ceci compte tenu de sa très mauvaise tolérance infectieuse.

Dans certains cas, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques peut être utilisée. En effet, c'est le traitement de référence pour les patients « fit », jeunes, ayant une LLC avec des marqueurs de mauvais pronostic. A ce jour, c'est le seul traitement potentiellement curatif pour la LLC. Les patients ayant l'un des critères suivant, sont éligibles à l'allogreffe (Guièze et al. 2012) :

- Absence de réponse ou rechute précoce inférieurs à 12 mois après un traitement par analogues des purines
- Patients en rechute à moins de 2 ans d'une association thérapeutique intensive (analogue des purines en combinaison avec un alkylant et/ou un anticorps monoclonale)
- Patients présentant une délétion 17p ou des anomalies génétiques justifiant un traitement intensif de première ligne
- Patients en rechute post-autogreffe ayant une indication thérapeutique

Rappelons que le traitement par allogreffe est rare compte tenu de l'âge avancé de la majorité des patients atteints de LLC.

5.2.2.2. Patients unfit

Compte tenu de la bonne tolérance au traitement par ibrutinib chez les patients fit ayant des marqueurs de mauvais pronostic, ce traitement peut également être employé chez les patients plus fragiles, dits « unfit ».

L'association idélalisib + rituximab peut être utilisée chez les patients unfit avec délétion 17p. Mais compte tenu des dernières actualités sur l'idélalisib, il est important d'évaluer au cas par cas les dossiers de chaque patient. En cas de traitement par l'idélalisib, une prophylaxie contre la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* doit être mise en place et poursuivie pendant une période allant de 2 à 6 mois après l'arrêt du traitement. Une surveillance clinique et biologique régulière doit être mise en place notamment pour

détecter toute infection à CMV. L'idélalisib ne doit pas être initié chez les patients présentant tout signe d'infection systémique d'origine bactérienne, fongique ou virale (ANSM 2016).

5.2.3. En rechute ou réfractaire

Le traitement des patients en rechute doit être instauré uniquement chez les patients symptomatiques. En effet, de nombreux patients en rechute mais présentant une LLC asymptomatique peuvent ne nécessiter qu'un suivi régulier pendant une longue période (Eichhorst et al. 2015).

5.2.3.1. Rechute précoce

Après une rechute, la mise en place d'un nouveau traitement repose sur les mêmes critères qu'en première ligne. Les paramètres suivants doivent être pris en compte : les comorbidités, l'existence d'une délétion 17p à rechercher de nouveau par un examen cytogénétique par FISH (recherche de l'apparition de nouvelles délétions), la nature du ou des traitements précédents et la durée de la dernière réponse au traitement.

Chez ces patients en rechute précoce, c'est-à-dire moins de 24 à 36 mois après le début du traitement par immunochimiothérapie, ou réfractaire après une première ligne de traitement, l'inclusion dans des essais cliniques est à privilégier.

Chez les patients à très haut risque, c'est-à-dire présentant une rechute précoce ou l'apparition d'une délétion 17p, l'objectif sera, chez le patient fit, d'obtenir une réponse permettant une allogreffe. Pour cela, il est possible de proposer l'alemtuzumab en association avec des corticoïdes, une association aracytine à haute dose + sels de platine + anticorps anti-CD20 ou encore l'association bendamustine + anticorps anti-CD20 (Aurrant et al. 2013).

Le diagramme décisionnel suivant peut être utilisé pour déterminer le traitement des patients à haut risque.

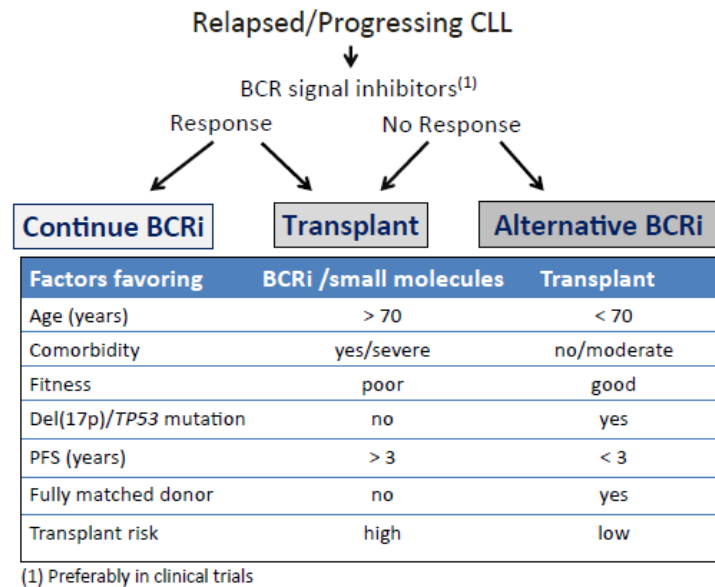


Figure 28 : Diagramme décisionnel de traitement des patients en rechute/réfractaire à haut risque

Si l'allogreffe n'est pas envisageable, le traitement par thérapies ciblées est le traitement de référence.

