



HAL
open science

Évaluation des pratiques cliniques françaises dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC) en première rechute après immunochimiothérapie

Nathan Mottal

► **To cite this version:**

Nathan Mottal. Évaluation des pratiques cliniques françaises dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC) en première rechute après immunochimiothérapie. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02957566

HAL Id: dumas-02957566

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02957566>

Submitted on 5 Oct 2020

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

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

Université de Bordeaux
U.F.R des sciences médicales

Année 2020

Thèse n° 3105

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement par

MOTTAL Nathan

Né le 19 Octobre 1991 à Paris 14^{ème}

Le 24 septembre 2020

**Evaluation des pratiques cliniques françaises dans la leucémie lymphoïde
chronique (LLC) en première rechute après immunochimiothérapie**

Directeur de thèse :

Mme. le Docteur DILHUYDY Marie-Sarah

M. le Professeur PIGNEUX Arnaud

Président du Jury

Mme. le Docteur QUINQUENEL Anne

Rapporteur et Juge

M. le Professeur LEVY Vincent

Juge

M. le Docteur BOUABDALLAH Kamal

Juge

M. le Docteur FORCADE Edouard

Juge

REMERCIEMENTS

A Mme. le Docteur Marie-Sarah DILHUYDY, pour m'avoir encadré durant tout ce travail de thèse, ainsi que durant mon internat. Tu m'as fait partager tes brillantes connaissances en hématologie, mais également ton sens clinique et ta bienveillance envers les patients. Je t'en suis extrêmement reconnaissant.

A M. le Professeur Arnaud PIGNEUX, vous me faites l'honneur d'être le président de ce jury. Vous m'avez encadré avec bienveillance depuis le début de mon internat, j'ai la chance de pouvoir bénéficier de vos connaissances et de votre vision de l'hématologie

A Mme. le Docteur Anne QUINQUENEL, vous me faites l'honneur d'être rapporteur de ma thèse et membre de ce jury. Vos travaux et vos idées sont à l'origine de ce travail, je vous en suis très reconnaissant.

A M. le Professeur Vincent LEVY, vous me faites l'honneur d'être membre de ce jury. Vos travaux et vos idées sont à l'origine de ce travail, je vous en suis très reconnaissant.

A M. le Docteur Kamal BOUABDALLAH, tu me fais l'honneur d'être membre de ce jury. Apprendre l'hématologie à tes côtés est, et restera un plaisir plus qu'un travail. Tes connaissances et ta pédagogie m'ont permis de grandir durant mon internat.

A M. le Docteur Edouard FORCADE, tu me fais l'honneur d'être membre de ce jury. Ta rigueur et ta patience sont pour moi un modèle, les mois passés dans ton service ont été assurément les plus formateurs de mon internat.

A tous les médecins ayant pris la peine de répondre à ce questionnaire. A tous ceux ayant contribué à ce travail en diffusant ce questionnaire à travers la France.

A Mme. Nanthara SRITHARAN, du département de recherche clinique de l'hôpital Avicenne, pour sa contribution à ce travail.

Aux équipes médicales d'hématologie du CHU de Bordeaux et du CH de la Côte Basque,
pour m'avoir accompagné, enseigné et formé durant mon internat.

A mes co-internes,

A mes amis,

A ma famille,

A Harmo.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	10
I) Epidémiologie	10
II) Physiopathologie de la LLC	13
1) <i>La lymphopoïèse B</i>	13
2) <i>B-cell receptor</i>	14
3) <i>Bruton's tyrosine kinase</i>	15
4) <i>B-cell lymphoma-2</i>	16
III) Leucémogénèse	18
1) <i>IgVH</i>	18
2) <i>Hyperstimulation du BCR</i>	19
3) <i>Le microenvironnement</i>	20
4) <i>Anomalies génétiques et moléculaires</i>	21
IV) Evolution clonale	22
1) <i>Principe de l'évolution clonale dans la LLC</i>	22
2) <i>Anomalies récurrentes dans la LLC</i>	24
3) <i>Pression de sélection des différentes thérapeutiques</i>	25
4) <i>L'évolution clonale pour guider la stratégie thérapeutique ?</i>	28
V) Traitements	29
1) <i>Chimiothérapie</i>	29
a) <i>Alkylants</i>	29
b) <i>Bendamustine</i>	30
c) <i>Fludarabine</i>	30
2) <i>Anticorps anti-CD20</i>	31
a) <i>Rituximab</i>	31
b) <i>Obinutuzumab</i>	33
3) <i>Inhibiteurs du B-cell receptor</i>	34
a) <i>Ibrutinib</i>	34
b) <i>Acalabrutinib</i>	39
c) <i>Idelalisib</i>	41
4) <i>Inhibiteurs de Bcl-2 : Venetoclax</i>	43
VI) Recommandations thérapeutiques	45
1) <i>Première ligne</i>	45
a) <i>En l'absence de del17p ou de mutation TP53</i>	46
b) <i>En cas de del17p et/ou mutation TP53</i>	47
2) <i>En rechute / réfractaire</i>	48
a) <i>En rechute post immunochimiothérapie</i>	48

<i>b) En rechute post thérapie ciblée</i>	51
OBJECTIFS	53
METHODES	53
I) Méthode d'évaluation de pratiques cliniques	53
II) Conception des vignettes	53
III) Diffusion du questionnaire et recueil des réponses	59
IV) Analyse des correspondances multiples	60
RESULTATS	61
I) Recueils des réponses	61
II) Caractéristiques des répondants	61
III) Réponses aux vignettes	63
IV) Cytogénétique défavorable	66
V) Degrés d'expertise	67
VI) Analyse des correspondances multiples	69
DISCUSSION	71
CONCLUSION	82
BIBLIOGRAPHIE	83
ANNEXES	98

LISTE DES ABREVIATIONS

Acbs : Anticorps bispécifiques

ACM : Analyse des correspondances multiples

ACSH : Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

ADCC : cytotoxicité dépendante des anticorps

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

BAAF : B-cell activation factor

Bcl-2: B-cell lymphoma-2

BCR: B-cell receptor

BR: Rituximab-Bendamustine

BTK: Bruton's tyrosine kinase

CAI : Cytopénies auto-immunes

CAR : Chimeric antigen receptor

CDC : Cytotoxicité dépendante du complément

CHG : Centre hospitalier général

CHU : Centre hospitalo-universitaire

Clb : Chlorambucil

CLCC : Centre de lutte contre le cancer

EI : Effets indésirables

FA : Fibrillation auriculaire

Fab : Fragment antigen binding

Fc : Fragment constant

FC: Fludarabine – Endoxan

FILLO: French Innovative Leukemia Organization

G : Obinutuzumab

GC : Centre germinatif

GVL : Graft versus leukemia

HTA : Hypertension artérielle

HMS : Hypermutation somatique

ICT : Immunochimiothérapie

IFI : Infection fongique invasive

Ig : Immunoglobuline

IgVH : Chaines lourdes des immunoglobulines

ITK : IL-2-inductible T-cell kinase

LLC: Leucémie lymphoïde chronique

NFAT: Nuclear factor of activated t-cells

NFκB : Nuclear factor-kappa B

NGS : Séquençage nouvelle génération

Pi3K : Phosphatidylinositol-3 kinase

PTI : Purpura thrombopénique idiopathique

R : Rituximab

R/R : En rechute et/ou réfractaire

SG : Survie globale

SLT : Syndrome de lyse tumorale

SRC : Syndrome de relargage cytokinique

SSP : Survie sans progression

TLR: Tool-like receptor

TOC: Thérapies orales ciblées

WES: Whole-exome sequencing

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1. Evolution de la survie dans la LLC et corrélation avec les nouvelles thérapeutiques.	11
Figure 2. Plusieurs scores pronostics validés dans la LLC.	12
Figure 3. B-cell receptor, microsignalosome et voies d'activation.	15
Figure 4. Les différents modes d'activation et les voies de signalisation de BTK.	16
Figure 5. Les protéines de la famille Bcl-2 et leurs séquences d'homologie.	17
Figure 6. Les 2 voies de la leucémogénèse selon le statut mutationnel IgVH.	19
Figure 7. Mécanismes d'évolution clonale post traitement.	23
Figure 8. Mécanismes d'action du Rituximab.	32
Figure 9. Les inhibiteurs de BTK et leurs effets off-target.	41
Figure 10. Mécanisme d'action du Venetoclax.	43
Figure 11. Année de thèse des médecins répondants.	62
Figure 12. Choix du traitement et justifications associées à l'Ibrutinib et au R-Venetoclax dans les 6 vignettes (795 réponses totales).	64
Figure 13. Choix du traitement selon le groupe d'expertise dans les vignettes (795 réponses)	68
Figure 14. Analyse des correspondances multiples.	70
Figure 15. Radar-charts des caractéristiques médecins.	71

Annexes :

Figure 16. Choix du traitement et justifications associées à l'Ibrutinib et au R-Venetoclax dans la vignette #1 (139 réponses totales).	98
Figure 17. Choix du traitement et justifications associées à l'Ibrutinib et au R-Venetoclax dans la vignette #2 (137 réponses totales).	98
Figure 18. Choix du traitement et justifications associées à l'Ibrutinib et au R-Venetoclax dans la vignette #3 (132 réponses totales).	99
Figure 19. Choix du traitement et justifications associées à l'Ibrutinib et au R-Venetoclax dans la vignette #4 (131 réponses totales).	99
Figure 20. Choix du traitement et justifications associées à l'Ibrutinib et au R-Venetoclax dans la vignette #5 (128 réponses totales).	100
Figure 21. Choix du traitement et justifications associées à l'Ibrutinib et au R-Venetoclax dans la vignette #6 (128 réponses totales).	100
Figure 22. Choix du traitement et justifications associées à l'Ibrutinib et au R-Venetoclax dans les vignettes avec cytogénétique défavorable (#2, #4, #5. 396 réponses totales).	101
Figure 23. Choix du traitement et justifications associées à l'Ibrutinib et au R-Venetoclax dans les vignettes avec cytogénétique favorable (#1, #3, #6. 399 réponses totales).	101

Figure 24. Choix du traitement selon le groupe d'expertise dans les vignettes #1 (139 réponses) et #2 (137 réponses)	102
Figure 25. Choix du traitement selon le groupe d'expertise dans les vignettes #3 (132 réponses) et #4 (131 réponses)	102
Figure 26. Choix du traitement selon le groupe d'expertise dans les vignettes #5 (128 réponses) et #6 (128 réponses)	103

INTRODUCTION

D) Epidémiologie

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est l'une des hémopathies malignes ayant le plus bénéficié des progrès scientifiques médicaux ces dernières décennies. Sa chronicité et sa très forte incidence dans le monde occidental en font une pathologie propice à l'exploration de ses mécanismes immuno-cytologiques, génétiques et moléculaires.

La LLC est l'hémopathie maligne la plus fréquente, survenant principalement dans les pays occidentaux¹. La France est le 5^{ème} pays avec la plus forte incidence, estimée à 4.0 pour 100 000 personnes-années chez l'homme et 2.1 pour 100 000 personnes-années chez la femme (environ 4700 diagnostics durant l'année 2018 en France)². L'âge médian au diagnostic est de 72 ans, avec cependant 10% des patients ayant moins de 55 ans. Le ratio homme / femme est de 2 environ. Si l'incidence est stable depuis les années 90, une augmentation nette du nombre de cas est observée, expliquée par l'accroissement et le vieillissement de la population. Ces données, associées à l'augmentation de la survie des patients LLC grâce aux nouvelles thérapeutiques disponibles, promettent une augmentation notable du nombre de patients dans les années à venir.

Une amélioration de la survie des patients LLC est observée, depuis les années 80-90 à nos jours, dans de nombreuses études basées sur des registres nationaux européens et américains^{3,4}. Cette diminution de mortalité est liée aux arrivées successives des différentes thérapies qui ont pris place progressivement dans le paysage de la LLC. La Fludarabine dans les années 90 puis la Bendamustine dans les années 2010 ont renforcé les traitements d'attaque de chimiothérapie basés jusque-là sur le Chlorambucil et le Cyclophosphamide. L'arrivée des anticorps monoclonaux anti-CD20 au début des années 2000 a révolutionné le pronostic des patients : le Rituximab dans un premier temps, suivi des anti-CD20 de nouvelle génération qui ont permis d'affiner les stratégies thérapeutiques au début des années 2010. Mais la vraie révolution est probablement celle de l'avènement des thérapies orales ciblées

(TOC) avec l'Ibrutinib en chef de file, rapidement suivi de l'Idelalisib et du Venetoclax qui occupent une place prépondérante dans nos algorithmes décisionnels. Le nombre de molécules disponibles, toujours plus prometteuses, s'accroît d'année en année à travers les nouvelles autorisations de mise sur le marché (AMM) et les essais cliniques, avec notamment les nouveaux inhibiteurs de *BTK*, *SYK*, *Pi3K* ou encore *MCL-1* ainsi que les CART-cells, laissant apercevoir un avenir peut-être totalement *chemo-free* pour la LLC.

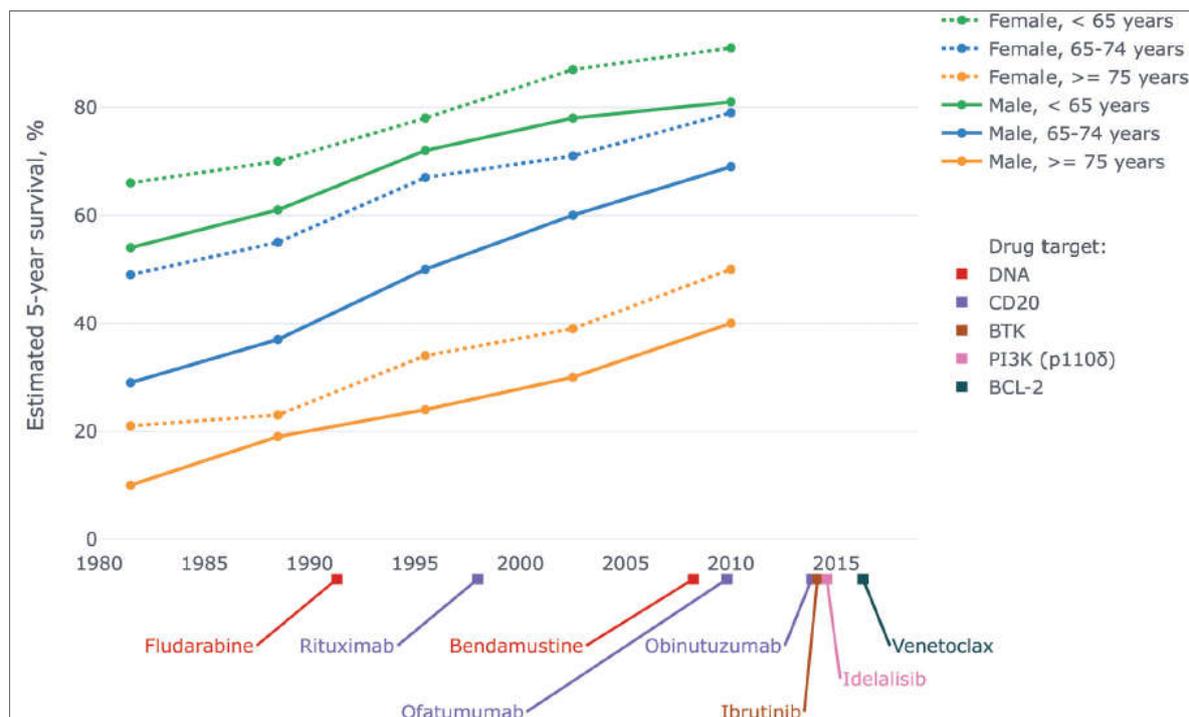


Figure 1. Evolution de la survie dans la LLC et corrélation avec les nouvelles thérapeutiques. (Issu de la publication de Yosifov et al. HemaSphere 2019⁴).

Mais de ces innovations découlent de nouvelles interrogations pour les cliniciens : Quelle molécule privilégier en première ligne pour un patient et lesquelles peut-on réserver aux lignes suivantes ? Dans quel ordre utiliser ces thérapies chez un patient qui sera amené à recevoir plusieurs lignes thérapeutiques ? Quelles combinaisons sont envisageables et au prix de quelle toxicité ? Les TOC, aussi efficaces soient-elles, sont associées à un risque non négligeable d'effets indésirables parfois fatals et à des interactions médicamenteuses dangereuses dans cette population vieillissante avec de nombreuses comorbidités.

Parallèlement, la mise en lumière des différents marqueurs pronostiques complexifie le paysage de la LLC : si le statut mutationnel des chaînes lourdes des immunoglobulines (IgVH) et les anomalies de *TP53* sont connus depuis les années 90 comme principaux facteurs pronostiques, la stratification du risque reste un débat d'actualité⁵. Les techniques de séquençage de nouvelle génération (NGS) nous permettent d'identifier des mutations impactantes dans l'ensemble du génome et, plus important peut être, elles nous permettent d'apercevoir la complexité de l'évolution clonale propre à chaque patient.

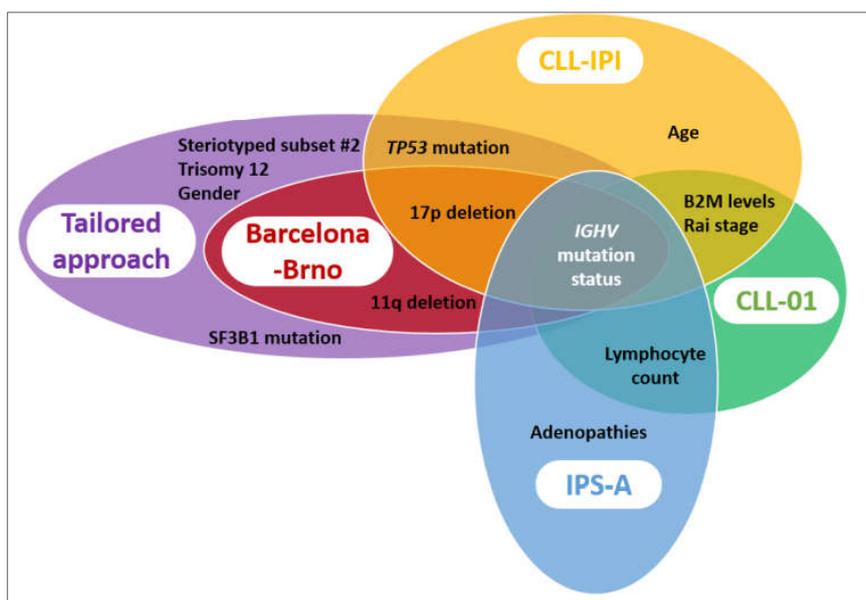


Figure 2. Plusieurs scores pronostics validés dans la LLC. (Issu de la publication de González-Gascón-Y-Marín et al. Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia 2020⁵).

L'incroyable hétérogénéité de la LLC, la diversité des patients et l'arrivée fréquente de nouvelles molécules rendent de plus en plus difficile la mise en place de stratégies thérapeutiques de référence. Etablir des algorithmes décisionnels, qui deviennent rapidement obsolètes, devient complexe dans un monde qui tend vers une médecine individualisée pour chaque patient.

II) Physiopathologie de la LLC

1) La lymphopoïèse B

Le lymphocyte B est issu d'une cellule souche hématopoïétique ayant subi l'ensemble de la différenciation lymphocytaire B. La cellule souche multipotente évolue successivement dans la moelle osseuse en stade pré-pro-B, puis pro-B puis pré-B au sein de niches propres à chacun de ces précurseurs. Le microenvironnement a un rôle très spécifique à chaque étape : les cellules réticulaires expriment CXCL 12, une chimiokine permettant le maintien des précurseurs B dans ces niches via sa liaison à CXCR4⁶, puis la sécrétion d'IL-7 par les cellules stromales périsvasculaires va permettre la croissance et la maturation des cellules dès le stade pro-B puis la diminution de l'expression des molécules d'adhésions afin que les pré-B se détache des cellules stromales.⁷

Dès le stade pro-B, chaque lymphocyte débute les premiers réarrangements de son immunoglobuline (Ig) de surface. Ces réarrangements, appelés **recombinaison V(D)J**, vont aboutir à la formation d'une Ig de spécificité différente pour chaque lymphocyte B afin de reconnaître l'ensemble des antigènes extérieurs. Chaque Ig est constituée de 2 chaînes lourdes (IgH) et de 2 chaînes légères (IgL), elles-mêmes composées de domaines constants et de domaines variables. Parmi les domaines variables, certaines régions appelées CDR (complementarity-determining region) sont dites hypervariables et détermineront la spécificité des anticorps.

La partie variable des chaînes lourdes est codée par 3 segments : V, D et J ; alors que celle des chaînes légères ne l'est que par 2 : V et J. La recombinaison de ces segments va se faire en 2 étapes : le clivage (via les protéines RAG1 et RAG2) puis la jonction (via les facteurs de réparation de la voie NHEJ (non-homologous end-joining)), qui se fera par un mécanisme d'addition ou de délétion de nucléotides. Il existe donc une double diversité de recombinaison : combinatoire (fonction des segments VDJ) et jonctionnelle ; qui aboutit à 10^9 combinaisons possibles, ce qui explique la grande diversité des immunoglobulines.

L'IgM de surface obtenue signe le passage à un stade mature du lymphocyte, le lymphocyte B naïf, qui va subir une épreuve de sélection positive puis négative avant de pouvoir sortir de la moelle osseuse. Ces cellules B immatures sont nommées cellules B transitionnelles. A la suite de la stimulation antigénique, elles vont devenir des lymphocytes B matures de type B1 ou B2, les cellules B2 étant des lymphocytes soit de la zone marginale (MZ), soit folliculaires (FO). La stimulation antigénique sur les différents récepteurs cellulaires tels que le B-cell receptor (BCR), le toll-like receptor (TLR) ou encore le B-cell activation factor (BAFF)-receptor et les signaux qui en découlent vont guider cette différenciation.^{8,9}

Les lymphocytes B1 et B2 ZM, localisés respectivement dans les séreuses et dans la zone marginale de la rate (à la périphérie de la substance blanche), sont responsables d'une immunité T indépendante et ce sont les lymphocytes B2 FO sont responsables de l'immunité B-T dépendante. Ils sont localisés dans les organes lymphoïdes secondaires et vont subir une **phase de maturation antigène-dépendante**. L'interaction B-T aboutit à la migration du lymphocyte B dans le centre germinatif (GC) du follicule lymphoïde. C'est dans le GC que s'effectue l'**hypermutation somatique** (HMS), ainsi que la **commutation isotypique** qui aboutira à une nouvelle classe d'Ig : A, E ou G. C'est également un lieu d'intense prolifération cellulaire.

2) **B-cell receptor**

Le BCR est composé de l'Ig membranaire permettant la reconnaissance antigénique, et de l'hétérodimère $Ig\alpha(CD79a)$ - $Ig\beta(CD79b)$ constituant le module de signalisation intracytoplasmique. Cet hétérodimère présente dans sa portion intracytoplasmique des ITAMs (Immunoreceptor tyrosine-like activation motifs) qui, après liaison de l'antigène au BCR seront phosphorylés par LYN et SYK, deux tyrosines kinases de la famille SRC. Cette double phosphorylation permet la liaison et l'activation de la Phosphatidylinositol-3 kinase (Pi3K)

qui va ensuite attirer la Bruton's tyrosine kinase (BTK) à la membrane cellulaire où elle sera phosphorylée par SYK et LYN avant de s'autophosphoryler. SYK et LYN vont également permettre de recruter 3 autres protéines, VAV ; SLP65 et PLC γ 2 qui forment, avec BTK et PI3K, le microsignalosome qui va activer les différentes voies de signalisations intracytoplasmiques.