En effet, l'ibrutinib a fait l'objet de plusieurs études sur les patients en rechute/réfractaire. L'étude internationale de phase III, multicentrique, randomisée, RESONATE a comparé l'ibrutinib versus l'ofatumumab chez des patients atteints de LLC en rechute/réfractaire. La durée de survie sans progression et la durée de survie globale étaient significativement plus longues dans le groupe ibrutinib que dans le groupe ofatumumab. En effet, au bout de 9,4 mois d'étude, la durée médiane de survie sans progression du groupe ibrutinib n'était pas atteinte en comparaison avec la durée médiane du groupe ofatumumab qui était de 8,1 mois. Au bout de 6 mois, 88 % des patients dans le groupe ibrutinib étaient toujours en vie et ne présentaient pas de progression de la maladie contre 65 % dans le groupe ofatumumab.

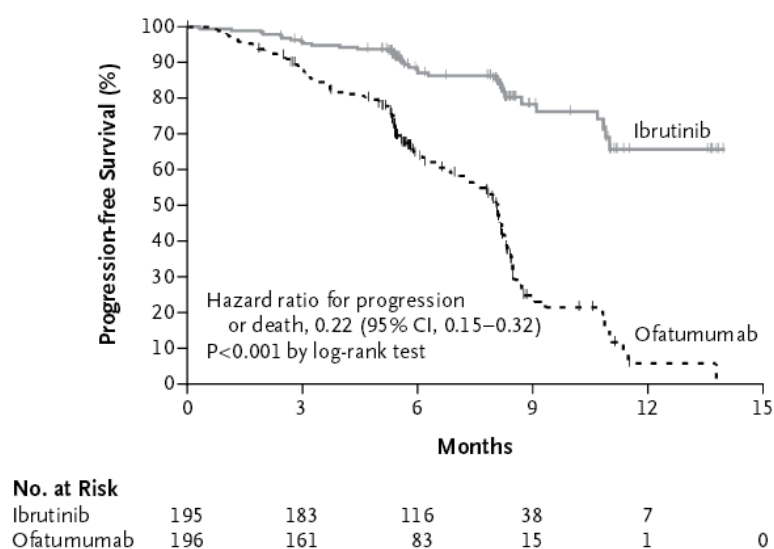


Figure 29 : Survie sans progression chez les patients traités par ibrutinib versus ofatumumab

L'ibrutinib a également amélioré la survie globale : à 12 mois, la survie globale était de 90 % dans le groupe ibrutinib contre 81 % dans le groupe ofatumumab. Le taux de survie globale était également supérieur dans le groupe ibrutinib (42,6%) comparé au groupe ofatumumab (4,1%).

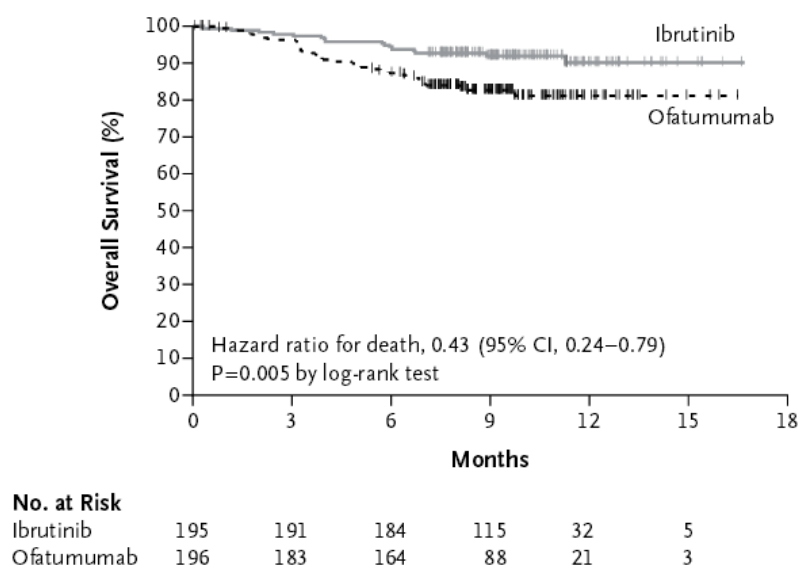


Figure 30 : Survie globale observée chez les patients traités par ibrutinib versus ofatumumab

Des réponses similaires ont été observées chez les patients présentant indépendamment une délétion 17p ou présentant une résistance aux analogues des purines.

Le taux de réponse global évalué de manière indépendante était significativement supérieur dans le groupe ibrutinib par rapport au groupe ofatumumab. 43 % des patients sous

ibrutinib ont eu une réponse partielle contre 4 % chez les patients traités par ofatumumab. De plus, 20 % des patients recevant ibrutinib ont eu une réponse partielle avec lymphocytose. Une lymphocytose a été observée chez 69% des patients traités par ibrutinib, cette lymphocytose n'étant pas considérée comme une progression de la maladie mais bien comme une conséquence du traitement par ibrutinib.

Les effets indésirables non hématologiques les plus fréquemment observés dans le groupe ibrutinib étaient des diarrhées, de la fatigue, de la fièvre et des nausées et dans le groupe ofatumumab, une fatigue, une réaction liée à la perfusion et une toux. Les effets indésirables de l'ibrutinib observés lors de cette étude sont des effets indésirables attendus compte tenu des résultats des précédentes études de phase 2.

Cette étude a permis de mettre en évidence, compte tenu des résultats de survie sans progression, de survie globale et de taux de réponse au traitement après 9,4 mois, la supériorité de l'ibrutinib par rapport à l'ofatumumab chez les patients en rechute/réfractaires et également chez les patients avec des anomalies génétiques ou ayant une courte durée de réponse au précédents traitement.

Il a été montré, dans l'étude HELIOS, que l'ibrutinib utilisé en deuxième ligne de traitement améliorait significativement la survie sans progression des patients contrairement aux patients traités par ibrutinib plus tardivement. L'association ibrutinib + bendamustine + rituximab a montré une nette amélioration de la survie sans progression et une augmentation de la proportion des patients avec LLC en rechute/réfractaire obtenant une réponse globale sans toxicité inattendu ni cumulative. Des résultats équivalents ont été obtenus dans les différents sous-groupes testés (l'étude exclue les patients avec délétion 17p car déjà non répondeurs au traitement BR). Les résultats de cette étude montrent que l'ibrutinib a ajouté une plus value aux thérapies actuelles chez les patients avec une LLC déjà traité.

L'idélalisib peut également être utilisé chez les patients en rechute, en association avec le rituximab.

L'étude multicentrique de phase III, randomisée, en double aveugle, étudiant idélalisib + rituximab versus placebo + rituximab chez des patients ayant une LLC précédemment traitée, a montré l'efficacité supérieure de l'idélalisib (Madanat et al. 2016).

La survie sans progression dans le groupe de l'idélalisib après 24 semaines de traitement était de 93 % contre 46 % dans le groupe placebo.

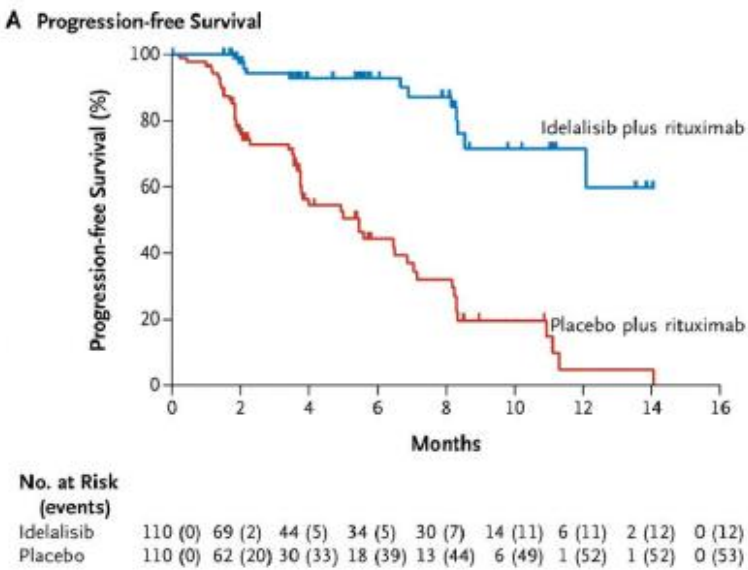


Figure 31 : Survie sans progression des patients traités par idélalisib + rituximab versus placebo + rituximab

Une progression de la maladie a été observée chez 12 patients dans le groupe idélalisib et 53 dans le groupe placebo. Les effets favorables du traitement par idélalisib ont été similaires dans les différents sous groupes de patients : patients avec ou sans délétion 17p, patients avec IGVH muté ou non muté.