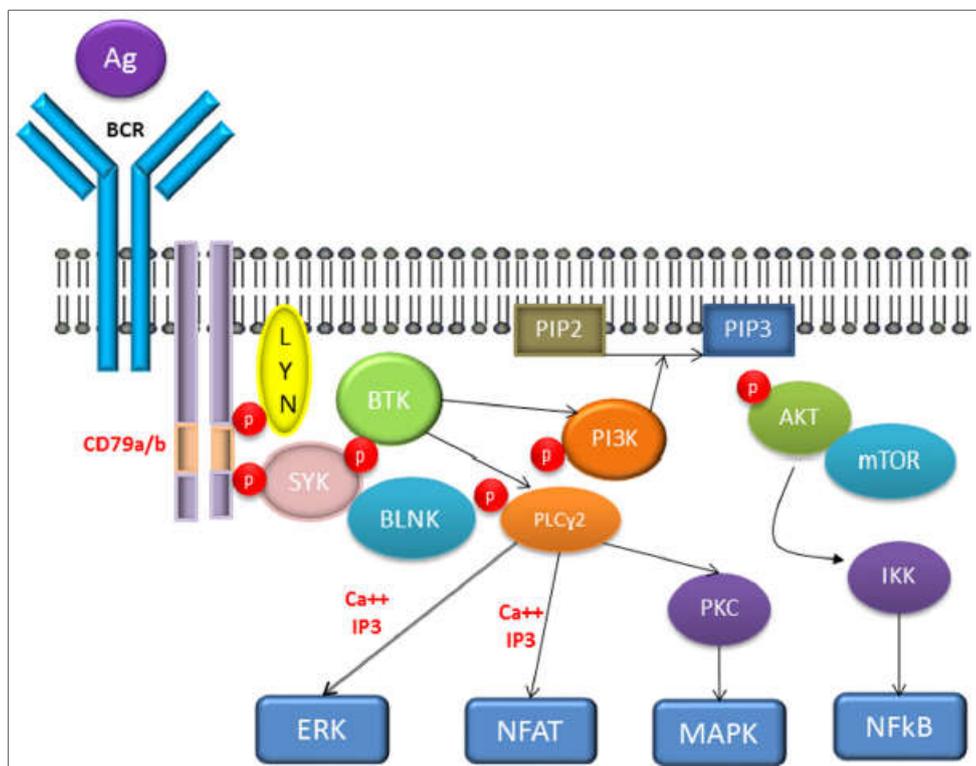


Figure 3. B-cell receptor, microsignalosome et voies d'activation. (Issu de la publication de Chavez et al. Core Evidence 2013¹⁰).

3) Bruton's tyrosine kinase

BTK a un rôle vital pour l'ensemble des cellules de la lignée B. Elle est d'abord nécessaire pour la survie et la différenciation des cellules B immatures médullaires. Dans les lymphocytes B matures, la stimulation du BCR permet la double phosphorylation de BTK puis l'activation de PLC γ 2 qui engendre l'activation des voies Nuclear factor-kappa B (NF κ B), Nuclear factor of activated T-cells (NFAT) et de ERK 1/2¹¹. NF κ B a un rôle de régulation de la transcription de nombreux gènes responsables de la réponse immunitaire et

des facteurs anti-apoptotiques. NFAT permet la production d'IL2 nécessaire à la réponse immunitaire via l'activation des LT CD8 et des macrophages. ERK, qui appartient à la famille des MAP-kinases, a un rôle dans la survie, la prolifération et la différenciation cellulaire.

Le rôle de BTK est plus vaste que celui de la voie du BCR : elle permet d'activer la voie NFkB via les récepteurs BAFF et possède un rôle dans l'immunité innée en interagissant avec les TLR (en association notamment avec MYD88).

BTK est enfin activée via CXCR4/5, molécules transmembranaires du lymphocyte B et récepteurs aux chimiokines CXCL12 et CXCL13, responsables du *homing* des lymphocytes B dans les tissus lymphoïdes.

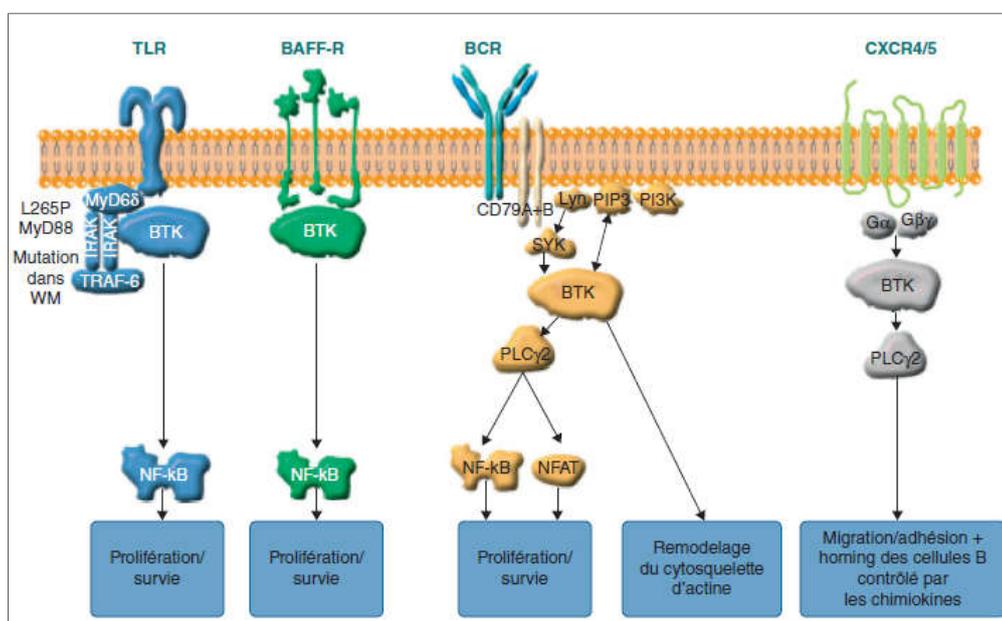


Figure 4. Les différents modes d'activation et les voies de signalisation de BTK. (Issu de la publication de C. Thieblemont. Bulletin du cancer 2015¹²).

4) B-cell lymphoma-2

B-cell lymphoma-2 (Bcl-2) est une famille de protéines participant à la régulation de l'apoptose, comprenant des protéines pro-apoptotiques (dont Bax, Bad, Bmf, Bik, Bid et Bim) et anti-apoptotiques (dont Bcl-2, Bcl-x_L, Bcl-w). Ces protéines possèdent jusqu'à 4 séquences

d'acides aminés, dites séquences d'homologie à Bcl-2 (BH). Les membres de la sous-famille anti-apoptotique présentent des homologies de séquence dans les 4 domaines (BH1, BH2, BH3 et BH4) ; Bax et Bad présentent des homologies de séquence dans les domaines BH1, BH2 et BH3 alors que d'autre protéines pro-apoptotiques n'en présentent que dans le domaine BH3 (cette sous famille est appelée « *famille à BH3 seulement* »)

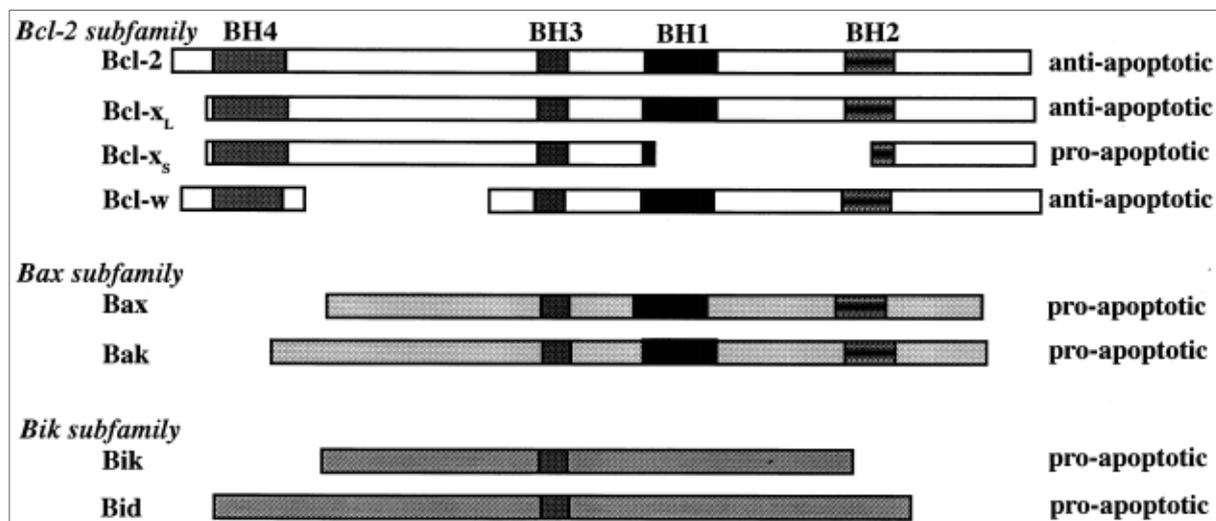


Figure 5. Les protéines de la famille Bcl-2 et leurs séquences d'homologie. (Issu de la publication de Tsujimoto et al. Genes to Cells 1998¹³).

Ces protéines peuvent se lier 2 à 2 via leurs séquences d'homologie pour former un homodimère avec une protéine similaire (l'homodimère aura un effet pro ou anti-apoptotique en fonction de la protéine impliquée) ou un hétérodimère avec une protéine antagoniste afin de bloquer la fonction de cette antagoniste. Les protéines pro-apoptotiques agissent via l'activation de caspases ou encore en modifiant la perméabilité de la membrane mitochondriale et Bcl-2 agit en « retenant » les protéines pro-apoptotiques en les liant via BH3. C'est donc le ratio entre les protéines pro et anti-apoptotiques qui va permettre de définir la susceptibilité de survie et d'apoptose de la cellule.

L'action individuelle de chaque protéine de la famille Bcl-2 peut également être modulée par des mécanismes spécifiques : la phosphorylation de Bad permet son inactivation, la séquestration de Bmf et Bim par le cytosquelette protège les cellules de l'apoptose.

III) Leucémogénèse

La prolifération des lymphocytes B matures de la LLC est caractérisée par un phénotype bien particulier, permettant de différencier la LLC des autres hémopathies lymphoïdes B. L'expression caractéristique du CD5 et du CD23, l'absence d'expression de FMC7 ainsi que l'expression faible des Ig de surface et du CD22 sont regroupées dans le score de Matutes permettant d'affirmer avec certitude le diagnostic de LLC dans 95% des cas. L'expression des marqueurs pan-B est systématique. Si la cellule d'origine n'est pas clairement identifiée, il est dorénavant établi que les premières anomalies aboutissant à la formation de la LLC surviennent au stade de cellule souche hématopoïétique pluripotente^{14,15}. Les cellules B vont subir plusieurs mutations génétiques et épigénétiques qui aboutiront ensuite à la cellule pathologique de LLC.

1) IgVH

La partie variable de l'Ig du BCR, après liaison à l'antigène, est susceptible d'accroître son affinité pour celui-ci via l'HMS. Dans le cadre de la LLC, peuvent être individualisées 2 populations en fonction du degré de mutation de la partie variable des IgVH : celle avec une homologie de séquence d'au moins 98% à la séquence germinale du gène, appelée IgVH non mutée, et celle avec une homologie de séquence à moins de 98%, appelée IgVH mutée. Ces 2 groupes sont très distincts sur le plan physiopathologique et sur le plan pronostique.

Si le modèle physiologique précis ne reste que partiellement connu, il semblerait que les LLC IgVH non mutées soient dérivées de lymphocytes B matures au stade pré-GC, n'ayant donc pas subi l'HMS. Les LLC IgVH mutées seraient elles issues de lymphocytes B post-GC ayant bénéficiés de l'interaction B-T et de l'HMS^{16,17}. La prédisposition à la stimulation antigénique serait donc très différente entre ces 2 sous-types avec, pour les non mutés, un

BCR moins spécifique et polyréactif pouvant reconnaître de nombreux auto-antigènes (issus de l'apoptose et de l'oxydation) et des antigènes microbiens, et pour les mutés, un BCR de haute affinité mais mono ou oligoréactif.

Ces 2 sous types de LLC présentent un répertoire génétique de leur Ig très restreint, avec environ 200 sous types différents retrouvés dans l'ensemble de la population LLC, ce qui suggère un précurseur commun aux LLC et la forte influence de la pression de sélection de certains antigènes dans la leucémogénèse.

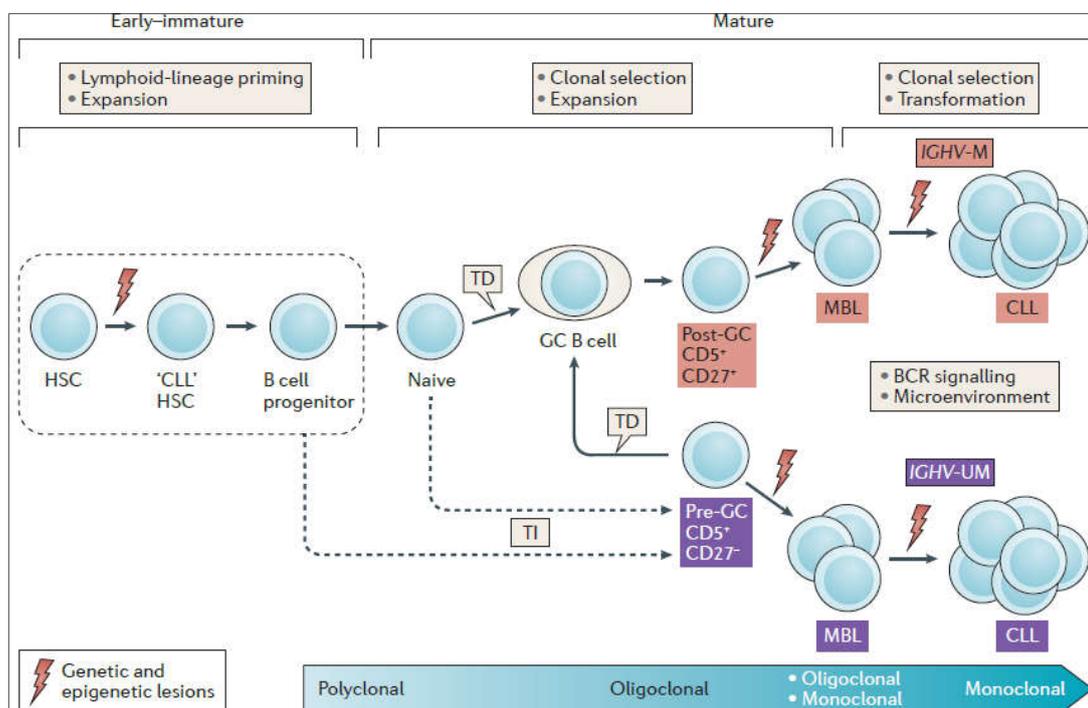


Figure 6. Les 2 voies de la leucémogénèse selon le statut mutationnel IgVH. (Issu de la publication de Fabbri et al. Nature Reviews Cancer 2016¹⁴).

2) Hyperstimulation du BCR

Le répertoire restreint des Ig dans la LLC suggère l'importance majeure de la stimulation chronique antigénique du BCR dans la leucémogénèse bien que, dans la LLC, la voie du BCR puisse être directement hyperactivée via certaines kinases et être donc antigène-indépendante

Les protéines kinases LYN et SYK sont anormalement surexprimées dans la LLC et capables de jouer leur rôle de phosphorylation indépendamment de la stimulation de l'Ig de surface du BCR. Cette surexpression contribue à la mise en place du microsignalosome et à l'activation des voies de signalisation dépendante du BCR (telles que ERK, MAPK ou NFkB)^{18,19}.

L'expression de la protéine kinase ZAP-70 est retrouvée dans 20 à 60% des LLC²⁰. ZAP-70 est normalement présente dans les lymphocytes T mais peut également se retrouver dans les lymphocytes B où elle facilite le recrutement de la protéine SYK et donc participe à l'hyperactivité de la voie du BCR. La présence de ZAP-70 n'est pas indispensable à la leucémogénèse mais est corrélée à un mauvais pronostic et presque constamment associée au statut IgVH non muté²¹.

L'expression de CD38 est également l'un des marqueurs pronostiques péjoratifs des LLC, souvent associée à ZAP-70²². CD38 est un récepteur qui, associé à son ligand CD31, phosphoryle CD19 (co-récepteur du BCR) et favorise l'activation de SYK et LYN.

3) **Le microenvironnement**

Le microenvironnement correspond au tissu de soutien dont les cellules de LLC dépendent pour survivre et proliférer. Ce tissu de soutien se trouve dans la moelle osseuse ou, préférentiellement, dans les organes lymphoïdes secondaires. Il est organisé en sites micro-anatomiques appelés pseudo-follicules et est composé de nombreuses cellules capables d'interagir avec les cellules de la LLC telles que des cellules stromales mésenchymateuses dans la moelle, ou des lymphocytes T, des cellules dendritiques et des « nurse-like cells » dérivées des monocytes dans les pseudo-follicules.

Ces cellules de soutien vont interagir avec les cellules de la LLC en ayant, dans un premier temps, un effet attractif via la production des chimiokines CXCL12 et CXCL13 dont

les récepteurs CXCR4 et CXCR5 sont fortement exprimés par les cellules de LLC. Les cellules du microenvironnement vont ensuite favoriser la survie et la prolifération des lymphocytes B via la sécrétion de cytokines de la famille du TNF (CD40 ligand, BAFF, APRIL), d'IL4 ou de VEGF dont les récepteurs (BCMA, TACI, BAFF-receptor) sont exprimés en nombre par les cellules de la LLC. De plus, les « nurse-like cells » et les cellules dendritiques ont un rôle de présentatrice d'antigènes et vont accroître la stimulation antigénique des lymphocytes B et donc leurs capacités de survie et de prolifération. Au sein du microenvironnement, le *pool* tumoral présente une capacité de renouvellement jusqu'à 1% du clone par jour^{23,24}.

4) Anomalies génétiques et moléculaires

Comme toute néoplasie, la LLC résulte de l'accumulation de mutations génétiques et épigénétiques. La LLC est l'une des néoplasies avec la plus faible prévalence mutationnelle avec ~0.9 mutation par mégabase contre >1 pour les lymphomes B et >10 pour les mélanomes¹⁴. Les nouvelles techniques de NGS ont permis d'identifier les anomalies récurrentes :

Délétion 17p13 et inactivation TP53 : Le gène codant pour P53 se situe sur le bras court du chromosome 17. La protéine P53 est un facteur de transcription qui active l'expression de gènes capables de bloquer le cycle cellulaire. Cette activation a lieu en cas de lésion de l'ADN ou en cas de stimulation par un oncogène. Elle active aussi des gènes de réparation de l'ADN mais peut, en cas d'altération de l'ADN trop importante, activer l'apoptose via les protéines pro-apoptotiques de la famille Bcl-2. La *del17p* est retrouvée chez 10% des patients au diagnostic. Elle est retrouvée en revanche chez 30 à 50% des patients réfractaires au traitement par analogues des purines, ce qui en fait l'anomalie acquise après traitement la plus fréquente.

Délétion 13q14 : Le locus 14 du bras long de chromosome 13 contient la séquence codant pour le gène DLEU-7, qui a un rôle de régulation négative sur le complexe transcriptionnel NFkB. Cette portion code aussi pour le cluster MIR15A – MIR16-1 qui a un rôle suppresseur de tumeur²⁵. La *del13q14* est associée à un bon pronostic dans les LLC, excepté certaines formes de « grande » délétion qui incluent le gène *RBI* et qui seraient associées à des formes plus agressives.

Délétion 11q22-23 : Cette portion contient le gène *ATM*, qui code pour une protéine agissant en amont de TP53 dans la réparation des dommages de l'ADN, ainsi que BIRC3, inhibiteur de la voie NFkB. La *del11q* est associée à une chimio-résistance, et donc à un plus mauvais pronostic. Des mutations isolées d'*ATM* peuvent également être retrouvées, et sont de mauvais pronostic.²⁶.

Trisomie 12 : Elle est présente dans environ 15% des cas et est associée, lorsqu'elle est isolée, à un pronostic intermédiaire. Elle est fréquemment concomitante d'autres anomalies génétiques et mutations, notamment du gène *NOTCH*, et est alors associée à une fréquence accrue de syndrome de Richter.

IV) Evolution clonale

1) Principe de l'évolution clonale dans la LLC

La LLC est très souvent décrite comme une maladie « hétérogène ». Cette hétérogénéité est expliquée par le principe d'évolution clonale, qui est la caractéristique clé de la rechute post traitement. La chronicité de la LLC en fait un modèle d'étude particulièrement intéressant en ce qui concerne l'évolution clonale. La théorie d'une carcinogénèse faite de l'accumulation de mutations somatiques et de sélection clonale a été décrite en 1976²⁷, avec un principe darwinien d'émergence des clones possédant des capacités de prolifération et résistance accrues. Les nouvelles techniques de séquençage haut débit, et particulièrement le

whole-exome sequencing (WES)²⁸, ont permis depuis le début des années 2000 de définir ce principe : chez un même patient, il existe un *pool* de cellules pathogènes composé du clone initial et de différents sous clones, issus du premier mais ayant acquis des nouvelles anomalies.

Trois mécanismes sont actuellement admis pour expliquer l'émergence de nouveaux clones après traitement²⁹: le premier est celui d'un sous clone possédant une ou plusieurs mutations le rendant résistant au traitement. Il prendrait donc de l'ampleur après l'éradication des clones plus sensibles. Le second est celui d'un sous clone d'une sensibilité au traitement équivalente aux autres mais avec des capacités de prolifération plus importantes, ce qui lui permettrait de gagner en ampleur plus rapidement à distance du traitement. Enfin, une dernière explication peut être celle de mutations acquises induites par la chimiothérapie, et donc émergentes en fin de traitement.

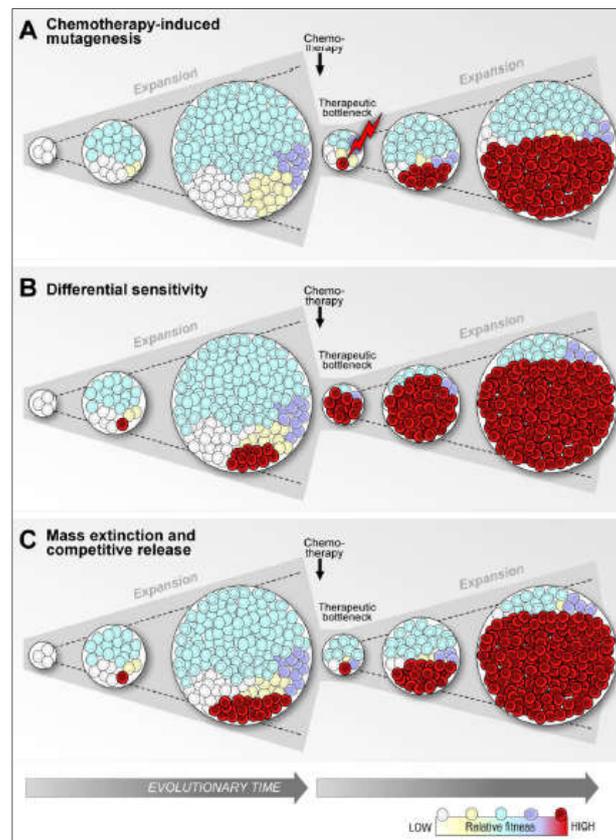


Figure 7. Mécanismes d'évolution clonale post traitement. (Issu de la publication de Landau et al. Leukemia 2014²⁹).

La prolifération sous-clonale est en somme régie par des facteurs intrinsèques à la cellule (les capacités de prolifération, d'apoptose et de résistance propres aux mutations) et des facteurs extrinsèques (de compétition entre les différents clones, et la pression de sélection des traitements). L'apparition de nouvelles anomalies cytogénétiques ou moléculaire dites « driver » contribuent au développement tumoral. En l'absence de traitement, une évolution clonale a été observée dans 17% à 46% dans les 2 à 5 ans suivant le diagnostic³⁰⁻³², mais dans la quasi-totalité des LLC ayant reçu de la chimiothérapie^{30,33}. Il apparait donc logique et nécessaire de rechercher de nouvelles mutations à chaque rechute. Il reste cependant impossible de savoir si une mutation, lorsqu'elle apparait, était présente dès le diagnostic mais dans un sous clone minoritaire, ou si elle a été acquise avec le temps.

Il a été démontré que la présence de sous clones dès le diagnostic est un facteur pronostic indépendant de diminution du délai entre diagnostic et traitement et que d'une manière générale, la présence d'une évolution clonale au cours du temps est un facteur de risque indépendant de progression de la maladie^{28,31,32,34} et de décès³⁰. La diversité des sous clones, plus encore que la simple accumulation de mutations driver, impacte la survie sans rechute et la survie globale des patients³⁴.

2) Anomalies récurrentes dans la LLC

Plus d'une quarantaine de gènes ont été identifiés, grâce au WES, comme driver dans la LLC. Parmi les gènes les plus fréquemment impliqués, sont retrouvés *TP53*, *ATM*, *NOTCH1*, *SF3B1*, *MYD88*, *IGLL5*, *CARD11*, *CHD2* ou encore *BIRC3*. Plusieurs anomalies chromosomiques récurrentes ont pu être mises en évidence via la recherche de variations du nombre de copies, notamment les délétions 17p, 11q, 13q, 8p et la trisomie 12.

La mutation *MYD88* est par exemple observée dans les stades précoces de la maladie, essentiellement au diagnostic, ce qui lui suggère un rôle dans la leucémogénèse. De même, la

trisomie 12, la *del13q* et la *del11q* ont été identifiées comme anomalies driver précoces, car associées au clone initial. A l'inverse, les mutations de *TP53*, *ATM*, *NOTCH* ou *SF3B1* ont été observées chez les patients plus avancés dans leur pathologie, donc d'acquisition plus tardive et liées à un sous clone émergent.

Des associations systématiques ont été mises en évidence entre des anomalies clonales et sous clonales, traduisant la présence indispensable des premières à l'acquisition des secondes. De même, il est apparu une récurrence significative des associations d'anomalies driver comme la co-occurrence de la délétion 17p avec la mutation *TP53*, la délétion 11q avec la mutation *ATM* ou encore la trisomie 12 avec les mutations *NOTCH* et *BIRC3*. A l'inverse, certaines anomalies driver ne sont que très rarement associées³³.

Concernant l'impact clinique des mutations et de leurs associations, les anomalies touchant *TP53* (translocations ou délétion 17p, ou mutations *TP53*) sont les seules à avoir une incidence indiscutable directe sur la survie³². Les LLC identifiées avec un sous clone *TP53* muté mineur (présent à une très faible fréquence allélique) ont la même évolution péjorative en survie que celles avec une mutation *TP53* dans un clone dominant, le sous clone mineur devenant systématiquement dominant après traitement par chimiothérapie³⁵. Une expansion simultanée de plusieurs sous clones *TP53* mutés après chimiothérapie a été également décrite³⁶, ainsi qu'une évolution mutationnelle convergente (plusieurs mutations différentes touchant le même gène)³⁴.

3) Pression de sélection des différentes thérapeutiques

Des molécules ayant la même capacité apparente de destruction tumorale sur une tumeur induisent une pression de sélection différente en fonction des résistances spécifiques des différents sous clones. Cette différence de pression de sélection impacte à plus long terme

l'évolution de la LLC et explique que la réponse initiale ne soit pas forcément corrélée au pronostic global.

Trois types de gènes ont pu être identifiés en fonction de l'évolution des mutations driver en post chimiothérapie : ceux présents en sous clonal avant traitement puis fortement enrichis après celui-ci (comme *TP53*), ceux présents dans le clone dominant avant traitement et diminuant ensuite après traitement (principalement les mutations d'acquisition précoce comme *MYD88*) et enfin ceux pouvant être sporadiquement enrichis après traitement³⁷.

L'émergence de sous clones plus *fit* après traitement traduit le principe de **pression de sélection**, comme il l'a été démontré avec l'émergence de la mutation *TP53* après chimiothérapie. L'impact de l'immunochimiothérapie (ICT) sur l'évolution clonale a été largement mis en évidence dans les nombreuses études post-hoc de l'essai CLL8³⁸ (qui évaluait l'ajout du rituximab au régime de chimiothérapie Fludarabine – Endoxan). Si l'évolution clonale est la règle dans les LLC en rechute post ICT, qu'en est-il des thérapies orales ciblées ?

Deux mécanismes d'échappement à l'Ibrutinib ont été décrits : la transformation (ou syndrome de Richter) « on-therapy » et l'émergence de sous clones résistants à l'Ibrutinib³⁹⁻⁴¹. La transformation en lymphome agressif se fait généralement dans les 12 à 15 premiers mois suivant l'introduction de l'Ibrutinib et serait due à l'expansion d'un sous-clone présent avant la mise en traitement et évoluant pour son propre compte⁴².

Chez les patients avec une bonne réponse initiale, la progression de la LLC est généralement plus tardive et est associée dans la quasi-totalité des cas à l'apparition de mutations impactant *BTK* ou *PLCγ2* : La mutation C481S affecte le site de liaison covalente de l'Ibrutinib sur *BTK* et empêche la liaison irréversible de l'Ibrutinib^{43,44}. D'autres mutations affectant le même domaine ont été décrites, tels que C481F ou T316A, mais extrêmement rares en comparaison de C481S qui n'est par ailleurs que très peu retrouvée dans les Richter³⁹. Les mutations ciblant *PLCγ2* sont des mutations gains de fonction : elles permettent une

activation de *PLCγ2* en aval de BTK et donc une activation de la voie du BCR. Une délétion 8p a été retrouvée à la rechute chez des patients ne présentant pas de mutation *BTK / PLCγ2*. Le bras court du chromosome 8 porte le gène codant pour le récepteur de TRAIL, une cytokine exprimée par les lymphocytes T, NK et les macrophages et capable d'induire l'apoptose des cellules tumorales. D'autres mutations driver ont anecdotiquement été décrites sur *EP300*, *MLL2* et *EIF2A*⁴⁵.

De la pression de sélection induite par l'Ibrutinib émerge une importante hétérogénéité des différents sous clones à la rechute avec des combinaisons mutationnelles nouvelles et un nombre de sous clones plus important, ce qui génère probablement de nombreuses résistances et un pronostic sombre pour ces patients.^{45,46}

L'évolution clonale est également la clé de la rechute chez les patients traités par Venetoclax. Différentes études ont mis en lumière, par WES, la survenue de la mutation Gly101Val chez ces patients⁴⁷⁻⁴⁹. Cette mutation affecte le domaine BH3 de Bcl-2 et empêche la fixation du Venetoclax sur Bcl-2 sans affecter (ou en affectant peu) la fixation des autres protéines pro-apoptotiques sur Bcl-2. La survenue de cette mutation entraîne donc un défaut de libération des protéines pro-apoptotiques et favorise la survie et la prolifération cellulaire. Cette mutation n'est jamais retrouvée sur les prélèvements précédents le traitement par Venetoclax, elle est donc acquise et sous clonale. Il reste encore débattu de savoir si G101V est suffisante à expliquer la rechute à elle seule, mais d'autres mutations associées ont également été mises en lumière récemment chez ces patients progressifs, telles que Phe104Leu, Asp103Tyr/Glu ou encore des mutations affectant les autres protéines de la famille Bcl-2 (Bax et Bad)⁵⁰⁻⁵⁴. L'accumulation de ces anomalies génétiques durant le traitement et leur co-occurrence lors de la progression traduisent, de manière similaire aux progressions post-Ibrutinib, le caractère oligo-clonal de la rechute.

4) L'évolution clonale pour guider la stratégie thérapeutique ?

La présence d'une évolution clonale durant le suivi et l'émergence de sous clones plus virulents, spontanément ou après traitement, sont donc des facteurs indépendants de mauvais pronostic pour les patients. La problématique est d'anticiper cette évolution clonale afin de cibler les patients les plus à risque. Plusieurs études ont cherché à mettre en évidence les facteurs pronostics d'une évolution clonale, sans résultat clairement établi : une association significative a d'abord été suggérée entre le statut IgVH non muté et l'apparition d'une évolution clonale³⁰. Une association significative a également été mise en évidence entre l'expression de ZAP-70 et l'évolution caryotypique, ainsi qu'avec la forte expression du CD49d au diagnostic⁵⁵. Des études plus récentes et plus robustes n'ont par la suite pas retrouvé d'influence des marqueurs pronostics « classiques » tels que le statut mutationnel IgVH, ZAP-70 ou l'expression CD38 sur l'évolution clonale^{31,32}.

Les mutations *BTK/ PLCγ2* ont été mises en évidence à 9.3 mois de médiane avant la rechute, ce qui suggère qu'une adaptation thérapeutique pourrait être possible avant la rechute clinique⁵⁶.

La question reste donc pleinement ouverte sur l'implication de l'évolution clonale dans le management des patients : A l'heure où la PCR digitale sur ADN tumoral circulant s'impose dans les essais et semble fiable pour détecter l'évolution clonale en même temps que la maladie résiduelle dans les LLC⁵⁷, quels outils utiliser en routine ? A quelle fréquence pour détecter l'émergence de sous clones ?

V) Traitements

1) Chimiothérapie

a) Alkylants

Le **Cyclophosphamide (Endoxan)** est un alkylant bifonctionnel de la famille des moutardes azotées, et plus spécifiquement de la sous-famille des Oxaza-phosphorines : C'est une prodrogue nécessitant une activation par le CYP450 pour pouvoir être active et créer des liaisons covalentes sur l'ADN des cellules en réplication et inhiber leur transcription.

L'Endoxan était initialement utilisée en monothérapie jusqu'à ce que l'étude CLL-4 démontre la supériorité de l'association Fludarabine-Endoxan (FC), avec une survie sans progression (SSP) médiane obtenue à 40 mois contre 24 mois pour la monothérapie, ce qui a conduit l'association FC à devenir le traitement de référence dans la LLC⁵⁸. Plusieurs études ont ensuite validé cette association, retrouvant des SSP médianes supérieures ou égales à 3 ans et des réponses globales de 74 à 94% avec des réponses complètes chez environ 25% des patients⁵⁹⁻⁶¹. Parallèlement la fréquence des effets indésirables (EI) augmente (notamment d'EI de grade ≥ 3) avec cette association, principalement des cytopénies, ce qui restreint la possibilité d'utiliser le FC chez les personnes âgées ou en mauvais état général.

Le **Chlorambucil (Clb)** est un agent alkylant du groupe des moutardes azotées ayant obtenu sa première AMM dans la LLC en 1956. Sa recommandation actuelle d'utilisation est en association avec l'Obinutuzumab en 1^{ère} ligne des patients atteints de LLC avec des comorbidités contre-indiquant la Fludarabine.

De nombreuses données sont disponibles concernant l'utilisation du Clb en monothérapie, mais elles sont dorénavant obsolètes compte tenu de la supériorité de son utilisation en association et des autres molécules. L'étude MABLE, comparant Rituximab-Bendamustine (BR) à R-Clb chez des patients inéligibles à la Fludarabine retrouvait une supériorité significative de BR chez les patients en première ligne avec un taux de réponse complète de 24% vs. 9% ($p=0.002$) ainsi qu'un bénéfice en termes de SSP et de maladie résiduelle (MRD)

indétectable chez les patients en réponse complète, sans augmentation du taux d'EI tous grades confondus (avec toutefois plus d'EI de grade ≥ 3 dans le groupe BR à 74% vs. 65%)⁶².

b) Bendamustine

La Bendamustine est une moutarde azotée à l'origine de liaisons covalentes induisant des ponts intra et inter-caténaire au sein de l'ADN rendant déficiente sa synthèse et sa réparation. Contrairement aux autres alkylants, la Bendamustine a également un rôle pro apoptotique via l'activation de P53, de la protéine Bax et en interférant avec des molécules responsables de la mitose.

La Bendamustine a été créée dans les années 1970 en RDA et a obtenu sa première AMM française dans la LLC en 2010 (après une utilisation en autorisation temporaire d'utilisation (ATU) depuis 2005) à la suite des résultats de l'étude 02CLL III, qui comparait la Bendamustine au Clb en 1^{ère} ligne chez des patients de moins de 75 ans non éligibles à la Fludarabine. Il était démontré un bénéfice significatif de la Bendamustine en termes de réponse globale (68% dont 31% de réponse complète vs. 31% dont 2% pour le Clb) et de survie sans progression (médiane à 21.5 mois vs. 8.3 mois). Il était observé une fréquence accrue d'EI de grade 3-4 dans le groupe Bendamustine, essentiellement d'ordre hématologique (40.4% vs. 19.2%). Les EI de grade 3-4 non hématologiques (41% vs. 17.2%) étaient principalement d'ordre infectieux ou des réactions d'hypersensibilité⁶³.

c) Fludarabine

La Fludarabine est un analogue fluoré de l'adénine (une purine) de la famille des antimétabolites. C'est une prodrogue, qui va s'incorporer dans l'ADN comme un « faux » nucléotide et inhiber les différentes enzymes responsables de la synthèse d'ADN et d'ARN.

2) Anticorps anti-CD20

a) Rituximab

Le Rituximab est un Ac monoclonal anti-CD20 de type IgG1 dont la portion Fab (Fragment antigen binding) va se lier à l'antigène CD20 des lymphocytes B. Son mode d'action est multiple : il induit :

- Une apoptose directe par l'activation des caspases dans la cellule cible,
- Une cytotoxicité dépendante du complément (CDC) en activant la voie alterne, commune et celle des lectines,
- Une cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC) le fragment constant (Fc) du Rituximab va se lier aux récepteurs FcγRI-II-III présents sur les monocytes, les macrophages et les lymphocytes NK pour les recruter⁶⁴.

Il existe également d'autres mécanismes d'action directe moins bien connus : la formation du complexe Ac-CD20 va induire une internalisation du complexe au sein des radeaux lipidiques présents dans la membrane cellulaire, induisant un afflux calcique pro-apoptotique en même temps que favoriser la CDC par accumulation des fragments Fc dans la cellule⁶⁵. La synergie Rituximab-chimiothérapie témoigne également d'autres mécanismes complémentaires qui ne sont pas clairement identifiés⁶⁶.

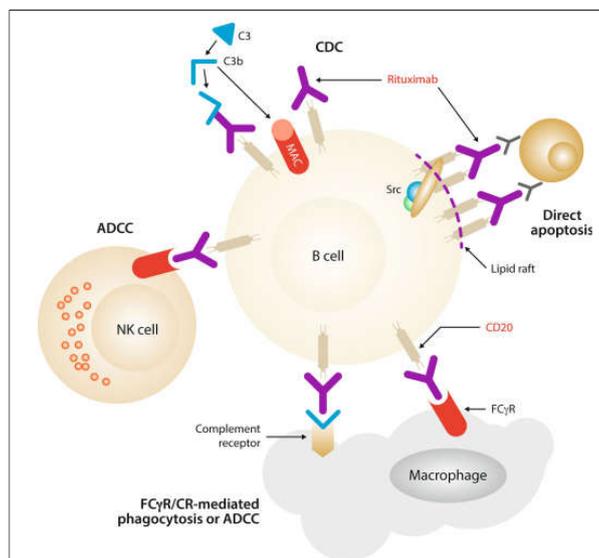


Figure 8. Mécanismes d'action du Rituximab. (Issu de la publication de Jaglowski et al. Blood 2010⁶⁷).

L'étude CCL8 est une étude de phase III, qui a évalué l'apport du Rituximab à la chimiothérapie en randomisant un bras ICT Rituximab – Fludarabine – Endoxan (R-FC) à un bras de chimiothérapie par FC en 1^{ère} ligne de traitement chez 817 patients atteints de LLC⁶⁸. Cette étude a montré un bénéfice de SSP en faveur du groupe R-FC avec une médiane de 56.8mois vs. 32.9 mois ($p < 0.001$). Un bénéfice de survie globale (SG) était également retrouvé avec, après 5.9 ans de suivi, un SG médiane non atteinte vs. 86 mois. Un bénéfice en termes de réponse globale et de rémission complète a également été démontré. Ces résultats restaient significatifs dans les analyses en sous-groupe quel que soient le statut mutationnel IgVH, ZAP-70, CD38 et la cytogénétique. Ces résultats sont concordants aux différentes études de phase II et III évaluant l'ajout du Rituximab à un régime de polychimiothérapie par Fludarabine-Endoxan^{69–73}.

Le Rituximab a ainsi obtenu une AMM en janvier 2010 en association avec la Fludarabine et l'Endoxan en première ligne de traitement des sujets *fit*. Le Rituximab a également une AMM en association avec la Bendamustine en 2014 et l'Idelalisib en 2015 pour les LLC en rechute / réfractaires, ou en première ligne en association avec la Bendamustine chez les patients non éligibles à la Fludarabine.

L'effet indésirable principal du Rituximab est une réaction liée à la perfusion, correspondant à un syndrome de relargage cytokinique (SRC) qui survient dans les premières minutes de perfusion et jusqu'à 24h suivant l'administration. Elle s'observe principalement à la première injection et peut parfois être sévère avec jusqu'à 10% de grade 3-4 et <1% de décès. Les facteurs de risques principaux seraient le taux de lymphocytes circulants, le caractère Bulky (plutôt que le stade), les lymphomes B de bas grade et le taux élevé d'expression du CD20 (malgré la faible expression du CD20 dans la LLC, le taux de lymphocyte souvent très élevé explique la fréquence importante des SRC). Des réactions d'hypersensibilité médiées par les IgE sont plus rarement observées et pouvant conduire à un choc anaphylactique, mais requièrent des expositions préalables et ne surviennent pas lors de la première perfusion⁷⁴.

A moyen et long terme, l'ajout de Rituximab à la chimiothérapie augmente le taux de leucopénie (agranulocytose et lymphopénie prolongée) sans augmentation significative du taux d'infection ni du risque de décès lié aux infections dans la LLC chez les patients non-VIH⁷⁵⁻⁷⁷, bien que plusieurs études alertent sur le risque de survenue de réactivations d'hépatite B et de leuco-encéphalopathie multi-focale progressive^{78,79}.

b) Obinutuzumab

L'Obinutuzumab (G) est un Ac anti-CD20 (IgG1) de 3ème génération. Contrairement au Rituximab, qui reconnaît l'épitope de type I, il reconnaît l'épitope de type II du CD20 et possède donc des propriétés d'action légèrement différentes : la liaison au CD20 n'induit pas d'internalisation du complexe Ac-CD20, donc moins de CDC et de toxicité directe via les caspases, mais induit une réorganisation du réseau actinique et une libération de cathepsine lysosomale responsable d'une toxicité directe plus importante que celle du Rituximab⁸⁰. Cette absence d'internalisation permettrait de déjouer certains mécanismes de résistance.

L'Obinutuzumab possède par ailleurs des capacités d'ADCC in vitro plus importantes que le Rituximab⁸¹.

A la suite de l'étude CLL11, l'Obinutuzumab a obtenu une AMM dans le traitement de 1^{ère} ligne de la LLC en février 2015, en association avec le Chlorambucil, chez les patients non éligibles, en raison de leur âge et de leurs comorbidités, à un traitement par Fludarabine. Cette étude de phase III randomisée démontrait dans un premier temps la supériorité de l'association Ac anti-CD20 (Rituximab ou Obinutuzumab) au Clb vs. Clb seul, puis visait à démontrer la supériorité de l'association G-Clb vs. R-Clb (l'association R-Clb était à cette période recommandée en Europe malgré l'absence d'AMM)⁸².

L'ajout d'un anticorps monoclonal au Clb était associée à un allongement significatif de SSP et de SG. Les dernières données présentées à l'ASCO 2018 montrent, après un suivi médian de près de 5 ans (59.4 mois), un allongement de SSP en faveur de G-Clb en comparaison à R-Clb (SSP médiane à 28.9mois vs. 15.7mois, $p < 0.001$), ainsi qu'un bénéfice significatif de SG avec une SG médiane non atteinte vs. 73.1 mois ($p < 0.03$). L'association G-Clb apportait également un avantage de réponse complète, de temps jusqu'au prochain traitement et de maladie résiduelle indétectable. En termes d'effets indésirables, l'association G-Clb était en revanche associée à une augmentation des effets indésirables sévères (grade ≥ 3) dont neutropénie, thrombopénie et réactions liées à la perfusion (20% vs. 4%), sans augmentation du taux d'infection grave.

3) Inhibiteurs du B-cell receptor

a) Ibrutinib

Mode d'action :

L'Ibrutinib (PCI-32765) est le premier inhibiteur de la Bruton's Tyrosine Kinase (BTK). Il a été synthétisé en 1993, les premiers essais cliniques chez l'homme ont débuté en 2009 et

il a obtenu sa première autorisation de commercialisation en France en 2013. L'Ibrutinib inhibe de façon sélective et irréversible BTK en se fixant sur son site actif par une liaison covalente à un résidu cystéine (Cys 481). BTK est une cible particulière intéressante dans la LLC car elle est largement hyper-phosphorylée et transloquée vers la membrane cellulaire où elle participe à l'hyperactivité du BCR et des voies de signalisations (NFkB, MAP Kinases, NFAT, ERK) qui en découlent. L'inhibition du BCR se traduit par une altération de la prolifération des cellules de la LLC avec cependant une faible induction de l'apoptose mais une inhibition importante des mécanismes de *homing*, de migration et d'adhésion lymphocytaire⁸³⁻⁸⁵.

L'Ibrutinib inhibe également les autres voies BTK-dépendantes dont CXCR 4/5, les récepteurs aux chimiokines CXCL 12/13, et inhibe le *homing* et l'adhésion cellulaire dans les tissus lymphoïdes. Les cellules tumorales sont alors dissociées de leur microenvironnement. Les voies du BAFF-récepteur et du TLR (BTK-dépendantes) qui sont, elles aussi, hyperactivées et qui coopèrent avec le BCR pour favoriser la prolifération des cellules tumorales autoréactives, sont inhibées par l'Ibrutinib^{86,87}.

Un rôle immunomodulateur plus complexe a également été observé : premièrement via une inhibition de STAT-3 qui est un facteur de transcription impliqué dans la pathogénèse de la LLC mais surtout dans le maintien d'une tolérance immunitaire en favorisant l'expression des inhibiteurs de checkpoint PD1 par les lymphocytes T et PD-L1 par les cellules de la LLC. STAT-3 est régulé en partie par BTK et son inhibition par l'Ibrutinib a été démontrée *in vivo*. Enfin, d'autres molécules appartenant, comme BTK, à la famille des TEC kinases peuvent être ciblées par l'Ibrutinib. C'est le cas de l'IL-2-inductible T-cell kinase (ITK), qui possède un résidu cystéine homologue à BTK et va être inhibée de manière irréversible par l'Ibrutinib. Cette inhibition va permettre de restaurer une immunité de type Th1 et donc l'activité immunitaire à la fois anti tumorale et anti infectieuse qui était défaillante dans la LLC^{88,89}.

Ces mécanismes d'action additionnels de l'Ibrutinib ne ciblant pas BTK (ITK, TEC kinases, ...) sont nommés les effets *off-target* et seraient responsables d'une grande partie des effets indésirables y compris la fibrillation auriculaire (FA) (via TEC) et le défaut d'agrégation plaquettaire. Les surrisques hémorragiques et de FA sous Ibrutinib sont liés à la fois à des effets *off-target* et *on-target* car BTK possède un rôle physiologique dans la coagulation primaire et est présent dans le tissu myocardique^{90,91}.

L'Ibrutinib a pour action de diminuer de la prolifération cellulaire et de restaurer une activité immunitaire anti tumorale, en n'induisant toutefois qu'une apoptose mineure. Il permet de soustraire les cellules à leur microenvironnement lymphoïde favorable ce qui explique son efficacité sur les formes tumorales ganglionnaires, et l'effet *flair-up* temporaire de la lymphocytose sanguine qui suit généralement l'introduction de l'Ibrutinib.

Résultats cliniques :

En 2014, à la suite des résultats de l'étude RESONATE, l'Ibrutinib devient le premier inhibiteur de BTK obtenant une AMM pour le traitement des patients en rechute de LLC. L'étude RESONATE est une étude de phase III comparant l'Ibrutinib à l'Ofatumumab (un anticorps monoclonal antiCD20 de 2nde génération qui n'est aujourd'hui plus commercialisé) chez des patients atteints de LLC en rechute ou réfractaire. Les résultats de l'analyse intermédiaire publiés en 2013 montraient un bénéfice de survie globale en faveur de la thérapie ciblée. Ceci a permis l'obtention en France d'une ATU des 2013 puis de l'AMM en 2014. L'analyse finale publiée en 2019 après un suivi médian de 65.3 mois montre un net bénéfice de SSP en faveur de l'Ibrutinib avec une SSP médiane de 44.1 mois vs.8.1 mois pour l'Ofatumumab ($p<0.001$)⁹². Le bénéfice significatif était observé quel que soit le statut mutationnel IgVH, TP53, la présence ou non d'une *del17p* ou d'une *del11q*. Le taux de réponse globale dans le groupe Ibrutinib était de 91% (dont 11% de réponse complète) et l'Ibrutinib permettait une amélioration des paramètres de qualité de vie. Avec 5 ans de recul, il n'existe plus de bénéfice de survie, sans doute grâce aux différentes molécules développées

ces cinq dernières années, qui ont permis une amélioration sans précédent du pronostic de ces patients. L'AMM de 2014 permettait également l'utilisation de l'Ibrutinib chez les patients en 1ère ligne en cas de *del17p* ou de mutation *TP53* lorsqu'un traitement par ICT est inadapté, et faisait suite à une étude de phase II qui incluait des patients en 1^{ère} ligne et ultérieur⁹³.

Aujourd'hui, l'Ibrutinib a également une AMM en première ligne pour tout patient considéré comme inéligible à un traitement par Fludarabine. Cette AMM a été obtenue en 2017 sur les résultats de l'étude RESONATE-2 qui démontrait la supériorité d'un traitement par Ibrutinib par rapport au Clb en monothérapie en première ligne des patients non *del17p*⁹⁴. Le bras comparateur par Clb, qui est un médicament qui n'est plus utilisé en monothérapie depuis des années est discutable. Cependant les résultats au long terme sont intéressants : à 5 ans la SSP est de 70% vs. 12% en faveur d'Ibrutinib avec une différence significative de survie globale de 83% vs. 68%. Le taux de réponse global sous Ibrutinib était de 92% (dont 30% de réponse complète).