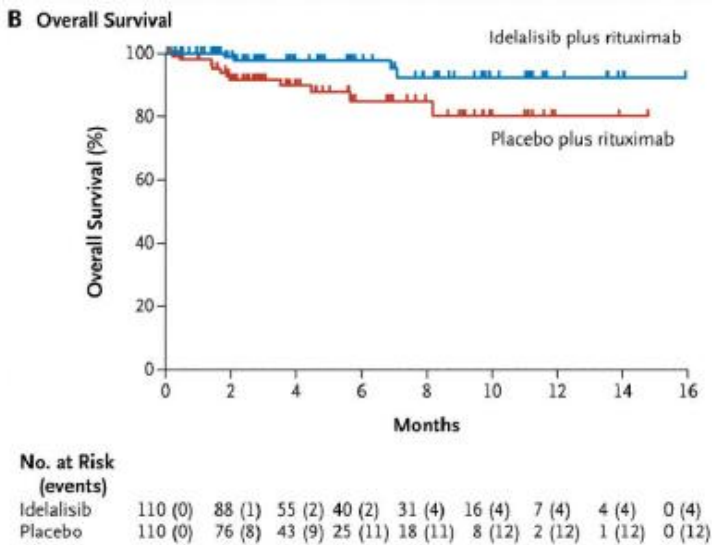


Figure 32 : Survie globale chez les patients traités par idélalisib + rituximab versus placebo + rituximab

La survie globale, quant à elle, était respectivement de 92 % dans le groupe de l'idélalisib contre 80 % dans le groupe placebo (Furman et al. 2014).

Chez les patients unfit et en rechute ou réfractaires, l'inclusion dans des essais cliniques doit être envisagée. Les traitements par ibrutinib en monothérapie ou par idélalisib en association avec le rituximab peuvent aussi être utilisés. Il est également recommandé chez ces patients en l'absence de délétion 17p ou de mutation TP53, la mise sous traitement associant bendamustine + rituximab ou Fludarabine + cyclophosphamide + rituximab (FCR) à dose diminuée (Eichhorst et al. 2015).

5.2.3.2. Rechute tardive

Une rechute est dite tardive lorsqu'elle survient au-delà de 24-36 mois après le début de la chimiothérapie initiale.

Chez les patients sans délétion (la délétion 17p doit être recherchée à chaque ligne thérapeutique) et fit, l'inclusion dans un essai clinique doit être envisagée. Il est également possible de répéter le traitement antérieur (FCR) ou de changer pour Rituximab + Bendamustine ou FCR ou ibrutinib ou idélalisib + rituximab selon le traitement préalable (Eichhorst et al. 2015).

Chez les patients sans délétion et unfit : les mêmes recommandations peuvent être appliquées excepté la mise sous FCR compte-tenu des comorbidités et de la fragilité du patient.

Si on observe l'apparition ou la présence d'une délétion 17p chez les patients en rechute tardive, le traitement à mettre en place est le même qu'en cas de rechute précoce (Cramer et al. 2016).

6. Discussion

La majorité des thérapies standards de première ligne de traitement de la LLC sont des chimiothérapies cytotoxiques. En plus de leur effet myélosuppresseur, les traitements à base de chimiothérapies cytotoxiques induisent parfois des anomalies génétiques à haut risque de gravité (délétion 17p, mutation TP53...) et des cancers secondaires (myélodysplasie, leucémie aiguë myéloïde). C'est pourquoi le développement actuel des nouvelles thérapies ciblées est important puisqu'elles sont bien tolérées par les patients même les plus âgés.

Jusqu'à aujourd'hui, les patients souffrants de LLC avec une délétion 17p/mutation TP53 n'avaient pas ou très peu de possibilité de traitement en première intention. Mais, depuis 2014, deux nouvelles thérapies ciblant le signal induit par le BCR ont été approuvées en première ligne de traitement des patients ayant des facteurs de mauvais pronostic et pour les patients en rechute.

L'objectif de ce travail était de faire, à l'aide d'une revue de la littérature, une mise au point sur la place de l'ibrutinib et de l'idélalisib dans le traitement de la LLC. Ces nouvelles molécules sont actuellement au cœur d'études très récentes voire même en cours ou à peine débutées. De nouveaux résultats d'études sont publiés régulièrement ce qui rend plus difficile la réalisation d'un travail exhaustif. Ceci a donc nécessité une recherche continue sur le sujet. De plus, les recommandations de bonnes pratiques n'ont pas encore été mises à jour et seules des informations aux professionnels de santé publiées par l'ANSM permettent de modifier les pratiques quotidiennes en temps réel.

Depuis 3 ans, un grand nombre d'essais cliniques ont été réalisés dans des conditions extrêmement strictes. Les méthodes utilisées dans ces études (cohorte, prospective, multicentrique, en double-aveugle...) donnent une puissance à ces résultats. Ces études ont prouvé l'efficacité de l'ibrutinib et de l'idélalisib dans la LLC en particulier chez les patients avec délétion 17p et en rechute ou réfractaire. Cette découverte est une avancée en matière de traitement de la LLC surtout pour les patients avec une délétion qui n'avait, pour ainsi dire, aucun traitement à leur disposition auparavant, si ce n'est l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, traitement qui n'était finalement que très peu employé compte tenu des nombreuses restrictions. Les études ont également prouvé la bonne tolérance de l'ibrutinib chez ces patients.

Actuellement, des études sont encore en cours. L'objectif est de démontrer une supériorité de l'efficacité d'ibrutinib associé au rituximab versus ibrutinib seul chez les patients en rechute mais également chez les patients unfit en première intention. Une étude débute actuellement pour comparer l'efficacité de l'ibrutinib + rituximab versus FCR (traitement actuel de première ligne) chez les patients non précédemment traités. La bonne tolérance à l'ibrutinib par les patients est une donnée importante qui, à l'avenir, permettra peut-être de nouvelles indications pour ce traitement notamment chez les personnes âgées (comme l'a montré l'étude RESONATE-2) voire peut-être même en traitement de première ligne de la LLC. Aux Etats-Unis, l'American Society of Hematology (ASH) recommande déjà, depuis le début de l'année, l'utilisation de l'ibrutinib en première ligne de traitement chez les personnes âgées.

Les études actuelles concernant l'idélalisib ont prouvé son efficacité. Cependant, il a été rapidement mis en évidence le développement d'effets indésirables graves (hépatotoxicité, pneumonie...). Avec l'association au rituximab, on a vu ces effets indésirables diminuer mais persister malgré tout. Les indications ont alors été restreintes suite à ces résultats. La prescription d'idélalisib est alors limitée aux patients en rechute ou réfractaire si aucun autre traitement n'est envisageable ou aux patients ayant une délétion 17p. Aux Etats-Unis, l'ASH ne recommande l'utilisation de l'idélalisib que chez les patients ayant une LLC en rechute. L'objectif des études à venir est de tester de nouvelles associations à l'idélalisib afin de conserver son efficacité tout en diminuant les effets indésirables. Une étude internationale, actuellement en cours, a pour objectif de tester l'efficacité et la bonne tolérance de l'association idélalisib + ofatumumab chez les patients ayant déjà reçu au moins un traitement préalable.

7. Conclusion

La leucémie lymphoïde chronique est une maladie incurable qui nécessite un suivi du patient tout au long de sa vie. Mais depuis plusieurs années, la prise en charge de ces patients a subi d'importants changements. En effet, pendant la dernière décennie, les résultats ont été nettement améliorés notamment par l'addition d'anticorps anti-CD20 aux chimiothérapies déjà mises en place.

L'association de différentes immunochemiothérapies ou la combinaison de molécules avec des mécanismes d'action différents sont des stratégies thérapeutiques avec beaucoup de potentiels. Elles pourront, à l'avenir, entraîner une rémission ou potentiellement éradiquer toutes les cellules leucémiques résiduelles et peut-être même mener à une guérison totale de la LLC. De nombreuses études devront encore être réalisées avant d'atteindre cet objectif.

Annexe 1 : Critères d'évolutivité ou de progression de la LLC

- Symptômes systémiques (au moins un) :
 - Perte de poids non intentionnelle $\geq 10\%$ dans les 6 derniers mois
 - Fièvre $> 38^{\circ}\text{C}$ pendant 2 semaine ou plus, sans preuve d'infections
 - Sueurs nocturnes sans preuve d'infection
 - Asthénie significative : ECOG performance status ≥ 2
- Syndrome tumoral volumineux :
 - Splénomégalie volumineuse (> 6 cm de débord sous costal) ou progressive
 - Adénopathie volumineuse (> 10 cm) 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 et/ou thrombocytopénie ne répondant pas aux corticoïdes ou à un autre traitement standard.