Sont parus fin 2018 les résultats de 2 études randomisées de phase III qui viennent consolider les résultats de l'étude RESONATE-2 et utilisent des bras comparateurs plus « pertinents » : l'étude ALLIANCE, qui comparait l'Ibrutinib seul ou en association avec le Rituximab à une ICT par Rituximab-Bendamustine (BR) en 1^{ère} ligne de patients de plus de 65ans inéligibles à la Fludarabine ; et l'étude ECOG-1912, qui comparait l'association Rituximab-Ibrutinib à une ICT par R-FC en 1^{ère} ligne chez des patients de moins de 70ans non *del17p*^{95,96}. Les résultats de l'étude ALLIANCE sont issus de la 2^{nde} analyse intermédiaire après un suivi médian de 38 mois. Il était observé un bénéfice significatif de SSP en faveur de l'Ibrutinib seul par rapport à BR avec une SSP à 2 ans à 87% vs. 74% ($p < 0.001$) et un bénéfice de réponse globale à 93% vs. 81%. Ces différences étaient observées quel que soit le risque cytogénétique (*del17p*, et/ou *del11q*, ou absence de cytogénétique défavorable) mais elles étaient moins marquées dans le sous-groupe « sans cytogénétique défavorable ». Le statut mutationnel IgVH était disponible pour peu de patients car non réalisé en pratique courante à

cette époque. Il est important de noter en revanche le faible taux de réponse complète sous Ibrutinib à 7% (contre 26% pour BR) et de MRD indétectable à 1% (contre 8%). Les résultats du groupe Rituximab-Ibrutinib étaient globalement superposables à ceux du groupe Ibrutinib seul.

Les résultats de l'étude ECOG-1912 sont issus de la première analyse intermédiaire à 3 ans et rapportent une supériorité significative de l'association Rituximab-Ibrutinib sur la SSP (89.4% vs.72.9%) et la SG (98.8% vs.91.5%) par rapport au R-FC. Il n'y avait cependant pas de bénéfice de SSP dans le sous-groupe IgVH mutées (87.7% vs.88%). Si les taux de réponse globale étaient supérieurs dans le groupe Rituximab-Ibrutinib (95% vs.81.1%), les taux de réponse complète et de MRD indétectable à 12 mois étaient nettement inférieurs (17.2% vs.30.3% et 8.3% vs.59.2% respectivement).

L'ensemble de ces résultats plaide pour une efficacité supérieure de l'Ibrutinib par rapport à l'ICT, avec un bénéfice plus marqué pour les cytogénétiques défavorables. Cette supériorité semble en revanche absente en 1^{ère} ligne dans le sous-groupe le plus favorable (IgVH mutées et absence de cytogénétique défavorable) et elle est à mettre en balance avec une action « suspensive » sur la maladie, comme en témoigne le faible de taux de réponse complète et de MRD indétectable.

Le profil de toxicité est jugé dans ces études comme acceptable, avec moins d'EI hématologiques de grade 3-4 que les associations d'ICT (15% à 25% de neutropénies de grade 3-4 avec l'Ibrutinib) et jusqu'à 45% d'infections de grade 3-4 à 5 ans, principalement des pneumopathies bactériennes mais avec un signalement sur un surrisque d'infection fongique aspergillaire⁹⁷. Les EI non-hématologiques de grade 3-4 étaient plus fréquents avec l'Ibrutinib, avec 10 à 30% d'hypertension artérielle (HTA), jusqu'à 7% d'hémorragies (principalement chez les patients sous anti-agrégants) et des EI cardiaques dominés par la FA (5% à 9% de FA de grade 3-4 dans ces 4 études).

L'Ibrutinib doit être prescrit jusqu'à progression ou intolérance en raison de son caractère purement suspensif. L'intolérance est l'argument d'arrêt le plus fréquent, essentiellement lié aux toxicités non hématologiques (diarrhées, infections, douleurs, saignement et FA). Dans les études RESONATE et RESONATE-2, les taux d'arrêt de traitement pour intolérance étaient respectivement de 16% à 41 mois et 28% à 60 mois, et diminuaient avec le temps. Les patients ayant arrêté leur traitement présentaient une évolution beaucoup plus défavorable que les autres. L'interruption de traitement due à une toxicité semble survenir indépendamment de la ligne de traitement mais c'est chez les patients en rechute et/ou réfractaires (R/R) qu'elle est associée au plus sombre pronostic⁹⁸.

Les progressions sous Ibrutinib sont rapportées plus fréquemment chez les patients traités en 2nde ligne ou ultérieur, mais cette différence peut en partie être expliquée par la fréquence accrue d'anomalies *TP53*. Les progressions sous Ibrutinib sont rapportées chez 10-13% des patients et correspondent en majorité à des syndromes de Richter^{39,99}.

Il est de plus clairement démontré l'impact péjoratif d'un arrêt temporaire de l'Ibrutinib sur la SSP, contrairement à l'ajustement de dose durant le traitement ou à l'initiation à dose plus faible, qui ne semblaient pas impacter l'efficacité de l'Ibrutinib¹⁰⁰. Ces données suggèrent une vigilance particulière pour identifier les patients à risque de complication afin d'adapter la posologie et d'éviter les interruptions de dose.

b) *Acalabrutinib*

L'Acalabrutinib (ACP-196) est un inhibiteur de BTK de seconde génération développée dans le but d'avoir une efficacité similaire à l'Ibrutinib avec des effets *off-target* moindres. Comme l'Ibrutinib, il inhibe BTK en la liant de manière irréversible en formant une liaison covalente sur Cys481, mais agit de manière plus sélective, de sorte qu'il possède moins d'effets *off-target*, notamment au niveau plaquettaire. L'Acalabrutinib permettra également

une meilleure synergie que l'Ibrutinib avec les Ac anti-CD20 grâce à une interaction moindre avec leur mécanisme d'action¹⁰¹.

Si l'Acalabrutinib ne possède pas encore d'indication en France, il a déjà été approuvé par la FDA en novembre 2019 suite aux résultats de 2 études de phase III, ASCEND et ELEVATE-TN^{102,103}.

ELEVATE-TN est une étude de phase III qui randomisait Acalabrutinib monothérapie vs. Obinutuzumab – Acalabrutinib vs. Obinutuzumab – Chlorambucil (G-Clb) en première ligne. Il était retrouvé un bénéfice significatif de SSP en faveur des 2 bras contenant de l'Acalabrutinib en comparaison avec le bras G-Clb (SSP à 24 mois à 93% pour G-Acalabrutinib, 87% pour Acalabrutinib seul et 47% pour G-Clb) et ce bénéfice restait significatif dans tous les sous-groupes, y compris les patients avec anomalies *TP53*.

L'étude de phase III ASCEND évaluait l'Acalabrutinib en monothérapie chez des patients en rechute ou réfractaires, en comparaison aux associations R-Idelalisib et BR. L'Acalabrutinib permettait d'obtenir un bénéfice significatif de SSP avec une SSP à 12 mois de 88% vs.68% pour le groupe R-Idelalisib / BR, ce bénéfice restant significatif chez les patients *del17p*. L'Acalabrutinib avait également un profil de tolérance plus satisfaisant avec moins d'arrêts de traitement dus aux EI (11% vs.49%).

Un profil de toxicité bien spécifique semble se dévoiler sous Acalabrutinib avec la persistance, dans une moindre mesure en comparaison à l'Ibrutinib, d'un surrisque hémorragique et de FA, mais également des taux importants de céphalées et de diarrhées (environ 20% de céphalées et de diarrhées tous grades confondus dans ASCEND et 35% dans ELEVATE-TN).

	Ibrutinib	Acalabrutinib	Zanubrutinib	Tirabrutinib
Target	BTK	BTK	BTK	BTK
Major off-targets	ITK EGFR TEC BMX	Minimal	ITK (weak)	TEC (weak)
Anti-platelet activity	Yes	No	No	No

Figure 9. Les inhibiteurs de BTK et leurs effets off-target. (Issu de la publication de Owen et al. *Current Oncology* 2019¹⁰⁴).

c) *Idelalisib*

L'Idelalisib est le premier inhibiteur de Phosphoinositide-3kinase (Pi3K), et plus particulièrement de son isoforme delta dont la fonction est restreinte à l'hématopoïèse. Pi3K δ participe en premier lieu à l'hyperactivation de la voie du BCR, par une expression et une activité aberrante et son inhibition sélective par l'Idelalisib entraîne une diminution des signaux de survie et de prolifération médiés par les voies NFkB et ERK. Une répression des voies de signalisation AKT et mTOR est également observée. L'inhibition de Pi3K δ entraîne également une diminution d'expression des chimiokines CCL 4 et 5, responsables de l'interaction des cellules tumorales avec les lymphocytes T, et une diminution de l'interaction des chimiokines CXCL 12/13 avec leur récepteur CXCR 4/5 sur les cellules tumorales, ce qui inhibe la migration et l'adhésion des cellules de LLC dans le microenvironnement tissulaire lymphoïde. L'inhibition de ce phénomène de *homing* est responsable d'une « fuite » des cellules hors des ganglions et explique la lymphocytose transitoire survenant dans les premières semaines de traitement¹⁰⁵⁻¹⁰⁷.

L'Idelalisib a obtenu sa première AMM en 2015 en association avec le Rituximab dans les LLC ayant reçu au moins 1 traitement antérieur suite à la publication d'une étude de phase III randomisée comparant l'association R – Idelalisib à l'association R – placebo chez des patients avec une LLC en progression dans les 2 ans suivant une précédente ligne thérapeutique ayant déjà reçu au moins 1 anti CD20 ou 2 agents cytotoxiques¹⁰⁸. Cette étude a été arrêtée suite à une première analyse intermédiaire en raison d'un bénéfice significatif en faveur du bras expérimental avec un bénéfice de SSP (médiane non atteinte vs. 5.5 mois). Ces résultats restaient significatifs quels que soient le statut *del17p* / *TP53* et IgVH. Était observé un bénéfice de réponse globale (81% vs. 13%, $p < 0.001$)¹⁰⁸.

L'AMM initiale incluait également les LLC non précédemment traitées avec une *del17p* ou une mutation *TP53* pour lesquelles une ICT n'est pas appropriée.

Les données de tolérance de l'Idelalisib ont mis en lumière un profil de toxicité important avec un surrisque de réaction cutanée sévère, de neutropénie (jusqu'à 31% de neutropénie de grade 3-4 avec un délai de survenu médian à 1.4 mois), de colite et diarrhée (jusqu'à 14% de grade ≥ 3 pour un délai de survenu médian à 1.9 mois), d'hépatotoxicité (jusqu'à 14% d'atteinte hépatique sévère) et jusqu'à 48% d'infection grave dont 2 cas de pneumopathie fatale chez des patients en première ligne pour une LLC¹⁰⁹. Ces effets indésirables ont été particulièrement importants dans les études associant Idelalisib et Bendamustine, ayant entraîné l'arrêt prématuré de certains essais. Suite aux publications de ces données, l'Idelalisib a subi une restriction d'utilisation en 1^{ère} ligne en 2016 avant d'être de nouveau autorisé, mais chez les patients inéligibles à l'Ibrutinib. L'AMM a été modifiée en 2017 pour les LLC *del17p* / *TP53* en 1^{ère} ligne, avec une indication exclusivement réservée aux patients inéligibles à l'Ibrutinib. D'autres inhibiteurs de Pi3k sont en cours de développement pour en diminuer la toxicité.

4) Inhibiteurs de Bcl-2 : Venetoclax

Mode d'action :

Le Venetoclax (ABT-199) est un antagoniste de Bcl-2, protéine anti-apoptotique au sein de la famille Bcl-2, qui est fortement surexprimée dans la LLC. Il se lie de façon sélective à Bcl-2 via son domaine BH3 (BH3 mimétique) et permet donc de « libérer » les protéines pro-apoptotiques que Bcl-2 séquestrait via ce domaine, et particulièrement Bim et Bid qui sont des protéines dites à « BH3 seulement ». Ces protéines pro-apoptotiques libérées vont pouvoir aller se dimériser avec d'autres protéines pro-apoptotiques (Bax et Bak) pour perméabiliser la membrane mitochondriale et entraîner une libération du Cytochrome C qui va, avec les caspases, permettre l'apoptose cellulaire. Ce mécanisme d'action semble indépendant de l'intégrité de *TP53*¹¹⁰⁻¹¹³.

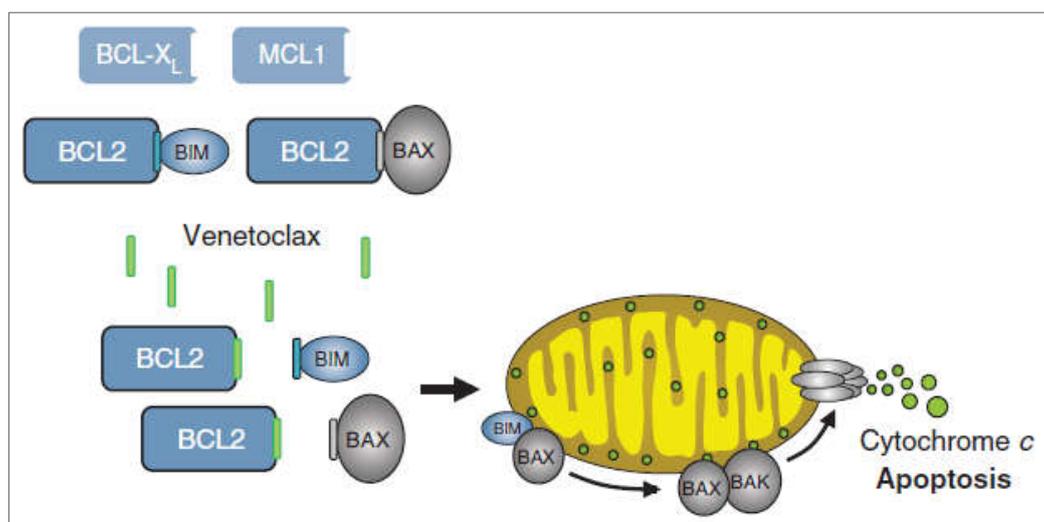


Figure 10. Mécanisme d'action du Venetoclax. (Issu de la publication de Konopleva et al. Cancer Discovery 2016¹¹⁴).

Résultats cliniques :

Le Venetoclax a obtenu sa première AMM en 2016 en monothérapie dans les LLC en échec ou inéligibles à un inhibiteur du BCR (et à une ICT en l'absence de *del17p* / mutation *TP53*). Cette indication a été élargie en 2018, en association avec le Rituximab, pour toutes

les LLC ayant reçu au moins 1 traitement antérieur, quel que soit le statut *del17p / TP53*, suite aux résultats de l'étude de phase III MURANO, qui randomisait la combinaison R-Venetoclax à BR chez des patients atteints de LLC en rechute ou réfractaire à au moins 1 ligne thérapeutique^{115,116}. Le Venetoclax était donné oralement pendant 2 ans après un mois d'escalade de dose et le Rituximab tous les 28 jours pendant les 6 premiers mois après l'escalade de dose. Il était observé un bénéfice significatif en faveur du bras expérimental avec, à 4 ans, une SG de 79% vs. 73% ($p < 0.0001$) et une SSP de 57.3% vs. 4.6% ($p < 0.001$). Ce bénéfice de SSP était conservé quel que soit le statut *del17p / TP53* ou IgVH. La MRD sanguine, mesurée à la fin des 6 cycles de RB où après les 6 perfusions de Rituximab dans le R-Venetoclax, était indétectable (au seuil 10^{-4}) chez 62.4% des patients du bras expérimental contre 13.3% des patients contrôles. De plus, la MRD en fin de traitement était prédictive sur le risque de rechute post-traitement et, chez les patients en MRD indétectable après R-Venetoclax, seul 2.4% ont vu leur maladie progresser dans les 9 mois suivants.

Les premiers résultats à 2 ans retrouvaient, malgré un taux de réponse globale de 92.3%, seulement 8.2% de réponse complète¹¹⁷. La différence entre le taux de MRD indétectable et le faible taux de réponse complète s'explique par une réponse clinique nodulaire partielle (taux de réponse nodulaire $\geq 90\%$ évaluée à 12.4%).

Le Venetoclax a été récemment évalué en 1^{ère} ligne thérapeutique dans l'essai CLL14 chez des patients inéligibles à la Fludarabine, avec ou sans anomalie *TP53*, en association avec l'Obinutuzumab (G-Venetoclax) et comparé à l'association G-Clb, chaque bras ayant une durée fixe de traitement de 12 mois¹¹⁸. Il était observé un bénéfice du bras expérimental avec une SSP à 3 ans à 81.9% vs. 49.5% ($p < 0.001$). Ce bénéfice était présent indépendamment du statut *del17p / TP53* et du statut mutationnel IgVH. Le bénéfice en termes de MRD indétectable était cependant présent dans tous les sous-groupes de manière significative (MRD indétectable dans le sang à 75.5% vs. 35.2% et dans la moelle à 56.9% vs. 17.1%).

Le syndrome de lyse tumorale (SLT) sous Venetoclax est l'évènement indésirable principal ayant émergé des études de phase précoce, avec notamment des cas d'insuffisance rénale terminale et de décès¹¹⁹. Dû à l'apoptose cellulaire rapidement induite, il est désormais prévenu par un schéma d'escalade de dose sur 5 semaines, de 20 mg au palier 1 à 400 mg au palier 5 où la 1^{ère} perfusion de Rituximab est réalisée. Le profil de toxicité de l'association Rituximab-Venetoclax était globalement similaire au bras BR dans l'étude MURANO avec toutefois un excès d'EI de grade 3-4 (82% vs.70%), principalement des neutropénies (57.7% vs.38.8%) mais moins d'anémie (10.8% vs.13.8%), de thrombopénie (5.7% vs.10.1%) et d'infection (17.5% vs.21.8%). Le nombre d'EI fatal était identique (5.2% vs.5.9%) et un SLT de grade 3-4 est survenu dans 3.1%.

VI) Recommandations thérapeutiques

1) Première ligne

La présence d'une anomalie *TP53* (*del17p* et/ou mutation *TP53*) et le statut mutationnel IgVH sont les éléments clés dans le choix thérapeutique en première ligne des LLC.

Les 3 combinaisons d'ICT classiquement admises sont : R-FC ; BR et G-Clb. Le choix entre ces 3 associations repose sur l'état général du patient, son âge, ses comorbidités (et particulièrement sa fonction rénale) et ses antécédents infectieux récents afin de déterminer son aptitude à recevoir ou non une association à base de Fludarabine. Les patients inéligibles à la Fludarabine sont amenés à être traités par BR et les moins *fit* par G-Clb.

L'apport régulier de résultats exaltants des immunothérapies et des associations *chemo-free*, ainsi que les précisions sur les marqueurs pronostiques modifient en permanence les algorithmes thérapeutiques. La discussion actuelle basée sur les plus récentes recommandations américaines^{120,121}, allemandes¹²², françaises (*recommandations FILO 2020*

en cours de publication) et européennes^{123,124} deviendra donc obsolète à la lumière des futurs essais cliniques.

a) En l'absence de *del17p* ou de mutation *TP53*

L'Ibrutinib a montré un bénéfice de SSP dans cette situation en comparaison au R-FC, au BR (dans l'analyse en sous-groupes) et au Clb dans les études ECOG-1912, ALLIANCE et RESONATE-2⁹⁴⁻⁹⁶. L'association G-Ibrutinib était également supérieure à G-Clb dans l'étude iLLUMINATE (pour les patients non *del17p* / *TP53* non muté dans l'analyse en sous-groupes) sans toutefois permettre de valider le bénéfice de l'ajout de l'Obinutuzumab à l'Ibrutinib devant l'absence de bras comparateur Ibrutinib monothérapie¹²⁵.

Le caractère purement suspensif de l'Ibrutinib est le principal frein à son utilisation dans ce contexte, où une exposition jusqu'à progression / intolérance chez des sujets jeunes peut sembler déraisonnable en comparaison à 6 cycles de R-FC permettant chez 50% d'entre eux une SSP de près de 5 ans⁶⁸. L'Ibrutinib n'apporte aucun gain de SSP en comparaison au R-FC chez les patients avec IgVH mutées (87.7% vs. 88% de SSP à 3 ans dans l'étude ECOG-1912), de même qu'il n'est pas observé de différence significative entre G-Ibrutinib et G-Clb chez les patients IgVH mutées non *del17p* dans l'étude iLLUMINATE. Il apporte cependant un bénéfice indépendant du statut IgVH en comparaison à BR et au Clb dans les études ALLIANCE et RESONATE-2.

Le statut IgVH non-muté confère un pronostic plus péjoratif (indépendamment de son association aux autres marqueurs pronostiques tels que CD38, la méthylation ZAP-70 ou les anomalies cytogénétiques) avec des taux et des durées de réponse moindres après ICT¹²⁶.

Le Venetoclax a montré un bénéfice en première ligne en association avec l'Obinutuzumab et en comparaison à G-Clb avec des taux élevés de MRD indétectable et pour

une durée de traitement fixe de 1 an dans l'étude CLL14¹¹⁸. Les résultats de CLL14 ont conduit à l'approbation de l'association G-Venetoclax en première ligne par la FDA.

Chez les patients éligibles à la Fludarabine :

- Statut IgVH muté : Le R-FC semble être l'option à privilégier.
- Statut IgVH non muté, l'Ibrutinib apporte un bénéfice de SSP qui est à mettre en balance avec la durée d'exposition prolongée au traitement, et la discussion au cas par cas est préconisée par la plupart des sociétés savantes pour trancher entre Ibrutinib et R-FC.

Chez les patients inéligibles à la Fludarabine :

Si le choix d'un traitement *chemo-free* semble indiscutable pour les LLC IgVH non mutées, les recommandations divergent pour les LLC IgVH mutées : certaines guidelines américaines et allemandes plaçant l'ICT derrière le G-Venetoclax et l'Ibrutinib alors que les recommandations françaises et européennes gardent une place au BR et au G-Clb en première intention. Parmi les traitements *chemo-free*, l'association G-Venetoclax semble se démarquer comme l'option la plus séduisante, de par ses résultats intéressants (en SSP et MRD) et la durée d'exposition fixe (1 an), mais n'est pour le moment pas validée en France.

b) En cas de del17p et/ou mutation TP53

Les traitements *chemo-free* ont largement supplanté l'ICT. Parmi les TOC, l'Ibrutinib reste la molécule à privilégier. L'indication du Venetoclax est pour l'instant limitée en France à son AMM en monothérapie chez les patients inéligibles à l'Ibrutinib, mais l'indication devrait être élargie à l'association G-Venetoclax au vu des excellents résultats de l'étude CLL14 dans cette population (SSP à 2 ans de 74%).

Si l'Ibrutinib et l'Idelalisib n'ont jamais été directement comparés, le profil de toxicité de l'Idelalisib l'exclue des choix thérapeutiques de première intention. Son efficacité moindre

dans les études est expliqué en grande partie par la perte de réponse liée aux arrêts de traitement suite aux effets indésirables¹²⁷.

2) En rechute / réfractaire

Le choix thérapeutique chez les patients en rechute ou réfractaires dépend de nombreux paramètres : ceux liés au patient (son âge, son état général et ses comorbidités) et ceux liés à la maladie : les traitements antérieurs reçus, leur tolérance, le délai de survenue de la rechute, la présentation clinique de la rechute, l'émergence d'une mutation de résistance et, dans une moindre mesure, la présence d'une anomalie *TP53*.

Les possibilités de traitement diffèrent selon les pays : en France, seuls sont indiqués pour le moment l'Ibrutinib en monothérapie, l'association R-Idelalisib et le Venetoclax en monothérapie ou en association avec le Rituximab. L'Acalabrutinib, déjà approuvé aux Etats-Unis, devrait voir une autorisation en France dans les mois à venir.

a) En rechute post immunochimiothérapie

La décision se partage, en France, entre l'Ibrutinib et l'association R-Venetoclax (le Venetoclax en monothérapie n'étant indiqué que dans les situations d'échec ou d'inéligibilité aux inhibiteurs de BCR et l'Acalabrutinib n'ayant pas d'indication en France). Les thérapies ciblées ont en effet largement démontré leur supériorité en comparaison de l'ICT dans cette situation R/R. Dans l'essai RESONATE, 40% des patients sous Ibrutinib étaient vivants avec une maladie contrôlée à 5 ans. Chez les patients recevant de l'Ibrutinib dans le cadre de l'essai pivotale de phase Ib/II PCYC-1102, la SSP médiane à 7 ans était de 52 mois pour les patients R/R, avec une médiane de survie globale de 84%. Dans l'étude HELIOS, la combinaison Ibrutinib avec BR permettait d'obtenir une SSP médiane de 65.1 mois¹²⁸. Chez les patients traités par BR, qui est probablement l'association d'ICT la plus robuste chez ceux ayant déjà

reçu de la Fludarabine, la SSP médiane n'était que de 14.3 mois. Dans l'étude MURANO, ce même bras contrôle par BR ne permettait que 4.6% de SSP à 4 ans, contre 57.3% le bras R-Venetoclax.