Annexe 2 : ECOG performance status

- 0 Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie sans aucune restriction
- 1 Activité physique diminuée mais malade ambulatoire et capable de mener un travail. Toute activité physique pénible est exclue.
- 2 Malade ambulatoire et capable de prendre soin de lui même mais incapable de travailler. Alité ou en chaise moins de 50 % de son temps de veille.
- 3 Capable seulement de quelques soins, alité ou en chaise de plus de 50 % de son temps de veille.
- 4 Incapable de prendre soin de lui-même, alité ou en chaise en permanence.
- 5 Mort

Bibliographie :

- ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit du Chloraminophène. 2003. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0131787.htm>, consulté le 29 juin 2016.
- ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit de l'Endoxan. 2006. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0131673.htm>, consulté le 20 juin 2016.
- ANSM. CAMPATH 30 mg/ml, solution à diluer pour perfusion. 2012. <http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/PUT-Specialites-soumises-a-un-protocole-d-utilisation-therapeutique/Liste-des-specialites-soumises-a-un-protocole-d-utilisation-therapeutique/CAMPATH-30-mg-ml-solution-a-diluer-pour-perfusion>, consulté le 16 septembre 2016.
- ANSM. Résumé des caractéristiques du produit de Levact. 2013. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=64794203&typedoc=R&ref=R0218768.htm>, consulté le 30 juin 2016.
- ANSM. L'ANSM notifie l'ATU de cohorte pour l'Ibrutinib dans deux indications - Point d'information. 2014. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-notifie-l-ATU-de-cohorte-pour-l-Ibrutinib-dans-deux-indications-Point-d-information>, consulté le 4 août 2016.
- ANSM. Idelalisib (Zydelig®) : actualisation des recommandations suite à la réévaluation européenne des données de sécurité - Lettre aux professionnels de santé. 2016. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Idelalisib-Zydelig-R-actualisation-des-recommandations-suite-a-la-reevaluation-europeenne-des-donnees-de-securite-Lettre-aux-professionnels-de-sante>, consulté le 5 septembre 2016.
- 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*. 1 janv 2013;19(1):4-9.
- Blaser S, Stirnemann J, Nagy M. Leucémie lymphoïde chronique : quand débiter le traitement ? *Revue Médicale Suisse*. 2013. <http://www.revmed.ch/RMS/2013/RMS-N-402/Leucemie-lymphoide-chronique-quand-debuter-le-traitement>, consulté le 30 mars 2015.
- Brotelle T, Bay J-O. La voie de signalisation PI3K-AKT-mTOR : description, développement thérapeutique, résistances, marqueurs prédictifs/pronostiques et applications thérapeutiques en cancérologie. *Bull Cancer (Paris)*. janv 2016;103(1):18-29.
- Burger JA, Chiorazzi N. B cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia. *Trends Immunol*. déc 2013;34(12):592-601.
- Cazin B, Chaibi P, Cymbalista F, Delmer A, Feugier P, Fornecker L, et al. Prise en charge de la leucémie lymphoïde chronique chez les patients âgés. *Hématologie*. 1 janv 2013a;19(1):10-20.
- Cazin B, Delmer A, Cymbalista F, Leblond V, Letestu R, Levy V, et al. Leucémie lymphoïde chronique. *EMC-Hématologie*. Août 2013;8:1-16.

- Coutte L, Dreyer C, Sablin M-P, Faivre S, Raymond É. Rôle de la voie PI3K-AKT-mTOR dans le cancer et les thérapeutiques antitumorales. *Bull Cancer (Paris)*. févr 2012; 99(2):173-80.
- Cramer P, Hallek M, Eichhorst B. State-of-the-Art Treatment and Novel Agents in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Oncol Res Treat*. 2016; 39(1-2):25-32.
- Desai AV, El-Bakkar H, Abdul-Hay M. Novel agents in the treatment of chronic lymphocytic leukemia: a review about the future. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. juin 2015; 15(6):314-22.
- Devereux S, Cuthill K. Chronic lymphocytic leukaemia. *Medicine (Baltimore)*. 1 mai 2013; 41(5):278-81.
- Dougé A, Ravinet A, Bay J-O, Tournilhac O, Guïèze R, Lemal R. Rationnel et modalités de prescription de l'ibrutinib dans les hémopathies lymphoïdes B. *Bull Cancer (Paris)*. févr 2016; 103(2):127-37.
- Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. sept 2015; 26(suppl 5):v78-84.
- Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, Stauch M, Bergmann MA, Ritgen M, et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 15 oct 2009; 114(16):3382-91.
- European Medicines Agency. European Medicines Agency - News and Events - European Medicines Agency recommends approval of two new treatment options for rare cancers. 2014.http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/07/news_detail_002148.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1, consulté le 4 août 2016
- European Medicines Agency. European Medicines Agency - Arzerra. 2016a. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001131/human_med_001300.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, consulté le 4 juillet 2016
- European Medicines Agency. European Medicines Agency - Gazyvaro. 2016b. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002799/human_med_001780.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, consulté le 4 juillet 2016
- European Medicines Agency. European Medicines Agency - Imbruvica. 2016c. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003791/human_med_001801.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, consulté le 4 août 2016
- European Medicines Agency. European Medicines Agency - MabThera. 2016d. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000165/human_med_000897.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, consulté le 1^{er} juillet 2016
- Evrard S, Gaussem P, Helley D, Darnige L. Facteurs pronostiques de la leucémie lymphoïde chronique : apport des marqueurs biologiques récents. *Ann Biol Clin (Paris)*. 30 nov 2005; 63(6):589-97.

- 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.* févr 2015; 16(2):169-76.
- 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.* 13 mars 2014;370(11):997-1007.
- Guièze R, Ysebaert L, de Guibert S, Dhédin N, Bay J-O, Troussard X, et al. Stratégies classiques de traitement des rechutes de leucémie lymphoïde chronique. *Bull Cancer (Paris).* déc 2012; 99(12):1123-32.
- 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.* 2 oct 2010; 376(9747):1164-74.
- Hamblin TJ. Prognostic markers in chronic lymphocytic leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol.* sept 2007; 20(3):455-68.
- Hillmen P, Robak T, Janssens A, Babu KG, Kloczko J, Grosicki S, et al. Chlorambucil plus ofatumumab versus chlorambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *The Lancet.* 15 mai 2015; 385(9980):1873-83.
- 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.* 9 oct 2009; 27(26):4378-84.
- Leroux D, Lefebvre C, Callanan M. Anomalies génétiques des leucémies lymphoïdes chroniques. *Pathol Biol.* 1 août 2003; 51(6):366-74.
- Madanat YF, Smith MR, Almasan A, Hill BT. Idelalisib therapy of indolent B-cell malignancies: chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic or follicular lymphomas. *Blood Lymphat Cancer Targets Ther.* 2016; 6:1-6.
- Michallet A-S, Michallet M. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et leucémie lymphoïde chronique. *Hématologie.* 1 déc 2006; 12(6):43-8.
- Ministère des affaires sociales et de la santé. Résumé des caractéristiques du produit - FLUDARA 10 mg, comprimé pelliculé. 2016. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62751438&typedoc=R>, consulté le 27 juin 2016
- 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. *Institut de veille sanitaire.* 2013; 20-1.
- O'Brien SM, Lamanna N, Kipps TJ, Flinn I, Zelenetz AD, Burger JA, et al. A phase 2 study of idelalisib plus rituximab in treatment-naïve older patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 17 déc 2015; 126(25):2686-94.
- Polivka Jr. J, Janku F. Molecular targets for cancer therapy in the PI3K/AKT/mTOR pathway. *Pharmacol Ther.* mai 2014; 142(2):164-75.