L'ICT en rechute a donc été complètement supplantée par les thérapies ciblées bien qu'une récente recommandation allemande laisse la possibilité de reprendre une ligne identique à la précédente en cas de rechute survenant à plus de 3 ans¹²², ce qui suggère l'utilisation d'une seconde ICT en cas de rechute tardive. Les résultats à long terme d'une telle stratégie retrouvaient, chez des patients en rechute plus de 3 ans après une première ligne et recevant une seconde ligne par R-FC, un taux de réponse globale à 86% (pour 18% de réponse complète) et un taux de survie de 66% à 5 ans¹²⁹. En pratique, l'âge des patients à la première rechute tardive et l'apparition de nouvelles comorbidités ne permettent que très rarement une nouvelle ligne par R-FC et la récurrence des anomalies cytogénétiques à la rechute (dont les anomalies *TP53*) contre indiquent ce choix. La durée de la seconde réponse, plus courte que la première, et les toxicités plus importantes, plaident également en défaveur de la reprise d'une ICT.

Le traitement des rechutes post ICT repose donc, dans l'ensemble des recommandations nationales et internationales, sur l'Ibrutinib et le R-Venetoclax. En l'absence de comparaison directe de ces 2 molécules, la balance bénéfices – risques de chaque traitement doit être pesée au cas par cas pour chaque patient et le choix final se doit de reposer sur un faisceau d'arguments.

Dans un premier temps, les praticiens se doivent de rechercher les potentielles contre-indications (absolues et relatives) aux différentes molécules : l'âge avancé, l'HTA, des antécédents de FA ou d'insuffisance cardiaque, une dilatation connue de l'oreillette gauche à l'échographie et allongement de l'espace PR à l'ECG sont des facteurs de risque de FA sous Ibrutinib (qui ne le contre-indiquent cependant pas formellement). Une anticoagulation ou une anti-agrégation confèrent, sous Ibrutinib, un surrisque hémorragique significatif bien que

seuls les AVK soient une contre-indication absolue¹³⁰⁻¹³². Une insuffisance rénale chronique (faisant craindre le SLT) et de lourds antécédents infectieux peuvent, quant à eux, remettre en cause l'introduction du Venetoclax sans le contre-indiquer définitivement. De nombreuses interactions médicamenteuses sont décrites avec chacune des 2 molécules, et l'avis préalable d'un pharmacien spécialisé ou des médecins prescripteurs des traitements antérieurs peut être nécessaire.

Secondairement, les caractéristiques de la rechute sont à prendre en compte et particulièrement la présentation clinique de la maladie : L'Ibrutinib permet une efficacité rapide sur le syndrome tumoral dans les LLC avec un volumineux syndrome tumoral alors qu'une maladie principalement médullaire se manifestant par des cytopénies marquées suggère plutôt l'utilisation du Venetoclax, qui permet une désinfiltration médullaire rapide.

Troisièmement, les modalités d'administration de chacune des drogues peuvent influencer le choix du médecin (et du patient) : si le Venetoclax a l'avantage d'être administré pour une durée fixe de 2 ans, la prévention du SLT impose une hospitalisation hebdomadaire de 48-72h minimum pendant les 5 semaines d'escalade de dose, et les administrations mensuelles de Rituximab justifient des séjours hospitaliers pendant 6 mois. Un patient sous Ibrutinib, à fortiori en cas de bonne tolérance, n'a à s'astreindre que de simples consultations qui peuvent rapidement être espacées tous les 3 mois. Cependant son administration jusqu'à progression / intolérance peut être un frein chez les patients les plus jeunes, chez qui une administration « durée fixe » de 2 ans peut être préférable.

Le profil de toxicité de l'Idelalisib, ici encore, l'exclut de cette situation de rechute post ICT et la plupart des recommandations ne le préconisent que dans les rechutes ultérieures.

La recherche d'une anomalie *TP53* est recommandée à la rechute.

b) En rechute post thérapie ciblée

L'ICT n'a bien entendu aucune place dans ces situations. En raison du profil de toxicité non négligeable de l'Idelalisib, l'association R-Idelalisib n'est également pas recommandée en première rechute par la plupart des sociétés savantes, mais est réservée pour les rechutes ultérieures après utilisation de l'Ibrutinib et du Venetoclax.

Dans les rechutes post Ibrutinib, les 2 situations possibles sont celle d'une progression / rechute *on therapy* et celle d'une progression à distance de l'Ibrutinib lorsqu'il avait été arrêté pour intolérance malgré son efficacité.

Lors d'une rechute *on therapy*, la recherche des mutations de BTK et de PLC γ 2 semble nécessaire : les mutations de BTK affectent le site de liaison de l'Ibrutinib (la plus fréquente étant C481S) et les mutations gains de fonction de PLC γ 2 activent la voie du BCR en aval de BTK. Les mécanismes de résistance à l'Acalabrutinib étant probablement les mêmes que l'Ibrutinib, l'introduction d'un nouvel inhibiteur de BTK est alors contre indiqué en cas de mutation acquise authentifiée¹³³. Un traitement à base de Venetoclax est alors recommandé, l'association avec le Rituximab semblant préférable à la monothérapie.

Dans la situation d'arrêt de l'Ibrutinib pour intolérance, réintroduire un inhibiteur du BTK peut être envisagé (Ibrutinib à posologie diminuée, Acalabrutinib dans les pays où il est approuvé, autres inhibiteurs de BTK au sein d'essais cliniques).

La séquence d'utilisation des thérapies ciblées est l'une des principales questions actuellement, et la « séquence optimale » sera peut-être mise en lumière dans les années à venir. Les données actuellement disponibles plaident en faveur de l'utilisation du Venetoclax après échec de l'Ibrutinib, et inversement. Le Venetoclax a été donné en monothérapie dans un essai de phase II chez 91 patients R/R après Ibrutinib. Le taux de réponse global était de 65% et la SSP médiane de 24.7mois¹³⁴. Une étude rétrospective retrouvait, chez des malades

en rechute traités par Venetoclax monothérapie et préalablement exposés à un inhibiteur de BTK, des taux de réponse globale à 85%, dont 23% de réponses complètes¹³⁵.

Un inhibiteur de BTK (Ibrutinib ou Acalabrutinib) a également été donné chez 23 patients en progression après Venetoclax +/- Rituximab¹³⁶. Les résultats sont là encore intéressants puisque 91% de réponse globale a été observé avec une SSP médiane de 34 mois. Avoir été en remission complète et/ou avoir maintenu une réponse ≥ 24 mois avec le Venetoclax étaient retrouvés comme facteurs prédictifs de réponse aux inhibiteurs de BTK. Parmi les 8 patients de MURANO progressant sous R-Venetoclax et traités par Ibrutinib, 2 ont obtenu une réponse partielle et les données des 6 autres patients sont manquantes. Dans l'essai RESONATE, 7 patients ayant stoppé l'Ibrutinib ont reçu ensuite du Venetoclax, et 5 ont été répondeurs. Ces données suggèrent que les patients en rechute post thérapies ciblées sont à même de recevoir une nouvelle thérapie ciblée, l'Ibrutinib étant le meilleur traitement disponible en France en cas de progression post-Venetoclax et le Venetoclax le meilleur traitement post-Ibrutinib¹³⁷.

Enfin, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH) reste une option thérapeutique à envisager chez les patients jeunes et sans comorbidités. Elle permet d'obtenir, chez des patients réfractaires à la Fludarabine et après un conditionnement atténué, une SG et une SSP à 5 ans de l'ordre de 50% et 39% respectivement, avec la preuve d'un réel effet *graft versus leukemia* (GVL) mais cependant associée à un taux non de mortalité non lié à la rechute non négligeable de l'ordre de 53%^{138,139}. L'allogreffe est actuellement à évoquer rapidement chez les malades avec anomalies *TP53* et en rechute ou réfractaire à une première thérapie ciblée. Le *timing* est un élément primordial avec une greffe à réaliser avant que le patient n'y soit récusé, en raison de son âge ou de nouvelles comorbidités (potentiellement induite par les traitements de rattrapage), et après l'obtention d'un contrôle partiel de la maladie défini par une stabilité de la lymphocytose et une masse tumoral $< 5\text{cm}$ ¹⁴⁰.

OBJECTIFS

Il s'agit d'une évaluation des pratiques professionnelles concernant le traitement des patients atteints d'une LLC en première rechute après une ICT. Cette évaluation a été faite par une enquête déclarative individuelle à l'échelle nationale, permettant de faire un état des lieux des pratiques à la lumière de 6 cas cliniques pour lesquels ont été recueillis les décisions thérapeutiques et les facteurs ayant influencé les prescripteurs. Nous nous sommes focalisés sur les situations où l'Ibrutinib comme l'association R-Venetoclax peuvent être prescrits et où la balance bénéfices-risques de chaque traitement ne permet pas d'en choisir un de manière évidente.

METHODES

I) Méthode d'évaluation de pratiques cliniques

Cette évaluation de pratiques cliniques est basée sur la méthodologie des **vignettes**, qui sont des simulations de cas cliniques sous forme d'un court paragraphe résumant les éléments de la situation médicale d'un patient. La vignette est une méthode de sondage validée pour l'évaluation des pratiques cliniques, qui reflète de façon fiable et précise les pratiques de la vie réelle^{141,142}. Elle est couramment utilisée en médecine et permet d'exposer une situation problématique dans un contexte clinique authentique et d'obtenir des réponses directement interprétables^{143,144}. Cette méthode a également l'avantage d'être utilisable à très vaste échelle pour un moindre coût.

II) Conception des vignettes

Dix vignettes ont été initialement conçues, inspirées des dossiers de plusieurs patients suivis dans le service d'Hématologie clinique du centre hospitalo-universitaire (CHU) de Bordeaux en situation de première rechute post ICT. Les 10 vignettes réalisées ont été

analysées par 3 médecins spécialisés dans la LLC et membres du groupe French Innovative Leukemia Organization (FILO) - LLC : certaines données ont été modifiées dans le but de clarifier, hétérogénéiser ou optimiser le travail global et les 6 vignettes les plus pertinentes ont été sélectionnées.

Chaque vignette indiquait de façon concise l'âge, l'état général, les antécédents, les traitements en cours, la fonction rénale, la numération sanguine, les dates de diagnostic et de première ligne thérapeutique, l'ICT utilisée en première ligne, la présentation clinico-biologique de la maladie à la rechute avec le syndrome tumoral et la présence d'une anomalie *TP53* ou non.

La première question pour chaque vignette était la suivante : **L'indication thérapeutique est retenue. Quel traitement choisissez-vous ?** (Une seule réponse possible)

- *Ibrutinib jusqu'à progression / intolérance*
- *Rituximab – Venetoclax pendant 2 ans*
- *Rituximab – Idelalisib jusqu'à progression / intolérance*
- *Immuno- chimiothérapie (précisez laquelle)*

La seconde question pour chaque vignette était la suivante : **Quel(s) élément(s) justifie(nt) votre décision thérapeutique ?** (Plusieurs réponses possibles)

- *La durée de traitement*
- *Le profil de tolérance du patient (où risques d'effets indésirables avec les autres traitements)*
- *La présentation clinique de la maladie*
- *La cytogénétique / la biologie moléculaire*
- *La logistique de prise en charge (ambulatoire vs. hospitalisation)*
- *Votre propre habitude de prescription*
- *Autre (détaillez)*

Présentation des 6 vignettes :

Cas n°1 : Monsieur D. 79 ans :

Antécédents d'adénocarcinome prostatique traité chirurgicalement, plusieurs carcinomes baso-cellulaires traités chirurgicalement, AOMI opérée (dilatation). Il prend du Kardegic 75mg/jour. Tabac 50 PA.

LLC diagnostiquée en 2004, traitement en 2015 par Rituximab - Bendamustine 6 cures.

Découverte fortuite d'une cryptococcose sur biopsie d'un nodule pulmonaire de 4cm. bilan d'extension négatif. Il a été traité 2 mois par Triflucan en 2016 sans amélioration scanographique. La taille du nodule reste stable, il est actuellement sous surveillance simple.

Rechute de la LLC sur le plan clinique (adénopathies de 4cm cervicales, axillaires et inguinales) et biologique avec lymphocytes 75 000/mm³, hémoglobine 13.5 g/dL, plaquettes 100 G/L. DFG 50 ml/min. Performans status 1

Pas de del17p. Pas de mutation TP53

Cas n°2: Monsieur M. 69 ans :

Antécédents d'HTA sous sartan et inhibiteur calcique, de SAOS appareillé et d'un diabète de type 2 sous Metformine et Gliclazide. IMC 33 kg/m².

LLC diagnostiquée en 2010, traitement en 2015 sur la lymphocytose et les signes généraux par Obinutuzumab - Chloraminophène.

Rechute clinique avec syndrome tumoral (adénopathies sus et sous diaphragmatiques de 3cm de grand axe maximum et une splénomégalie de 17cm) et biologique avec lymphocytes 40 000/mm³, hémoglobine 12.5 g/dL, plaquettes 70 G/L. DFG 40 ml/min. Performans status 1.

Présence d'une del17p.

Cas n°3: Madame V. 87ans :

Antécédents de thrombose veineuse profonde, de BPCO stade II et de mélanome traité chirurgicalement.

LLC diagnostiquée en 2007, traitement en 2011 par Rituximab – Chloraminophène.

Plusieurs hospitalisations par an pour infection depuis la première ligne. Substitution par immunoglobulines polyvalentes

Rechute clinique avec syndrome tumoral (adénopathies sus et sous diaphragmatiques de 4.5cm de grand axe maximum). La numération retrouve : Lymphocytes 10 000/mm³, hémoglobine 11 g/dL, plaquettes 220 G/L. DFG 55ml/min. Performans status 1.

Pas de del17p.

Cas n°4 : Monsieur M. 47 ans :

Antécédents d'asthme (sous corticoïdes inhalés et bronchodilatateurs) et troubles de l'humeur sous Depakote.

LLC diagnostiquée en 2014, traitement en 2016 par Rituximab – Fludarabine - Endoxan 6 cycles.

Actuellement, progression clinique avec syndrome tumoral (adénopathies sus et sous diaphragmatiques de 2cm de grand axe) et biologique avec un purpura thrombopénique immunologique cortico-résistant. La numération retrouve : Lymphocytes 2300/mm³, hémoglobine 13.1 g/dL, plaquettes 22 G/L. DFG > 90 ml/min. Performans status 1.

Mutation TP53. Pas de del17p.

Cas n°5 : Madame P. 50 ans :

Antécédents de psoriasis non traité, pas de médication.

LLC diagnostiquée en 2008, traitement en 2010 par Rituximab – Fludarabine – Endoxan 6 cycles.

Rechute clinique avec syndrome tumoral (adénopathies cervicales et axillaires de 3 cm avec splénomégalie de 4cm de débord) et altération de l'état général. La numération retrouve : Lymphocytes 31 000/mm³, hémoglobine 9.3 g/dL, plaquettes 65 G/L. DFG > 90 ml/min. Performans status 1

Caryotype complexe dont une del17p.

Cas n°6 : Madame G. 69 ans :

Pas d'antécédent notable, pas de traitement.

LLC diagnostiquée en 2015 traitée par Rituximab - Fludarabine - Endoxan 6 cycles.

Rechute clinique avec syndrome tumoral (adénopathies de 4cm) et altération de l'état général (signes généraux). La numération retrouve : Lymphocytes 12 000/mm³, hémoglobine 10 g/dL, plaquettes 80 G/L. Taux de LDH normal. DFG > 90 ml/min. TEP-TDM : hypermétabolisme très modéré et homogène (SUV max 3) éliminant une transformation. Performans status I.

Pas de del17p.

Les 6 vignettes étaient précédées de 8 questions relatives au médecin, permettant de caractériser chaque personne répondant au questionnaire. Les questions étaient les suivantes :

- Précisez votre année de thèse
- Précisez votre grade (MCU-PH / PU-PH ; praticien hospitalier ; chef de clinique / assistant ; autre)
- Précisez votre lieu d'activité (CHU ; centre hospitalier général (CHG) ; centre de lutte contre le cancer (CLCC) ; activité libérale ; autre).
- Précisez votre activité (hématologue ; oncologue ; hémato-oncologue ; interniste)
- Avez-vous inclus au moins un patient dans un essai clinique de LLC durant les 12 derniers mois ? (Oui ; non)
- Avez-vous déjà été investigateur local ou régional dans un protocole de recherche concernant la LLC ? (Oui ; non)
- Etes-vous membre du groupe FILO ? (Oui ; non)
- Avez-vous participé durant l'année précédente à un board médical concernant la

LLC ? (*Oui ; non*)

Un degré d'expertise a été établi à partir de ces réponses : les répondants ayant répondu « *oui* » aux quatre dernières questions étaient considérés comme ayant un niveau d'expertise élevé. Les répondants avec un niveau d'expertise intermédiaire étaient ceux ayant répondu « *oui* » à 1, 2 ou 3 questions et ceux ayant répondu « *non* » aux quatre questions étaient considérés comme ayant un faible niveau d'expertise.

III) Diffusion du questionnaire et recueil des réponses

Le questionnaire (les 6 vignettes et la page de questions personnelles) a été créé en ligne sur le site internet professionnel pour sondages *Drag'n Survey*®. Ce site permettait de générer une page Web dédiée au questionnaire et de collecter anonymement les réponses. L'adresse de la page Web du questionnaire a été diffusée par mail.

La première demande de réponse au sondage s'est faite via les membres du FILO-LLC, à qui il était demandé de répondre et de transmettre le sondage aux autres médecins de leur région. La seconde relance est passée par les médecins référents LLC de chaque CHU, auxquels il était demandé de répondre et de transmettre le sondage aux autres médecins de leur région. Une troisième relance a été faite de nouveau aux membres du FILO-LLC et une quatrième relance a été faite en sollicitant par mail tous les médecins inscrits sur la liste 2020 de la Société Française d'Hématologie.

Les réponses, complètes ou incomplètes, étaient recueillies en direct et anonymement sur le compte *Drag'n Survey*® qui permettait de rendre les résultats sous forme d'un fichier *Excel*®.

IV) Analyse des correspondances multiples

Afin de déterminer si des groupes de médecins avaient un profil similaire dans leurs réponses aux questions, il a été réalisé une analyse des correspondances multiples (ACM) qui permet de visualiser et résumer les liens entre les variables et les décisions thérapeutiques. Les variables utilisées dans l'ACM ont été sélectionnées via un *Random Forest*. Les variables les plus importantes selon cette méthode étaient les caractéristiques « inclusion », « FILO », « board » et « investigateur ». Une classification hiérarchique non supervisée a été réalisée à partir des résultats de l'ACM. L'analyse principale a été effectuée en prenant en compte uniquement 3 types de traitement (Ibrutinib, R-Venetoclax et ICT).

Les regroupements secondaires suivants ont ensuite été effectués pour faciliter l'interprétation des données lors de l'analyse :

- Spécialité : Hématologue vs. oncologue, oncohématologue et interniste
- Lieu : CHU vs. CHG, CLCC et libéral
- Thèse : Année de thèse avant 2000 vs. année de thèse après 2000
- Grade : Chef de clinique /assistant vs. praticien et MCU-PH/PU-PH
- Justification du traitement : Habitude vs. profil de tolérance vs. habitude et profil de tolérance vs. autre (présentation clinique, cytogénétique, logistique, autre)

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel R version 3.5.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, <http://www.r-project.org>) par le département de recherche clinique de l'hôpital Avicennes.

RESULTATS

I) Recueils des réponses

Entre le 18 février et le 16 juin 2020, 158 réponses ont été recueillies. Parmi elles, 19 étaient non interprétables car les items « caractéristiques médecins » étaient incomplets et/ou des éléments de réponse étaient manquants dans les 6 vignettes. Onze autres personnes n'avaient pas répondu à la totalité des vignettes, mais les vignettes complètes ont été conservées dans l'analyse des résultats. L'analyse a donc été faite sur **139 répondants** au total.

Cent trente-neuf réponses ont été recueillies pour la vignette #1, 137 réponses pour la vignette #2, 132 réponses pour la vignette #3, 131 réponses pour la vignette #4, 128 réponses pour la vignette #5 et 128 réponses pour la vignette #6. Sur la totalité des 6 vignettes, **795 réponses** ont été recueillies au total.

II) Caractéristiques des répondants

Parmi les 139 répondants, la plupart étaient des praticiens hospitaliers (65%) contre 17% d'universitaires (professeurs ou maitres de conférences) et 18% chefs de clinique / assistants. Soixante-quatre pourcent exercent en CHU, contre 25% en CHG, 6% en centre de lutte anticancer (CLCC) et 3% ont une activité libérale. Les répondants avaient une activité d'hématologue pour 83 % d'entre eux, 8% étaient onco-hématologues, 6% internistes et 2% oncologues. Cinquante-et-un pourcent avaient inclus au moins un patient dans un protocole de LLC durant les 12 mois précédents la réponse au questionnaire, 44% ont déjà été investigateur dans un protocole de recherche de LLC, 40% avait participé à un *board* concernant la LLC dans les 12 derniers mois et 63 répondants, soit 45%, sont membres du groupe coordinateur FILO. L'année de thèse médiane était à 2006 (interquartiles [1997 – 2015]) (*Figure 1*).

Vingt-neuf répondants (21%) étaient considérés comme ayant un niveau d'expertise élevé, 79 répondants (57%) avaient un niveau d'expertise intermédiaire et 31 (22%) un niveau d'expertise faible dans la LLC. Les médecins avec un niveau d'expertise élevé exerçaient plus fréquemment en CHU que les médecins des 2 autres groupes (83% contre 59% et 58%) et moins souvent en CHG (7% contre 29% et 32% respectivement). Ils étaient plus fréquemment universitaires (28% contre 18% et 6%). Les caractéristiques des médecins répondants en fonction de leur niveau d'expertise estimé sont résumées dans le *tableau 1*.

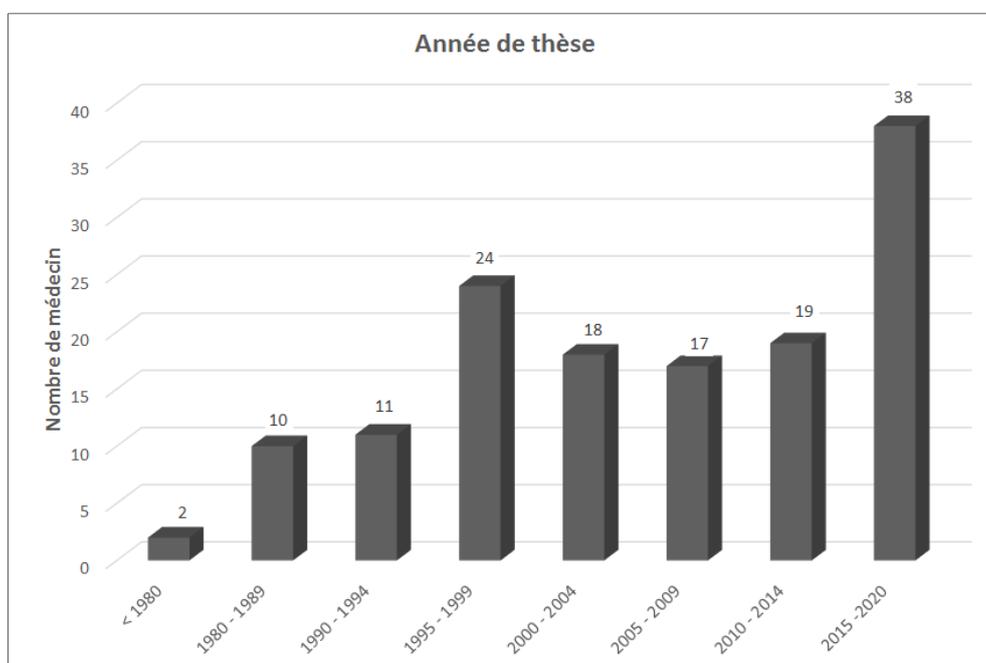


Figure 11. Année de thèse des médecins répondants.

Caractéristiques	Niveau d'expertise élevé (n=29)	Niveau d'expertise intermédiaire (n=79)	Niveau d'expertise faible (n=31)	Total (n=139)
Lieu d'exercice				
CHU	24 (83%)	47 (59%)	18 (58%)	89 (64%)
CHG	2 (7%)	23 (29%)	10 (32%)	35 (25%)
CLC	3 (10%)	4 (5%)	2 (6%)	9 (6%)
Libéral	0	4 (5%)	0	4 (3%)
Autre	0	1 (1%)	1 (3%)	2 (1%)
Grade				
PU-PH / MCU-PH	8 (28%)	14 (18%)	2 (6%)	24 (17%)
PH	21 (72%)	48 (61%)	21 (68%)	90 (65%)
CCA	0	17 (22%)	8 (26%)	25 (18%)
Spécialité				
Hématologue	29 (100%)	67 (85%)	20 (65%)	116 (83%)
Oncologue	0 (0%)	1 (1%)	2 (6%)	3 (2%)
Hémato-Oncologue	0 (0%)	7 (9%)	4 (13%)	11 (8%)
Interniste	0 (0%)	4 (5%)	5 (16%)	9 (6%)
Année de thèse médiane [IQ]	1998 [1993 – 2004]	2010 [1998 – 2016]	2009 [2003 – 2017]	2006 [1997 – 2015]

Tableau 1. Caractéristiques des médecins en fonction du niveau d'expertise estimé.

III) Réponses aux vignettes

Sur la totalité des 795 réponses sur les 6 vignettes, l'Ibrutinib a été la molécule choisie 457 fois (58%), l'association R-Venetoclax 263 fois (33%), l'association R-Idelalisib 19 fois (2%), et un régime d'ICT 56 fois (7%). Les justifications le plus fréquemment associées à l'Ibrutinib étaient la cytogénétique / biologique moléculaire (46%), le profil de tolérance du patient (45%), la présentation clinique de la maladie (36%), la logistique de prescription (36%) et l'habitude du prescripteur (28%). Les justifications le plus fréquemment associées au R-Venetoclax étaient la durée du traitement (70%), le profil de tolérance du patient (51%), la cytogénétique / biologie moléculaire (33%) et la présentation clinique de la maladie (30%) (Figure 12).

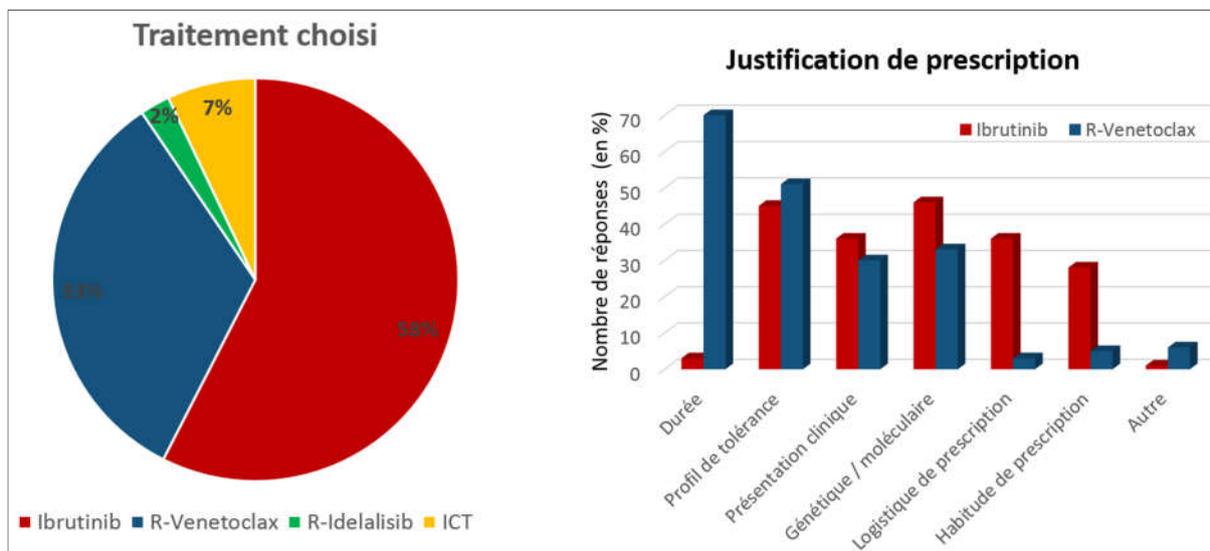


Figure 12. Choix du traitement et justifications associées à l'Ibrutinib et au R-Venetoclax dans les 6 vignettes (795 réponses totales).

Dans la vignette #1, l'Ibrutinib et le R-Venetoclax ont été choisis 62 fois chacun sur les 139 réponses (44.5%). Les justifications associées à l'Ibrutinib étaient le profil de tolérance du patient (63%), la logistique de prise en charge (57%) et l'habitude de prescription (36%). Les justifications associées au R-Venetoclax étaient le profil de tolérance du patient (87%) et la durée du traitement (53%).

Une ICT a été choisie 11 fois (8%) avec G-Clb 9 fois et R-Clb 2 fois. L'association R-Idelalisib a été choisie 4 fois (3%) (*Figure 16 en annexe*).

Dans la vignette #2, l'Ibrutinib a été choisi 101 fois sur les 137 réponses (73.7%) et le R-Venetoclax 31 fois (22.6%). Les justifications associées à l'Ibrutinib étaient la cytogénétique / biologie moléculaire (84%), le profil de tolérance du patient (43%), la présentation clinique de la maladie (34%), l'habitude de prescription (25%) et la logistique de prise en charge (21%). Les justifications associées au R-Venetoclax étaient la durée de traitement (74%), le profil de tolérance du patient (71%) et la cytogénétique / biologie moléculaire (39%)

Une ICT a été choisie dans 2 cas (1.5%) et l'association R-Idelalisib dans 3 (2.2%) (*Figure 17 en annexe*).

Dans la vignette #3, l'Ibrutinib a été choisi 85 fois sur les 132 réponses (64.4%) et le R-Venetoclax 18 fois (13.6%). Les justifications associées à l'Ibrutinib étaient la logistique de prise en charge (68%), le profil de tolérance du patient (59%), la présentation clinique de la maladie (38%) et l'habitude de prescription (21%). Les justifications associées au R-Venetoclax étaient le profil de tolérance du patient (78%) et la durée de traitement (67%).

Une ICT a été choisie dans 27 cas (20.5%) avec principalement R-Clb dans 10 cas et G-Clb dans 9 cas. L'association R-Idelalisib a été choisie 2 fois (1.5%) (*Figure 18 en annexe*).

Dans la vignette #4, l'Ibrutinib a été choisi 60 fois sur les 131 réponses (45.8%) et le R-Venetoclax 62 fois (47.3%). Les justifications associées à l'Ibrutinib étaient la cytogénétique / biologie moléculaire (73%), la présentation clinique de la maladie (40%), le profil de tolérance du patient (37%) et l'habitude de prescription (22%). Les justifications associées au R-Venetoclax étaient la durée de traitement (66%), la présentation clinique de la maladie (60%), la cytogénétique / biologie moléculaire (55%) et le profil de tolérance du patient (35%).

Une ICT a été préférée dans 6 cas (4.6%) par R-Endoxan-Dexaméthasone dans 5 cas. L'association R-Idelalisib a été choisie 3 fois (2.3%) (*Figure 19 en annexe*).

Dans la vignette #5, l'Ibrutinib a été choisi 75 fois sur les 128 réponses (58.6%) et le R-Venetoclax 48 fois (37.5%). Les justifications associées à l'Ibrutinib étaient la cytogénétique / biologie moléculaire (88%), la présentation clinique de la maladie (39%), le profil de tolérance du patient (29%) et l'habitude de prescription (24%). Les justifications associées au R-Venetoclax étaient la durée de traitement (83%), la cytogénétique / biologie moléculaire (60%), la présentation clinique de la maladie (35%) et le profil de tolérance du patient (31%).

Une ICT a été choisie dans 1 cas (20.5%) et l'association R-Idelalisib a été choisie 4 fois (3.1%) (*Figure 20 en annexe*).

Dans la vignette #6, l'Ibrutinib a été choisi 74 fois sur les 128 réponses (57.8%) et le R-Venetoclax 42 fois (32.8%). Les justifications associées à l'Ibrutinib étaient la présentation clinique de la maladie (47%), l'habitude de prescription (41%), le profil de tolérance du patient (39%) et la logistique de prescription (38%). Les justifications associées au R-Venetoclax étaient la durée de traitement (86%) et la présentation clinique de la maladie (36%).

Une ICT a été choisie dans 9 cas par BR (7%) et l'association R-Idelalisib a été choisie 3 fois (2.3%) (*Figure 21 en annexe*).

IV) Cytogénétique défavorable

En regroupant les 3 vignettes dans lesquelles les malades avaient une **anomalie cytogénétique défavorable** (*del17p* et/ou mutation *TP53*), soit les vignettes 2, 4 et 5, l'Ibrutinib a été choisi 236 fois contre 141 fois pour le R-Venetoclax parmi les 396 réponses totales (59.6% contre 35.6% respectivement). La justification « cytogénétique / biologie moléculaire » était associée à 82% des prescriptions d'Ibrutinib contre 53% des prescriptions de R-Venetoclax. Les autres justifications associées à l'Ibrutinib étaient le profil de tolérance du patient (37%), la présentation clinique de la maladie (37%) et l'habitude de prescription (24%). Les justifications associées au R-Venetoclax étaient la durée de traitement (74%), le profil de tolérance du patient (42%) et la présentation clinique de la maladie (40%). Une ICT a été choisie dans 9 cas (2.3%) et le R-Idelalisib dans 10 cas (2.5%) (*Figure 22 en annexe*). Les caractéristiques des médecins ayant prescrit une ICT sont résumées dans le *tableau 2*.

Caractéristiques	ICT (n=42)	Pas d'ICT (n=97)
Lieu d'exercice		
<i>CHU</i>	24 (57%)	65 (67%)
<i>CHG</i>	12 (29%)	23 (24%)
<i>CLC</i>	3 (7%)	6 (6%)
<i>Libéral</i>	2 (5%)	2 (2%)
<i>Autre</i>	1 (2%)	1 (1%)
Grade		
<i>PU-PH / MCU-PH</i>	8 (19%)	16 (16%)
<i>PH</i>	30 (71%)	60 (62%)
<i>CCA</i>	4 (10%)	21 (22%)
Spécialité		
Hématologue	35 (83%)	81 (84%)
Oncologue	0 (0%)	3 (3%)
Hémato-Oncologue	4 (10%)	7 (7%)
Interniste	3 (7%)	6 (6%)
Année de thèse	2009	2005
Médiane [IQ]	[1997 – 2015]	[1997 – 2015]

Tableau 2. Caractéristiques des médecins ayant prescrit une immunochimiothérapie.

V) Degrés d'expertise

L'analyse des réponses en fonction du **degré d'expertise** a retrouvé, chez les médecins avec un degré d'expertise élevé, 43% de prescription d'Ibrutinib (73 parmi les 168 réponses), 52% de prescription de R-Venetoclax (87/168), 2% d'ICT et 2% de R-Idelalisib. Chez les médecins avec un degré d'expertise intermédiaire, l'Ibrutinib était prescrit dans 62% des cas (280/455), le R-Venetoclax dans 28% (129/455), une ICT dans 8% (35/455) et le R-Idelalisib dans 2%. Enfin, chez les médecins avec le plus faible niveau d'expertise, l'Ibrutinib était prescrit dans 60% des cas (104/172), le R-Venetoclax dans 27% (47/172), une ICT dans 10% (17/172) et le R-Idelalisib dans 2%.

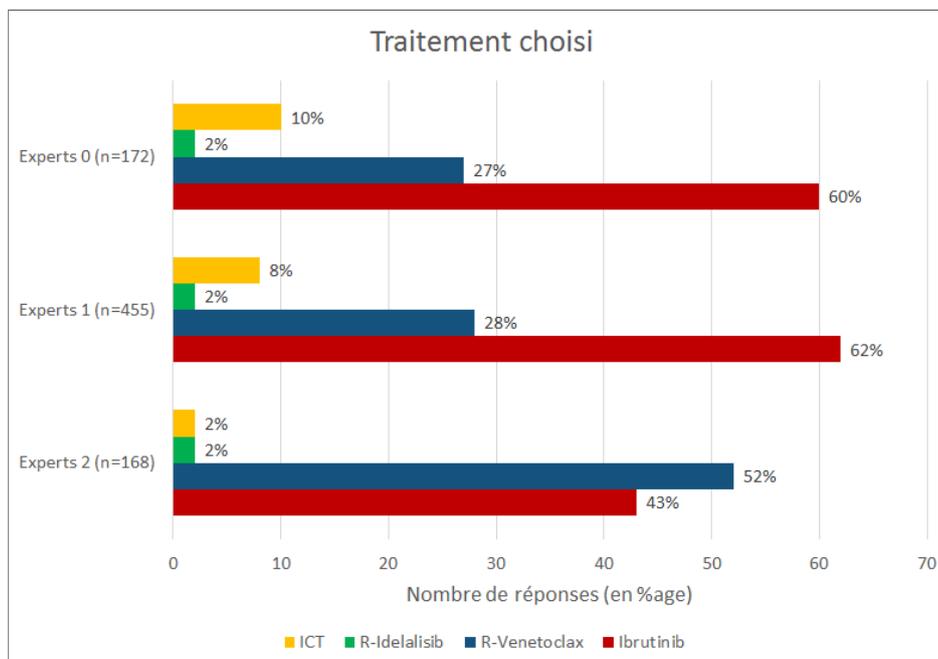


Figure 13. Choix du traitement selon le groupe d'expertise dans les vignettes (795 réponses)

La différence de résultat entre les différents groupes d'expertise était plus importante dans les vignettes #1, #5 et #6. **Dans la vignette #1**, les médecins avec un niveau d'expertise élevé ont prescrit de l'Ibrutinib à 21% et du R-Venetoclax à 79% contre 51% d'Ibrutinib et 35% de R-Venetoclax pour ceux avec niveau d'expertise intermédiaire, et 52% et 35% pour ceux avec le plus faible niveau d'expertise. **Dans la vignette #5**, les prescriptions d'Ibrutinib et de R-Venetoclax étaient de 41% et 56% pour les médecins avec expertise élevée, 62% et 36% pour les expertises intermédiaires, et 68% et 25% pour niveaux d'expertise les plus faibles. **Dans la vignette #6**, les prescriptions pour chacun de ces 3 groupes étaient respectivement de 33% d'Ibrutinib pour 67% de R-Venetoclax, 66% pour 26% et de 61% pour 18% dans le dernier groupe (*Figures 24-26 en annexe*).

VI) Analyse des correspondances multiples

La *figure 14* représente les résultats de l'ACM avec les 3 groupes obtenus via la classification hiérarchique. L'ACM a été construite via une projection des médecins dans un espace à K dimensions, K correspondant au nombre de modalités dans les variables. Les deux premières dimensions, représentées dans la *figure 14*, représentent la plus grande information, 54.3% de celle-ci, contenue dans les données étudiées.

Les points représentent les médecins et les triangles représentent les modalités des variables. Les variables en violet sont des variables qui ont été intégrées dans l'ACM alors que les variables en vert sont illustratives, qui ne contribuent pas à l'ACM. Les médecins présentant des similitudes sont représentés à une faible distance dans l'espace à 2 dimensions, il en est de même pour les variables.

La proximité entre les modalités « inclusion : Oui », « FILO : Oui », « investigateur : Oui », « board : Oui », « thèse avant 2000 » et « R-Venetoclax » signifie qu'il existe un cluster de médecins ayant majoritairement prescrit du R-Venetoclax, inclus des patients dans un essai clinique durant les 12 derniers mois, été investigateur d'un essai, participé à un *board* médical dans les 12 derniers mois, membre du groupe FILO et passé leur thèse avant 2000.

Il est également observé une proximité entre les variables « inclusion : Non », « FILO : Non », « investigateur : Non », « board : Non », « thèse après 2000 », « Ibrutinib »

La classification a permis d'identifier 3 groupes, ou clusters, représentés par des ellipses dans la *figure 14*. Le cluster 1 comprend 11 médecins, le cluster 2 en comprend 76 et le cluster 3 en comprend 50.



Figure 14. Analyse des correspondances multiples

La *figure 15* représente un radar-chart des caractéristiques des clusters. Le cluster 1 est caractérisé par le traitement par ICT (prescrit par 100% des médecins du cluster) et la justification du traitement par le profil de tolérance. Dans le cluster 2, 72.7% des médecins ont prescrit de l'Ibrutinib et ont pour caractéristique principale le grade de praticien hospitalier (58%). Le cluster 3 représente des médecins ayant principalement prescrit du R-Venetoclax, ayant inclus des patients dans un essai clinique pour 98.2% d'entre eux, été investigateur pour 94% d'entre eux, étant membre du FILO pour 95% d'entre eux et ayant participé à un *board* médical pour 63% d'entre eux.

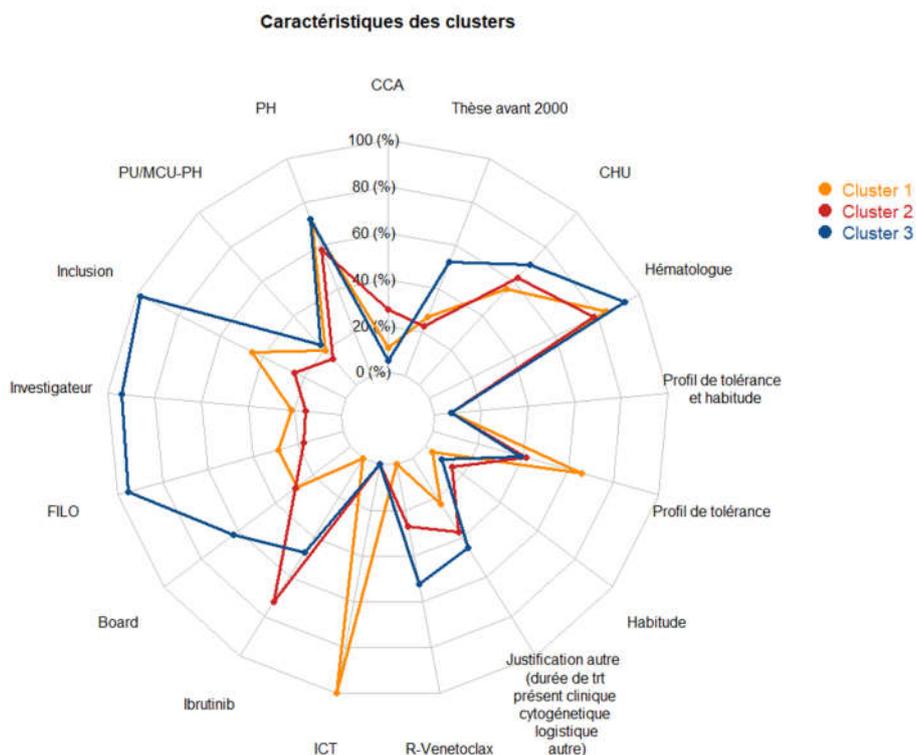


Figure 15. Radar-charts des caractéristiques médecins.

DISCUSSION

L'objectif de ce travail était d'évaluer les pratiques cliniques françaises dans des situations de LLC en première rechute post ICT. Si les recommandations nationales préconisent clairement l'utilisation de l'Ibrutinib en monothérapie jusqu'à progression / intolérance, ou l'association R-Venetoclax pendant 2 ans, le choix entre ces 2 traitements peut s'avérer difficile chez certains patients dont les comorbidités et la présentation de la maladie ne permettent pas de trancher pour l'une ou l'autre des molécules. C'est sur ces patients là que les décisions thérapeutiques ont été comparées.

Notre méthodologie a permis de rapporter 158 réponses avec plus de 80% de réponses complètes et 139 réponses exploitables. Cela traduit la faisabilité de ce type de questionnaire, rapide, adapté pour l'évaluation de pratiques cliniques chez des médecins en activité. Le nombre total de réponse permet à ce travail d'avoir une puissance suffisante pour exploiter les

résultats, et démontre également l'efficacité de notre méthode de diffusion du questionnaire, basée sur les mailing-listes régionales et celles des groupes d'experts, dans ce type d'étude.

La première observation est celle du respect global des recommandations, avec la prescription d'Ibrutinib ou de R-Venetoclax dans 90.6% des cas, la reprise d'une ICT se plaçant en 3^{ème} position avec 7% des prescriptions et le R-Idelalisib en dernière position à 2.4%.

La deuxième observation est celle de la prédominance de l'Ibrutinib par rapport au R-Venetoclax dans les choix des cliniciens, à 57.5% contre 33.1%. Cette différence s'explique par de nombreux facteurs et arguments qui diffèrent d'un patient à l'autre, et ne pouvant donc pas être extrapolés à une vérité générale. Chaque molécule semble cependant avoir des avantages qui lui sont propre : la durée limitée de traitement sous R-Venetoclax ressort comme un avantage majeur (la durée de traitement était la justification associée à 70% des prescriptions de R-Venetoclax), particulièrement chez les patients les plus jeunes bien que cette justification ne soit pas mise en avant dans les vignettes #4 et #5 (patients de 47 et 50 ans) comparativement aux autres. L'Ibrutinib bénéficie quant à lui d'une logistique de prescription en ambulatoire le rendant plus accessible, puisqu'associée à 36% des prescriptions, contre 3% pour le R-Venetoclax qui nécessite des hospitalisations hebdomadaires de 72h minimum lors des 5 semaines d'escalade de dose. L'habitude de prescription semble jouer un rôle déterminant car elle est associée à l'Ibrutinib dans 28% des cas contre seulement 5% pour le R-Venetoclax. L'Ibrutinib bénéficie là de son ancienneté sur le marché (avec une ATU en 2013 contre une AMM en 2016 pour le Venetoclax et un suivi de 8 ans pour les patients traités dans la phase pivotale), avec une connaissance des effets indésirables (FA, saignements...) plus approfondie et une implication des autres spécialités (notamment la cardiologie) dans la gestion de ces complications. Cette différence d'habitude de prescription se gommara peut-être avec les années, mais profite actuellement à l'Ibrutinib.

La vignette #1 illustre le cas d'un patient âgé très comorbide dont les antécédents cardio-vasculaires, la prise de Kardegic et l'infection fongique invasive non guérie faisaient craindre des complications sous Ibrutinib. En revanche, la présentation essentiellement tumorale suggérait une bonne efficacité de l'Ibrutinib et l'insuffisance rénale modérée associée au risque de syndrome de lyse (risque classé intermédiaire, basé sur le volume tumoral), rendaient discutable la mise sous Venetoclax. Les 2 molécules ont eu un taux de prescription parfaitement équivalent et la justification la plus fréquemment associée a été logiquement pour chacune le profil de tolérance (donc le risque d'effets indésirables). Le R-Venetoclax a majoritairement été prescrit par les médecins avec expertise élevée à 79% contre 35% dans chacun des 2 autres groupes d'expertise qui ont, par ailleurs, prescrits une ICT dans 10% des cas. Il semble donc que l'antécédent fongique ait été le principal frein à la prescription d'Ibrutinib.

De nombreux cas d'infection fongique invasive (IFI) ont été rapportés sous Ibrutinib. La majorité sont liées à l'Aspergillose, de localisation principalement pulmonaire mais également cérébrale et/ou disséminée^{97,145}. Sont rapportés également de nombreux cas de pneumocystose et de cryptococcose ainsi que, à une moindre incidence, des cas de mucormycose. L'incidence d'IFI sous Ibrutinib a été retrouvée jusqu'à 4.2% des patients dans une cohorte américaine¹⁴⁶. Le délai de survenu des IFI après la mise sous Ibrutinib est généralement très court, dans la première année, avec une médiane diagnostique de 1.5 à 3 mois après la mise sous Ibrutinib selon les études. Si la physiopathologie de ces infections est encore imparfaitement comprise, plusieurs mécanismes ont été identifiés : l'Ibrutinib serait responsable, via l'inhibition du BCR, d'une diminution de l'interaction B-T responsable d'une diminution de la réponse T aux infections. Sont également impliqués ses effets *off-target* avec notamment l'inhibition d'ITK, qui possède un rôle dans la prolifération / différenciation cellulaire T, et l'impact de l'Ibrutinib sur la différenciation macrophagique des monocytes. Si la prise d'Ibrutinib seule ne semble pas être suffisante pour permettre le développement d'une IFI, la plupart des patients des différentes cohortes avaient au moins un

autre facteur de risque d'IFI, à savoir une chimiothérapie dans les 6 mois précédents, l'utilisation du Rituximab ou des corticoïdes, une neutropénie, une cirrhose ou encore du diabète. La prophylaxie anti-fongique n'est pas recommandée mais peut être discutée au cas par cas en présence d'autres facteurs de risque d'IFI. Par ailleurs, il n'existe à ce jour aucun consensus pour les prophylaxies anti-zostérienne et anti-pneumocystose, bien que celles-ci soient assez largement prescrites.

La vignette #2 présentait un patient de 69 ans (de 10 ans plus jeune que le patient de la vignette #1) également à haut risque cardio-vasculaire mais avec la présence d'une cytogénétique défavorable (*del17p*). Ce patient était à haut risque de FA sous Ibrutinib en raison de son âge, du sexe et de l'HTA¹³¹. L'insuffisance rénale à 40ml/min et le volume tumoral laissaient craindre un SLT sous Venetoclax. Ce cas est celui où l'Ibrutinib a été prescrit le plus fréquemment, par 74% des médecins sans réelle discordance entre les 3 groupes d'expertise. La cytogénétique a été le principal facteur influençant cette sur-prescription puisqu'elle a servi de justification dans 84% des cas.