- Sanford DS, Wierda WG, Burger JA, Keating MJ, O'Brien SM. Three Newly Approved Drugs for Chronic Lymphocytic Leukemia: Incorporating Ibrutinib, Idelalisib, and Obinutuzumab into Clinical Practice. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* juill 2015; 15(7):385-91.
- Sutton L, Maloum K, Al Jijakli A. Leucémie lymphoïde chronique : quand l'évoquer, comment l'affirmer ? Quels en sont les traitements ? *EMC - Traité Médecine AKOS.* janv 2011; 6(4):1-6.
- Ten Hacken E, Burger JA. Microenvironment interactions and B-cell receptor signaling in Chronic Lymphocytic Leukemia: Implications for disease pathogenesis and treatment. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Cell Res.* mars 2016; 1863(3):401-13.
- Thieblemont C. Ibrutinib : applications cliniques et perspectives de développement dans les hémopathies malignes B. *Bull Cancer (Paris).* juin 2015; 102(6, Supplément 1):S85-90.
- Troussard X. Diagnostic, pronostic et traitement chez les patients avec une leucémie lymphoïde chronique. *Immuno-Anal Biol Spéc.* oct 2007; 22(5):313-8.
- Troussard X. Facteurs pronostiques utiles dans l'évaluation personnalisée d'un patient avec une leucémie lymphoïde chronique (LLC). *Immuno-Anal Biol Spéc.* févr 2009; 24(1):1-8.
- Troussard X. Nouveautés sur les hémopathies lymphoïdes chroniques B matures. *Immuno-Anal Biol Spéc.* août 2013; 28(4):174-82.
- Ujjani CS, Ramzi P, Gehan EA, Broome CM, Cheson BD. 5.6 Ofatumumab and Bendamustine in Previously Treated CLL and SLL. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* oct 2011;11, Supplément 2:S245-6.
- US FDA. Approved Drugs - Ibrutinib (IMBRUVICA). 2015. <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm385878.htm>, consulté le 4 août 2016
- Van Bockstaele F, Verhasselt B, Philippé J. Prognostic markers in chronic lymphocytic leukemia: a comprehensive review. *Blood Rev.* janv 2009; 23(1):25-47.
- Véronèse L, Tchirkov A, Gouas L, Périssel B, Goumy C, Vago P. Pronostic de la leucémie lymphoïde chronique : mise au point sur les facteurs biologiques récents. *Ann Biol Clin (Paris).* 1 juill 2008; 66(4):371-7.
- Woyach JA, Johnson AJ, Byrd JC. The B-cell receptor signaling pathway as a therapeutic target in CLL. *Blood.* 9 août 2012; 120(6):1175-84.
- Haute Autorité de Santé - ALD n° 30 - Leucémie lymphoïde chronique. 2011. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1096149/fr/ald-n-30-leucemie-lymphoide-chronique, consulté le 27 juin 2016
- OncoCentre – Réseau de Cancérologie de la Région Centre ». *Onco-hématologie.* 2015. <http://oncocentre.org/professionnels/structures-de-specialites/onco-hematologie>, consulté le 14 septembre 2016

Serment de Galien

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

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

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

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



RENAUT Justine

Ibrutinib et Idélalisib : Quelle place dans la prise en charge thérapeutique de la Leucémie Lymphoïde Chronique ?

Th. D. Pharm., Rouen, 2016, 85p.

RESUME

La Leucémie Lymphoïde Chronique est un syndrome lymphoprolifératif prédominant chez le sujet âgé. Elle se définit par une hyperlymphocytose B supérieure à $5 \times 10^9/L$ persistante plus de trois mois. Son diagnostic repose sur un frottis sanguin et sur l'immunophénotypage des cellules sanguines. Le stade de la maladie doit être défini afin d'orienter le traitement du patient.

Différentes immunochimiothérapies peuvent être mises en place en association avec un anticorps monoclonal anti-CD20 pour le traitement des patients. Une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est possible dans quelques cas particuliers. De nouvelles thérapies ciblées sont apparues depuis quelques années notamment pour le traitement des patients présentant des anomalies génétiques les rendant réfractaires à la plupart des immunochimiothérapies.

L'ibrutinib et l'idélalisib sont deux nouvelles thérapies ciblant les voies de signalisation du BCR. Une revue de la littérature a permis de recenser les études montrant l'efficacité de ces deux molécules chez les patients avec délétion 17p et chez les patients réfractaires ou en rechute. Ces études ont permis d'établir les indications actuelles de l'ibrutinib et de l'idélalisib. Une bonne tolérance à l'ibrutinib chez les patients malades même les plus âgés a été démontrée. L'idélalisib a entraîné des effets indésirables graves comme des pneumonies à *Pneumocytis jirovecii* ce qui a engendré une restriction de ses indications thérapeutiques.

Des études sont toujours en cours actuellement afin de faire évoluer les indications de ces deux traitements mais également afin de diminuer le risque d'effets indésirables graves provoqués par l'idélalisib.

MOTS CLES : Ibrutinib – Idélalisib – Leucémie Lymphoïde Chronique – Traitement – Thérapies ciblées

JURY

Président : Pr VARIN Rémi, PU-PH pharmacie clinique

Membres : Dr DAOUPHARS Mikaël, Docteur en Pharmacie

Dr LEPRETRE Stéphane, Docteur en médecine

Pr SEGUIN Elisabeth, Professeur en pharmacognosie

DATE DE SOUTENANCE : 4 novembre 2016