Le risque de SLT a probablement été le principal frein à l'utilisation du Venetoclax. Celui-ci est à évaluer systématiquement en fonction de la masse tumorale, avec un risque élevé en cas de masse ≥ 10 cm ou ≥ 5 cm en présence d'une lymphocytose ≥ 25 G/L, un risque faible en cas de masse < 5 cm et de lymphocytose < 25 G/L, et un risque intermédiaire lorsque ces conditions ne sont pas réunies¹⁴⁷. Une clairance de la créatinine < 80 ml/min est associée à un surrisque de SLT. Le risque de SLT, quel qu'il soit, n'est cependant pas une contre-indication au Venetoclax. Le SLT est efficacement prévenu par la stratégie d'escalade de doses hebdomadaire associée aux thérapeutiques préventives à savoir : l'hyperhydratation orale et intra veineuse, les traitements hypo-uricémiants systématiques et les chélateurs d'acide urique en cas d'élévation de celui-ci. Le taux d'incidence de SLT de grade 3-4 est $< 5\%$ dans la plupart des études cliniques^{117,148}.

La vignette #3 rapportait le cas d'une patiente très âgée (87 ans) aux antécédents de mélanome. La singularité de cette vignette était l'historique infectieux ayant justifié plusieurs hospitalisations et une substitution en Ig polyvalentes, ce qui correspond à une situation fréquente dans le suivi des patients LLC en vraie vie. Ce cas a été celui avec la plus faible prescription de R-Venetoclax (14%), ici encore sans franche discordance entre les 3 groupes d'expertise. Les risques de neutropénie et d'infection sous Venetoclax semblent avoir dominé le risque de mauvaise tolérance de l'Ibrutinib lié à l'âge. Le profil de tolérance a été la seconde justification la plus fréquente associée à l'Ibrutinib, la principale justification étant la logistique de prescription, vraisemblablement en raison du bénéfice à une prise en charge ambulatoire des patients les plus âgés. Ce cas est celui avec la plus forte prescription d'ICT (20%), justifiée principalement par le profil de tolérance (89%).

Cette prescription illustre le manque de données sur la tolérance des TOC chez les patients les plus âgés, ceux-ci étant généralement exclus des essais cliniques. Une fréquence accrue d'évènements indésirables est logiquement attendue car liés aux comorbidités, dont l'incidence augmente avec l'âge, ou aux interactions médicamenteuses. Les premières données de vraie vie émettent cependant des signaux favorables quant à l'utilisation des TOC chez ces patients âgés : les études de vie réelle sur le Venetoclax, seul ou en combinaison, révèlent une efficacité globale et un taux d'évènements indésirables similaires entre les patients < 75 ans et > 75ans^{149,150}. Le taux d'arrêt du traitement pour intolérance était cependant plus élevé dans le groupe le plus âgé, suggérant une plus mauvaise tolérance à grade de toxicité équivalent. Concernant l'Ibrutinib, une étude incluant 308 patients issus de 4 essais cliniques retrouvait en analyse multivariée l'âge comme seul facteur de risque indépendant d'arrêt du traitement pour intolérance (avec un Hazard ratio à 1.87 par tranche de 10 ans)³⁹. Cependant, les études ayant assis la supériorité de l'Ibrutinib sur l'ICT ont régulièrement inclus des patients âgés : l'âge médian des patients dans l'étude ALLIANCE était de 71 ans (range maximum de 89 ans) et dans RESONATE de 67 ans (range maximum

de 86 ans). Il apparaît clair désormais que la tolérance des TOC, avec une surveillance adaptée, permet leur prescription chez les patients les plus âgés.

La vignette #4 présentait un patient jeune en rechute 4 ans après R-FC, avec un purpura thrombopénique idiopathique (PTI) cortico-résistant et responsable d'une thrombopénie à 20 G/L. Étaient mis en balance ici l'efficacité connue de l'Ibrutinib dans les cytopénies auto-immunes (CAI) associées à la LLC avec le risque hémorragique et le désavantage d'un traitement suspensif « à vie » chez un patient jeune. L'Ibrutinib et le R-Venetoclax ont été équitablement partagés (46% vs. 47%) et il s'agit du cas avec le plus haut taux de prescription du R-Venetoclax par les médecins des groupes d'expertise faible et intermédiaire (43% et 45%). La durée de traitement du R-Venetoclax a été assez logiquement sa justification la plus fréquente. La présence d'une cytogénétique défavorable (mutation *TP53*) a été la justification principale de l'Ibrutinib.

Il n'existe à ce jour aucune recommandation concernant le choix du traitement des LLC progressives associées à une CAI. Si certains régimes d'ICT comme les associations BR ou RCD ont prouvé leur efficacité dans cette indication^{151,152}, les inhibiteurs de BTK semblent montrer un bénéfice supérieur : l'Ibrutinib a montré une efficacité rapide et durable dans le traitement de l'anémie hémolytique auto-immune et du PTI dans l'étude RESONATE, ainsi que dans une récente étude du FILO^{92,153}. Les taux de réponses concernant les CAI dans cette étude étaient de 92%, avec un sevrage en corticoïde possible dans 86% des cas. Cependant, les risques accrus de saignement chez des patients thrombopéniques, d'infection fongique majorés par la corticothérapie associée et le caractère purement suspensif de l'Ibrutinib exposant à une rechute des cytopénies à l'arrêt du traitement sont des arguments incitant à la prudence quant à la prescription de l'Ibrutinib dans cette situation. L'Idelalisib montre, dans la même étude, une efficacité similaire à celle de l'Ibrutinib. Il n'existe à ce jour que très peu de données concernant l'efficacité / la tolérance du Venetoclax dans cette situation. Ce cas illustre la nécessité d'obtenir des données d'efficacité du Venetoclax dans les CAI associées

aux LLC, d'autant plus lorsque celles-ci surviennent chez des patients jeunes ou entraînent de profondes cytopénies restreignant l'utilisation de l'Ibrutinib.

La vignette #5 rapportait le cas d'une patiente jeune sans comorbidité, en rechute tardive (10 ans) après une première ligne par R-FC. La rechute se présentait sous une forme à la fois médullaire avec thrombopénie et anémie, et à la fois tumorale avec une masse tumorale à risque intermédiaire de syndrome de lyse. Elle présentait également une cytogénétique défavorable avec une *del17p* au sein d'un caryotype complexe. Comme dans les autres vignettes, l'Ibrutinib a été la molécule la plus fréquemment prescrite sauf chez les médecins avec un niveau d'expertise élevé qui prescrivait majoritairement du R-Venetoclax pour 56%, alors qu'il n'était prescrit qu'à 36% et 25% dans les 2 autres groupes d'expertise. La durée de traitement était, chez cette patiente jeune, la justification majoritaire du R-Venetoclax à 83%. La cytogénétique défavorable justifiait 60% des prescriptions de R-Venetoclax et 88% d'Ibrutinib.

La présence d'une anomalie de *TP53* semble avoir influencé le choix des prescripteurs en faveur de l'Ibrutinib : En regroupant les 3 vignettes qui présentaient une cytogénétique défavorable (#2, #4 et #5), ces anomalies cytogénétiques / moléculaires ont motivées la prescription d'Ibrutinib dans 82% des cas (contre 53% des prescriptions de R-Venetoclax). Il n'existe à ce jour aucune étude comparant l'Ibrutinib au R-Venetoclax, et encore moins dans la population de LLC avec une cytogénétique défavorable. Dans l'étude MURANO, le traitement par R-Venetoclax semblait gommer le mauvais pronostic des *del17p* même si la taille d'un clone >20% était associée à une diminution de la SSP par rapport aux clones plus petits. Le taux de SSP à 2 des patients *del17p* traités par R-Venetoclax était de 81.5%. Le taux de MRD indétectable en fin de traitement était associé à une meilleure SSP et était, chez les patients *del17p*, de 51%¹¹⁶. Dans RESONATE les patients sous Ibrutinib avec une *del17p* et/ou une mutation *TP53* avaient une SSP médiane à 40.6 mois contre 56.9 mois pour ceux sans anomalie *TP53*⁹². RESONATE-17, une étude de phase II évaluant l'Ibrutinib chez des

patients R/R avec une *del17p*, retrouvait à 24 mois chez ces patients une SSP de 63% avec une SG à 75%¹⁵⁴. L'étude pivotale de phase Ib/II PCYC-1102 nous fournit la plus longue rétrospective des patients sous Ibrutinib, avec un suivi médian de plus de 7 ans, et retrouve une SSP médiane à 26 mois chez les *del17p*⁹³. Un bénéfice majeur était observé avec l'Ibrutinib chez les patients avec une cytogénétique favorable (SSP médianes non atteinte à 7 ans pour les trisomies 12 et les *del13q*, et de 88 mois chez les patients sans anomalie cytogénétique).

En comparaison historique de ces études, il paraît bien difficile de discerner laquelle de ces molécules permet d'obtenir les meilleures réponses en cas de cytogénétique défavorable à la rechute. Il est clair que l'Ibrutinib bénéficie d'une rétrospective plus longue et donc de données plus fiables dans cette catégorie de patients. Une étude française de phase II (l'essai IDA53) est actuellement en cours afin d'évaluer l'association Ibrutinib – Daratumumab (un Ac anti-CD38) dans les LLC en rechute / réfractaires avec anomalies *TP53*.

La vignette #6 illustre le cas d'une patiente de 69 ans sans comorbidités (à la différence de la vignette #2) dont la rechute se présentait sans anomalie *TP53* sous une forme à la fois médullaire (thrombopénie et anémie) et à la fois tumorale avec des signes généraux. Une ICT a été prescrite par 18% des médecins avec la plus faible expertise. L'Ibrutinib a par ailleurs été largement majoritaire en comparaison au R-Venetoclax dans les groupes d'expertise intermédiaire et faible (66% et 61% contre 26% et 18% respectivement) alors que le R-Venetoclax a été majoritairement prescrit par les médecins les plus experts (67% contre 33% pour l'Ibrutinib). Concernant les justifications de prescription, la durée de traitement était encore majoritairement associée au R-Venetoclax (86%) alors que pour l'Ibrutinib, le profil de tolérance et la présentation clinique (39% et 47%) se sont partagés avec la logistique et l'habitude de prescription (38% et 41%).

Catégoriser les médecins répondants en différents groupes d'expertise a permis de mettre en évidence des variations de prescription entre ces trois groupes, variations qui sont

parfaitement illustrées dans cette dernière vignette. La principale différence réside dans la répartition entre les prescriptions d'Ibrutinib et de R-Venetoclax : Les médecins avec un degré d'expertise élevé ont choisi l'association R-Venetoclax dans 52% des cas, pour 43% d'Ibrutinib. Dans les 2 autres catégories d'expertise, le R-Venetoclax n'a été choisi que dans 28% et 27% des cas alors que l'Ibrutinib l'a été dans 62% et 60%. Cette différence peut en partie être expliquée par l'introduction plus récente du Venetoclax, avec une habitude de prescription acquise plus rapidement par les praticiens les plus « experts » prenant en charge un nombre de patient LLC plus important. Les résultats de l'ACM permettent de confirmer cette tendance à une plus forte prescription d'Ibrutinib par les médecins les moins experts, à l'inverse du Venetoclax pour les médecins avec un niveau d'expertise plus élevé. Il est effectivement observé deux clusters distincts caractérisés, pour le premier, par des médecins ayant prescrit plus fréquemment que les autres de l'Ibrutinib, n'ayant jamais été investigateur d'essai clinique, pas inclus de patient dans un essai ni participé à un *board* médical sur la LLC dans les 12 mois et n'étant pas membre du groupe coordinateur FILO. Cela traduit une forte prescription d'Ibrutinib par les médecins ayant une plus faible expérience dans la LLC. Le second cluster représente quant à lui des médecins pouvant être catégorisés comme ayant une plus grande expérience dans la LLC, puisqu'ils avaient pour la plupart répondu « oui » à ces 4 questions. Il apparaissait dans l'ACM, comme dans la répartition des groupes d'expertise, que les médecins avec la plus grande expérience dans la LLC étaient plus âgés que les autres.

Les caractéristiques des médecins du groupe d'expertise élevée sont conformes à celles attendues d'un groupe d'expert : des médecins spécialisés en hématologie, avec une expérience d'au moins 10 ans supérieure par rapports aux autres groupes, une plus forte proportion d'universitaires ainsi qu'une plus forte proportion à travailler en CHU ou CLCC. Cette répartition semble donc fiable et adaptée aux comparaisons des 3 groupes d'expertise. L'Ibrutinib et le R-Venetoclax ont été globalement prescrits à une fréquence similaire dans ce groupe d'expertise élevé (42% vs. 53%), ce qui reflète bien la vraie problématique de vie réelle soulevée par ces 6 vignettes. Cela témoigne de l'absence de consensus actuel pour ces

patients à la balance bénéfices-risques partagée entre ces 2 traitements et de la nécessité de choisir le traitement au cas par cas en prenant en compte de nombreux paramètres comme les attentes du patients, son mode de vie ou encore l'expertise du prescripteur.

Les possibilités de traitements des patients avec une LLC en rechute ou réfractaire à l'ICT ne seront bientôt plus limitées à la dichotomie « Ibrutinib ou R-Venetoclax ». Tout d'abord, la possibilité d'une combinaison entre Ibrutinib et Venetoclax semble émerger, alliant les effets anti-prolifératifs de l'un et pro-apoptotiques de l'autre, avec des essais encourageants. L'étude CLARITY évalue l'association Ibrutinib – Venetoclax pour une durée de 12 à 24 mois (en fonction de la MRD) chez 54 patients (dont 20% de *del17p*) et retrouvait après 12 mois de traitement combiné des taux de réponse à 89%, dont 51% de réponses complètes, et des taux de MRD négative à 10^{-4} de 53% dans le sang et 36% dans la moelle¹⁵⁵. Le taux d'EI est cependant non négligeable avec 99 EI de grade 3-4. D'autres études évaluent l'association Ibrutinib – Venetoclax, notamment en première ligne thérapeutique avec les essais CAPTIVATE et ECOG-ACRIN, et devraient apporter d'autres réponses sur la toxicité de cette combinaison et son efficacité. Dans les LLC non *del17p* en première ligne, l'ICT risque potentiellement de céder sa place à un schéma thérapeutique plus complexe, comme en témoignent les excellents résultats de l'étude CLL-07-GAI qui retrouve chez ces patients en 1^{ère} ligne, une MRD indétectable dans le sang à 10^{-4} à plus de 85% à 3 ans d'un traitement associant G – Ibrutinib – Fludarabine – Endoxan¹⁵⁶. Enfin, les nouvelles thérapies ciblées prometteuses risquent de bientôt concurrencer l'Ibrutinib et le R-Venetoclax en première rechute. C'est le cas principalement des nouveaux inhibiteurs du BCR avec l'Acalabrutinib, qui est le plus avancé dans l'obtention d'une AMM, mais également le Zanubrutinib, un autre inhibiteur de BTK, et de nouveaux inhibiteurs de Pi3K tels que l'Umbralisib. Les premiers résultats de l'étude ALPINE, phase III comparant l'Ibrutinib au Zanubrutinib, devraient être disponibles en 2021. L'Acalabrutinib est également comparé frontalement à l'Ibrutinib dans un essai de phase III chez des patients avec LLC R/R et *del17p* et/ou *del11q*, dont les résultats devraient être publiés en 2021.

Comment dans les autres hémopathies lymphoïdes B, les *chimeric antigen receptor* (CAR) T-cells sont également évaluées dans la LLC avec toutefois des résultats plus mitigés que les lymphomes B diffus à grandes cellules ou la leucémie aigüe lymphoblastique. Cette moindre efficacité s'explique par l'immunodéficience acquise par la LLC responsable à la fois d'une altération du potentiel cytotoxique des lymphocytes T effecteurs, mais également un défaut d'expansion des lymphocytes T *helpers* CD4+ qui sont nécessaire à la réponse et à son maintien dans le temps^{157,158}. C'est en association avec l'Ibrutinib que les bénéfices les plus satisfaisants ont été obtenus : Chez 19 patients (dont 17 avec une *del17p*, et 5 lignes de traitement antérieur en médiane), le taux de réponse globale à 4 semaine après réinjection était de 83% avec 61% de MRD indétectable dans la moelle. A 1 an, la survie globale était de 86% et la SSP de 59%. Les différentes études retrouvent une tolérance globalement similaire aux autres indications de CAR T-cells avec un risque de SRC variant de 50 à 100% tous grades confondus, environ un tiers de neurotoxicité et une mortalité non liée à la rechute <5%¹⁵⁹. Les CAR T-cells sont donc une piste thérapeutique intéressante qui continue d'être étudiée dans de nombreux essais et qui obtiendra probablement une place dans les stratégies thérapeutiques à venir.

Parmi les autres avancées de la thérapie génique figurent les anticorps bispécifiques (Acbs), anticorps dont les domaines variables de chaque bras vont reconnaître une cible différente : l'un des domaines variables va reconnaître une cellule effectrice (le lymphocyte T, via la reconnaissance du CD3) et l'autre la cellule tumorale. Va se créer une synapse permettant le recrutement et l'activation des cellules effectrices. Le Blinatumomab, Acbs reconnaissant la cellule tumorale via le CD19 possède une AMM dans les LAL-B en rechute et est actuellement évalué dans l'étude BLINART du groupe FILO pour les syndromes de Richter. De nombreux autres Acbs sont à l'étude, différant de par la cible qu'ils reconnaissent : ROR1 et le CD200, très fortement exprimés par les cellules de LLC, semblent les cibles les plus appropriées parmi les différents essais précliniques et précoces réalisés

CONCLUSION

Cette étude démontre une vraie diversité de prescriptions parmi les praticiens, avec des justifications très différentes d'un médecin à l'autre. L'Ibrutinib est la molécule privilégiée dans la plupart des cas, bien que le Venetoclax soit plus fréquemment prescrit par les médecins avec l'expertise la plus élevée dans la LLC. Le choix entre inhibiteurs du BCR et anti-Bcl2 est une question d'actualité qui risque de perdurer pendant encore plusieurs années au vu des progrès thérapeutiques concernant les nouveaux inhibiteurs de BTK, des excellents résultats des combinaisons de traitements et de l'inclusion prochaine des nouveaux traitements dans nos algorithmes thérapeutiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. SPF. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Hémopathies malignes : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. /import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-hemopathies-malignes-etude-a-pa.
2. Miranda-Filho, A. *et al.* Epidemiological patterns of leukaemia in 184 countries: a population-based study. *Lancet Haematol* **5**, e14–e24 (2018).
3. Weide, R. *et al.* Survival improvement of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) in routine care 1995–2017. *Leukemia & Lymphoma* **61**, 557–566 (2020).
4. Yosifov, D. Y., Wolf, C., Stilgenbauer, S. & Mertens, D. From Biology to Therapy: The CLL Success Story. *HemaSphere* **3**, e175 (2019).
5. González-Gascón-Y-Marín, I. *et al.* Prognosis Assessment of Early-Stage Chronic Lymphocytic Leukemia: Are We Ready to Predict Clinical Evolution Without a Crystal Ball? *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* (2020) doi:10.1016/j.clml.2020.03.003.
6. Nagasawa, T. Microenvironmental niches in the bone marrow required for B-cell development. *Nat Rev Immunol* **6**, 107–116 (2006).
7. Lefranc, M.-P. *et al.* IMGT, the international ImMunoGeneTics database. *Nucleic Acids Research* **27**, 209–212 (1999).
8. Packard, T. A. & Cambier, J. C. B lymphocyte antigen receptor signaling: initiation, amplification, and regulation. *F1000Prime Rep* **5**, (2013).
9. Khan, W. N. B Cell Receptor and BAFF Receptor Signaling Regulation of B Cell Homeostasis. *The Journal of Immunology* **183**, 3561–3567 (2009).
10. Chavez, J., Sahakian, E. & Pinilla-Ibarz, J. Ibrutinib: An evidence-based review of its potential in the treatment of advanced chronic lymphocytic leukemia. *Core evidence* **8**, 37–45 (2013).
11. Mohamed, A. J. *et al.* Bruton's tyrosine kinase (Btk): function, regulation, and transformation with special emphasis on the PH domain. *Immunological Reviews* **228**, 58–73 (2009).
12. Thieblemont, C. Ibrutinib : applications cliniques et perspectives de développement dans les hémopathies malignes B. *Bull Cancer* 2015; 102: S85–S90.

13. Tsujimoto, Y. Role of Bcl-2 family proteins in apoptosis: apoptosomes or mitochondria? *Genes to Cells* **3**, 697–707 (1998).
14. Fabbri, G. & Dalla-Favera, R. The molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Cancer* **16**, 145–162 (2016).
15. Kikushige, Y. *et al.* Self-Renewing Hematopoietic Stem Cell Is the Primary Target in Pathogenesis of Human Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancer Cell* **20**, 246–259 (2011).
16. Seifert, M. *et al.* Cellular origin and pathophysiology of chronic lymphocytic leukemia. *J. Exp. Med.* **209**, 2183–2198 (2012).
17. Zenz, T., Mertens, D., Küppers, R., Döhner, H. & Stilgenbauer, S. From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Cancer* **10**, 37–50 (2010).
18. Contri, A. *et al.* Chronic lymphocytic leukemia B cells contain anomalous Lyn tyrosine kinase, a putative contribution to defective apoptosis. *J Clin Invest* **115**, 369–378 (2005).
19. Buchner, M. *et al.* Spleen Tyrosine Kinase Is Overexpressed and Represents a Potential Therapeutic Target in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancer Res* **69**, 5424–5432 (2009).
20. Liu, Y., Wang, Y., Yang, J., Bi, Y. & Wang, H. ZAP-70 in chronic lymphocytic leukemia: A meta-analysis. *Clin. Chim. Acta* **483**, 82–88 (2018).
21. Crespo, M. *et al.* ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* **348**, 1764–1775 (2003).
22. Pepper, C. *et al.* CD38 + chronic lymphocytic leukaemia cells co-express high levels of ZAP-70 and are functionally distinct from their CD38 – counter-parts. *Leukemia* **20**, 743–744 (2006).
23. Messmer, B. T. *et al.* In vivo measurements document the dynamic cellular kinetics of chronic lymphocytic leukemia B cells. *J. Clin. Invest.* **115**, 755–764 (2005).
24. Herishanu, Y. *et al.* The lymph node microenvironment promotes B-cell receptor signaling, NF-kappaB activation, and tumor proliferation in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* **117**, 563–574 (2011).
25. Calin, G. A. *et al.* Frequent deletions and down-regulation of micro- RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **99**, 15524–15529 (2002).

26. Nguyen-Khac, F., Borie, C., Callet-Bauchu, E., Eclache, V. & Struski, S. Cytogenetics in the management of chronic lymphocytic leukemia: an update by the Groupe francophone de cytogénétique hématologique (GFCH). *Annales de biologie clinique* **74**, 561–567 (2016).
27. Nowell, P. C. The clonal evolution of tumor cell populations. *Science* **194**, 23–28 (1976).
28. Landau, D. A. *et al.* Evolution and impact of subclonal mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Cell* **152**, 714–726 (2013).
29. Landau, D. A., Carter, S. L., Getz, G. & Wu, C. J. Clonal evolution in hematological malignancies and therapeutic implications. *Leukemia* **28**, 34–43 (2014).
30. Stilgenbauer, S. *et al.* Clonal evolution in chronic lymphocytic leukemia: acquisition of high-risk genomic aberrations associated with unmutated VH, resistance to therapy, and short survival. *Haematologica* **92**, 1242–1245 (2007).
31. López, C. *et al.* Clonal evolution in chronic lymphocytic leukemia: Analysis of correlations with IGHV mutational status, NOTCH1 mutations and clinical significance. *Genes, Chromosomes and Cancer* **52**, 920–927 (2013).
32. Koczkodaj, D., Popek-Marciniak, S., Zmorzyński, S., Wąsik-Szczepanek, E. & Filip, A. A. Examination of clonal evolution in chronic lymphocytic leukemia. *Med. Oncol.* **36**, 79 (2019).
33. Landau, D. A. *et al.* Mutations driving CLL and their evolution in progression and relapse. *Nature* **526**, 525–530 (2015).
34. Nadeu, F. *et al.* Clinical impact of the subclonal architecture and mutational complexity in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* **32**, 645–653 (2018).
35. Rossi, D. *et al.* Clinical impact of small TP53 mutated subclones in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* **123**, 2139–2147 (2014).
36. Malcikova, J. *et al.* Detailed analysis of therapy-driven clonal evolution of TP53 mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* **29**, 877–885 (2015).
37. Amin, N. A. *et al.* A Quantitative Analysis of Subclonal and Clonal Gene Mutations Pre- and Post-therapy in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Cancer Res* **22**, 4525–4535 (2016).

38. Hallek, M. *et al.* Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* **376**, 1164–1174 (2010).
39. Maddocks, K. J. *et al.* Etiology of Ibrutinib Discontinuation and Outcomes in Chronic Lymphocytic Leukemia Patients. *JAMA Oncol* **1**, 80–87 (2015).
40. Jain, P. *et al.* Outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia after discontinuing ibrutinib. *Blood* **125**, 2062–2067 (2015).
41. Ahn, I. E. *et al.* Clonal evolution leading to ibrutinib resistance in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* **129**, 1469–1479 (2017).
42. Kadri, S. *et al.* Clonal evolution underlying leukemia progression and Richter transformation in patients with ibrutinib-relapsed CLL. *Blood Adv* **1**, 715–727 (2017).
43. Furman, R. R. *et al.* Ibrutinib Resistance in Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine* **370**, 2352–2354 (2014).
44. Mertens, D. & Stilgenbauer, S. Ibrutinib-resistant CLL: unwanted and unwonted! *Blood* **129**, 1407–1409 (2017).
45. Burger, J. A. *et al.* Clonal evolution in patients with chronic lymphocytic leukaemia developing resistance to BTK inhibition. *Nat Commun* **7**, (2016).
46. Alpar, D. *et al.* Dissection of Clonal Evolution By Temporal Mutation Profiling in Chronic Lymphocytic Leukemia Patients Treated with Ibrutinib. *Blood* **130**, 1457–1457 (2017).
47. Tausch, E. *et al.* Venetoclax resistance and acquired BCL2 mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* **104**, e434–e437 (2019).
48. Weiss, J., Peifer, M., Herling, C. D., Frenzel, L. P. & Hallek, M. Acquisition of the recurrent Gly101Val mutation in BCL2 confers resistance to venetoclax in patients with progressive chronic lymphocytic leukemia (Comment to Tausch et al.). *Haematologica* **104**, e540 (2019).
49. Blombery, P. *et al.* Acquisition of the Recurrent Gly101Val Mutation in BCL2 Confers Resistance to Venetoclax in Patients with Progressive Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancer Discov* **9**, 342–353 (2019).

50. Herling, C. D. *et al.* Clonal dynamics towards the development of venetoclax resistance in chronic lymphocytic leukemia. *Nat Commun* **9**, (2018).
51. Thangavadivel, S. & Byrd, J. C. Gly101Val BCL2 Mutation: One Step Closer to Understanding Venetoclax Resistance in CLL. *Cancer Discov* **9**, 320–322 (2019).
52. Blombery, P. *et al.* Detection of Multiple Recurrent Novel BCL2 Mutations Co-Occurring with BCL2 Gly101Val in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia on Long Term Venetoclax. *Blood* **134**, 171–171 (2019).
53. Chyla, B. J. *et al.* Identification of Recurrent Genomic Alterations in the Apoptotic Machinery in CLL Patients Treated with Venetoclax Monotherapy. *Blood* **134**, 172–172 (2019).
54. Blombery, P. *et al.* Multiple BCL2 mutations cooccurring with Gly101Val emerge in chronic lymphocytic leukemia progression on venetoclax. *Blood* **135**, 773–777 (2020).
55. Shanafelt, T. D. *et al.* Karyotype evolution on fluorescent in situ hybridization analysis is associated with short survival in patients with chronic lymphocytic leukemia and is related to CD49d expression. *J. Clin. Oncol.* **26**, e5-6 (2008).
56. Itchaki, G. & Brown, J. R. Experience with ibrutinib for first-line use in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Ther Adv Hematol* **9**, 3–19 (2018).
57. Yeh, P. *et al.* Circulating tumour DNA reflects treatment response and clonal evolution in chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Commun* **8**, (2017).
58. Else, M., Wade, R., Oscier, D. & Catovsky, D. The long-term outcome of patients in the LRF CLL4 trial: the effect of salvage treatment and biological markers in those surviving 10 years. *Br. J. Haematol.* **172**, 228–237 (2016).
59. Catovsky, D. *et al.* Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* **370**, 230–239 (2007).
60. Flinn, I. W. *et al.* Phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide compared with fludarabine for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: US Intergroup Trial E2997. *J. Clin. Oncol.* **25**, 793–798 (2007).

61. Eichhorst, B. F. *et al.* Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* **107**, 885–891 (2006).
62. Michallet, A.-S. *et al.* Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: primary analysis of the randomized, open-label MABLE study. *Haematologica* **103**, 698–706 (2018).
63. Knauf, W. U. *et al.* Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* **27**, 4378–4384 (2009).
64. Cartron, G., Watier, H., Golay, J. & Solal-Celigny, P. From the bench to the bedside: ways to improve rituximab efficacy. *Blood* **104**, 2635–2642 (2004).
65. Cerny, T., Borisch, B., Introna, M., Johnson, P. & Rose, A. L. Mechanism of action of rituximab. *Anticancer Drugs* **13 Suppl 2**, S3-10 (2002).
66. Weiner, G. J. Rituximab: mechanism of action. *Semin Hematol* **47**, 115–123 (2010).
67. Jaglowski, S. M., Alinari, L., Lapalombella, R., Muthusamy, N. & Byrd, J. C. The clinical application of monoclonal antibodies in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* **116**, 3705–3714 (2010).
68. Fischer, K. *et al.* Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood* **127**, 208–215 (2016).
69. Byrd, J. C. *et al.* Addition of rituximab to fludarabine may prolong progression-free survival and overall survival in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: an updated retrospective comparative analysis of CALGB 9712 and CALGB 9011. *Blood* **105**, 49–53 (2005).
70. Keating, M. J. *et al.* Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* **23**, 4079–4088 (2005).
71. Wierda, W. *et al.* Chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* **23**, 4070–4078 (2005).

72. Schulz, H. *et al.* Phase 2 study of a combined immunochemotherapy using rituximab and fludarabine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* **100**, 3115–3120 (2002).
73. Robak, T. *et al.* Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* **28**, 1756–1765 (2010).
74. Paul, F. & Cartron, G. Infusion-related reactions to rituximab: frequency, mechanisms and predictors. *Expert Rev Clin Immunol* **15**, 383–389 (2019).
75. Yeo, W. *et al.* Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J. Clin. Oncol.* **27**, 605–611 (2009).
76. Lanini, S. *et al.* Risk of infection in patients with lymphoma receiving rituximab: systematic review and meta-analysis. *BMC Med* **9**, 36 (2011).
77. Nissen, J. C. *et al.* The risk of infections in hematologic patients treated with rituximab is not influenced by cumulative rituximab dosage - a single center experience. *BMC Infectious Diseases* **14**, 364 (2014).
78. García-Suárez, J. *et al.* Changes in the natural history of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIV-negative lymphoproliferative disorders: impact of novel therapies. *Am. J. Hematol.* **80**, 271–281 (2005).
79. Goldberg, S. L. *et al.* Unusual viral infections (progressive multifocal leukoencephalopathy and cytomegalovirus disease) after high-dose chemotherapy with autologous blood stem cell rescue and peritransplantation rituximab. *Blood* **99**, 1486–1488 (2002).
80. Ivanov, A. *et al.* Monoclonal antibodies directed to CD20 and HLA-DR can elicit homotypic adhesion followed by lysosome-mediated cell death in human lymphoma and leukemia cells. *J. Clin. Invest.* **119**, 2143–2159 (2009).
81. Mössner, E. *et al.* Increasing the efficacy of CD20 antibody therapy through the engineering of a new type II anti-CD20 antibody with enhanced direct and immune effector cell-mediated B-cell cytotoxicity. *Blood* **115**, 4393–4402 (2010).

82. Goede, V. *et al.* Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N. Engl. J. Med.* **370**, 1101–1110 (2014).
83. Kaur, V. & Swami, A. Ibrutinib in CLL: a focus on adverse events, resistance, and novel approaches beyond ibrutinib. *Ann. Hematol.* **96**, 1175–1184 (2017).
84. Thieblemont, C. Ibrutinib : applications cliniques et perspectives de développement dans les hémopathies malignes B. [/data/revues/00074551/v102i6sS1/S0007455115312224/](#) (2015).
85. Burger, J. A. Targeting the microenvironment in chronic lymphocytic leukemia is changing the therapeutic landscape. *Curr Opin Oncol* **24**, 643–649 (2012).
86. Herman, S. E. M. *et al.* Ibrutinib Inhibits Both B-Cell Receptor and Toll-like Receptor Signaling in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood* **126**, 313–313 (2015).
87. Ponader, S. *et al.* The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 thwarts chronic lymphocytic leukemia cell survival and tissue homing in vitro and in vivo. *Blood* **119**, 1182–1189 (2012).
88. Dubovsky, J. A. *et al.* Ibrutinib is an irreversible molecular inhibitor of ITK driving a Th1-selective pressure in T lymphocytes. *Blood* **122**, 2539–2549 (2013).
89. Kondo, K. *et al.* Ibrutinib modulates the immunosuppressive CLL microenvironment through STAT3-mediated suppression of regulatory B cell function and inhibition of the PD-1/PD-L1 pathway. *Leukemia* **32**, 960–970 (2018).
90. Levade, M. *et al.* Ibrutinib treatment affects collagen and von Willebrand factor-dependent platelet functions. *Blood* **124**, 3991–3995 (2014).
91. McMullen, J. R. *et al.* Ibrutinib increases the risk of atrial fibrillation, potentially through inhibition of cardiac PI3K-Akt signaling. *Blood* **124**, 3829–3830 (2014).
92. Munir, T. *et al.* Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am. J. Hematol.* **94**, 1353–1363 (2019).
93. Byrd, J. C. *et al.* Ibrutinib Treatment for First-Line and Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Final Analysis of the Pivotal Phase Ib/II PCYC-1102 Study. *Clin Cancer Res* (2020) doi:10.1158/1078-0432.CCR-19-2856.

94. Burger, J. A. *et al.* Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia* **34**, 787–798 (2020).
95. Woyach, J. A. *et al.* Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N. Engl. J. Med.* **379**, 2517–2528 (2018).
96. Shanafelt, T. D. *et al.* Ibrutinib–Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine* **381**, 432–443 (2019).
97. Ghez, D. *et al.* Early-onset invasive aspergillosis and other fungal infections in patients treated with ibrutinib. *Blood* **131**, 1955–1959 (2018).
98. O’Brien, S. M. *et al.* Outcomes with ibrutinib by line of therapy and post-ibrutinib discontinuation in patients with chronic lymphocytic leukemia: Phase 3 analysis. *Am. J. Hematol.* **94**, 554–562 (2019).
99. Hampel, P. J. *et al.* Rapid disease progression following discontinuation of ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia treated in routine clinical practice. *Leuk. Lymphoma* **60**, 2712–2719 (2019).
100. Parikh, S. A. *et al.* The impact of dose modification and temporary interruption of ibrutinib on outcomes of chronic lymphocytic leukemia patients in routine clinical practice. *Cancer Med* **9**, 3390–3399 (2020).
101. Golay, J., Ubiali, G. & Introna, M. The specific Bruton tyrosine kinase inhibitor acalabrutinib (ACP-196) shows favorable in vitro activity against chronic lymphocytic leukemia B cells with CD20 antibodies. *Haematologica* **102**, e400–e403 (2017).
102. Ghia, P. *et al.* Acalabrutinib vs Rituximab Plus Idelalisib (IdR) or Bendamustine (BR) by Investigator Choice in Relapsed/Refractory (RR) Chronic Lymphocytic Leukemia: Phase 3 ASCEND Study. in vol. 37 86–87 (2019).
103. Sharman, J. P. *et al.* Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet* **395**, 1278–1291 (2020).

104. Owen, C., Berinstein, N. L., Christofides, A. & Sehn, L. H. Review of Bruton tyrosine kinase inhibitors for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Curr Oncol* **26**, e233–e240 (2019).
105. Hoellenriegel, J. *et al.* The phosphoinositide 3'-kinase delta inhibitor, CAL-101, inhibits B-cell receptor signaling and chemokine networks in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* **118**, 3603–3612 (2011).
106. Lannutti, B. J. *et al.* CAL-101, a p110delta selective phosphatidylinositol-3-kinase inhibitor for the treatment of B-cell malignancies, inhibits PI3K signaling and cellular viability. *Blood* **117**, 591–594 (2011).
107. Vanhaesebroeck, B., Guillermet-Guibert, J., Graupera, M. & Bilanges, B. The emerging mechanisms of isoform-specific PI3K signalling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* **11**, 329–341 (2010).
108. Furman, R. R. *et al.* Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* **370**, 997–1007 (2014).
109. Coutré, S. E. *et al.* Management of adverse events associated with idelalisib treatment: expert panel opinion. *Leuk Lymphoma* **56**, 2779–2786 (2015).
110. Souers, A. J. *et al.* ABT-199, a potent and selective BCL-2 inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. *Nat. Med.* **19**, 202–208 (2013).
111. Del Gaizo Moore, V. *et al.* Chronic lymphocytic leukemia requires BCL2 to sequester prodeath BIM, explaining sensitivity to BCL2 antagonist ABT-737. *J Clin Invest* **117**, 112–121 (2007).
112. Anderson, M. A. *et al.* The BCL2 selective inhibitor venetoclax induces rapid onset apoptosis of CLL cells in patients via a TP53-independent mechanism. *Blood* **127**, 3215–3224 (2016).
113. Vogler, M., Dinsdale, D., Dyer, M. J. S. & Cohen, G. M. ABT-199 selectively inhibits BCL2 but not BCL2L1 and efficiently induces apoptosis of chronic lymphocytic leukaemic cells but not platelets. *Br. J. Haematol.* **163**, 139–142 (2013).
114. Konopleva, M. *et al.* Efficacy and Biological Correlates of Response in a Phase II Study of Venetoclax Monotherapy in Patients with Acute Myelogenous Leukemia. *Cancer Discov* **6**, 1106–1117 (2016).

115. Seymour, J. F. *et al.* Four-Year Analysis of Murano Study Confirms Sustained Benefit of Time-Limited Venetoclax-Rituximab (VenR) in Relapsed/Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Blood* **134**, 355–355 (2019).
116. Kater, A. P. *et al.* Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study. *J. Clin. Oncol.* **37**, 269–277 (2019).
117. Seymour, J. F. *et al.* Venetoclax–Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* **378**, 1107–1120 (2018).
118. Al-Sawaf, O. *et al.* High efficacy of venetoclax plus obinutuzumab in patients with complex karyotype and chronic lymphocytic leukemia. *Blood* **135**, 866–870 (2020).
119. Roberts, A. W. *et al.* Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* **374**, 311–322 (2016).
120. Strati, P., Jain, N. & O’Brien, S. Chronic Lymphocytic Leukemia: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin. Proc.* **93**, 651–664 (2018).
121. Iovino, L. & Shadman, M. Novel Therapies in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Rapidly Changing Landscape. *Curr Treat Options Oncol* **21**, 24 (2020).
122. Hallek, M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *American Journal of Hematology* **94**, 1266–1287 (2019).
123. Eichhorst, B. *et al.* Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* **26**, v78–v84 (2015).
124. Buske, C. *et al.* ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: general perspectives and recommendations for the clinical management of the elderly patient with malignant lymphoma. *Ann. Oncol.* **29**, 544–562 (2018).
125. Moreno, C. *et al.* Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* **20**, 43–56 (2019).

126. Kharfan-Dabaja, M. A., Chavez, J. C., Khorfan, K. A. & Pinilla-Ibarz, J. Clinical and therapeutic implications of the mutational status of IgVH in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* **113**, 897–906 (2008).
127. Mato, A. R. *et al.* Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: results from a multicenter study of 683 patients. *Ann. Oncol.* **28**, 1050–1056 (2017).
128. Fraser, G. A. M. *et al.* Final 5-year findings from the phase 3 HELIOS study of ibrutinib plus bendamustine and rituximab in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Leukemia & Lymphoma* **0**, 1–10 (2020).
129. Tam, C. S. *et al.* Long-term results of first salvage treatment in CLL patients treated initially with FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab). *Blood* **124**, 3059–3064 (2014).
130. Lentz, R., Feinglass, J., Ma, S. & Akhter, N. Risk factors for the development of atrial fibrillation on ibrutinib treatment. *Leukemia & Lymphoma* **0**, 1–7 (2019).
131. Reda, G. *et al.* Predictors of atrial fibrillation in ibrutinib-treated CLL patients: a prospective study. *J Hematol Oncol* **11**, (2018).
132. Wiczer, T. E. *et al.* Cumulative incidence, risk factors, and management of atrial fibrillation in patients receiving ibrutinib. **1**, 10 (2017).
133. Woyach, J. *et al.* Resistance to Acalabrutinib in CLL Is Mediated Primarily By BTK Mutations. *Blood* **134**, 504–504 (2019).
134. Jones, J. A. *et al.* Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* **19**, 65–75 (2018).
135. Eyre, T. A. *et al.* Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed chronic lymphocytic leukaemia in the post-BCR inhibitor setting: a UK wide analysis. (2019) doi:10.1111/bjh.15802.
136. Lin, V. S. *et al.* BTK inhibitor therapy is effective in patients with CLL resistant to venetoclax. *Blood* (2020) doi:10.1182/blood.2020004782.
137. Fürstenau, M., Hallek, M. & Eichhorst, B. Sequential and combination treatments with novel agents in chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* **104**, 2144–2154 (2019).

138. Sorrow, M. L. *et al.* Five-year follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *J. Clin. Oncol.* **26**, 4912–4920 (2008).
139. Schetelig, J. *et al.* Evidence of a graft-versus-leukemia effect in chronic lymphocytic leukemia after reduced-intensity conditioning and allogeneic stem-cell transplantation: the Cooperative German Transplant Study Group. *J. Clin. Oncol.* **21**, 2747–2753 (2003).
140. Gauthier, J. *et al.* [Allogeneic haematopoietic cell transplantation for indolent lymphomas: Guidelines from the Francophone Society Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)]. *Bull Cancer* **104**, S121–S130 (2017).
141. Peabody, J. W. *et al.* Measuring the Quality of Physician Practice by Using Clinical Vignettes: A Prospective Validation Study. *Ann Intern Med* **141**, 771 (2004).
142. Peabody, J. W., Luck, J., Glassman, P., Dresselhaus, T. R. & Lee, M. Comparison of Vignettes, Standardized Patients, and Chart Abstraction: A Prospective Validation Study of 3 Methods for Measuring Quality. *JAMA* **283**, 1715–1722 (2000).
143. Camps, S. M., Chevret, S. & Lévy, V. How to use clinical vignettes in hematology—A pilot survey in the context of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia Research* **33**, 1328–1334 (2009).
144. Koedoot, C. G. *et al.* Palliative chemotherapy or watchful waiting? A vignettes study among oncologists. *J. Clin. Oncol.* **20**, 3658–3664 (2002).
145. Zarakas, M. A., Desai, J. V., Chamilos, G. & Lionakis, M. S. Fungal Infections with Ibrutinib and Other Small-Molecule Kinase Inhibitors. *Curr Fungal Infect Rep* **13**, 86–98 (2019).
146. Varughese, T. *et al.* Serious Infections in Patients Receiving Ibrutinib for Treatment of Lymphoid Cancer. *Clin. Infect. Dis.* **67**, 687–692 (2018).
147. U.S. Food and Drug Administration. Highlights of Prescribing Information: Venclexta; 2018. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/208573s009lbl.pdf.
148. Mato, A. R. *et al.* Real-world outcomes and management strategies for venetoclax-treated chronic lymphocytic leukemia patients in the United States. *Haematologica* **103**, 1511–1517 (2018).

149. Davids, M. S. *et al.* Comprehensive Safety Analysis of Venetoclax Monotherapy for Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Cancer Res* **24**, 4371–4379 (2018).
150. Eyre, T. A. *et al.* The efficacy and safety of venetoclax therapy in elderly patients with relapsed, refractory chronic lymphocytic leukaemia. *British Journal of Haematology* **188**, 918–923 (2020).
151. Michallet, A.-S., Rossignol, J., Cazin, B. & Ysebaert, L. Rituximab-cyclophosphamide-dexamethasone combination in management of autoimmune cytopenias associated with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk. Lymphoma* **52**, 1401–1403 (2011).
152. Quinquenel, A. *et al.* Bendamustine and rituximab combination in the management of chronic lymphocytic leukemia-associated autoimmune hemolytic anemia: a multicentric retrospective study of the French CLL intergroup (GCFLLC/MW and GOELAMS). *Am. J. Hematol.* **90**, 204–207 (2015).
153. Quinquenel, A. *et al.* Ibrutinib and idelalisib in the management of CLL-associated autoimmune cytopenias: a study from the FILO group. *American Journal of Hematology* **94**, E183–E185 (2019).
154. O’Brien, S. *et al.* Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicentre study. *The Lancet Oncology* **17**, 1409–1418 (2016).
155. Hillmen, P. *et al.* Ibrutinib Plus Venetoclax in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: The CLARITY Study. *Journal of Clinical Oncology* (2019) doi:10.1200/JCO.19.00894.
156. D’après la communication d’Anne-Sophie Michallet (abs. S160) ‘A time-limited treatment with ibrutinib along with a reduced number of immunochemotherapy courses leads to profound and long-lasting responses in previously untreated cll patients’. 25ème congrès de l’EHA. European Hematology Association.
157. Hoffmann, J.-M. *et al.* Differences in Expansion Potential of Naive Chimeric Antigen Receptor T Cells from Healthy Donors and Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia Patients. *Front Immunol* **8**, 1956 (2017).

158. Riches, J. C. *et al.* T cells from CLL patients exhibit features of T-cell exhaustion but retain capacity for cytokine production. *Blood* **121**, 1612–1621 (2013).
159. Lemal, R. & Tournilhac, O. State-of-the-art for CAR T-cell therapy for chronic lymphocytic leukemia in 2019. *J Immunother Cancer* **7**, 202 (2019).
160. Mahadevan, D. *et al.* Phase I study of samalizumab in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: blockade of the immune checkpoint CD200. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* **7**, 227 (2019).
161. Gohil, S. H. *et al.* Ibrutinib enhances the efficacy of ROR1 bispecific T cell engager mediated cytotoxicity in chronic lymphocytic leukaemia. *Br. J. Haematol.* **186**, 380–382 (2019).

Figure 16. Choix du traitement et justifications associées à l'Ibrutinib et au R-Venetoclax dans la vignette #1 (139 réponses totales).

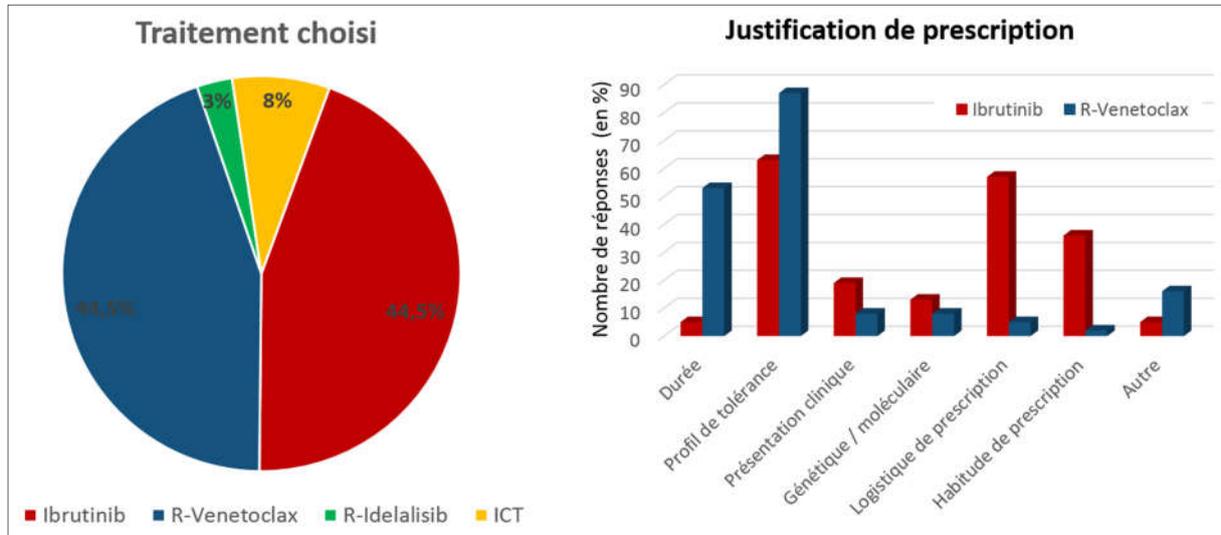


Figure 17. Choix du traitement et justifications associées à l'Ibrutinib et au R-Venetoclax dans la vignette #2 (137 réponses totales).

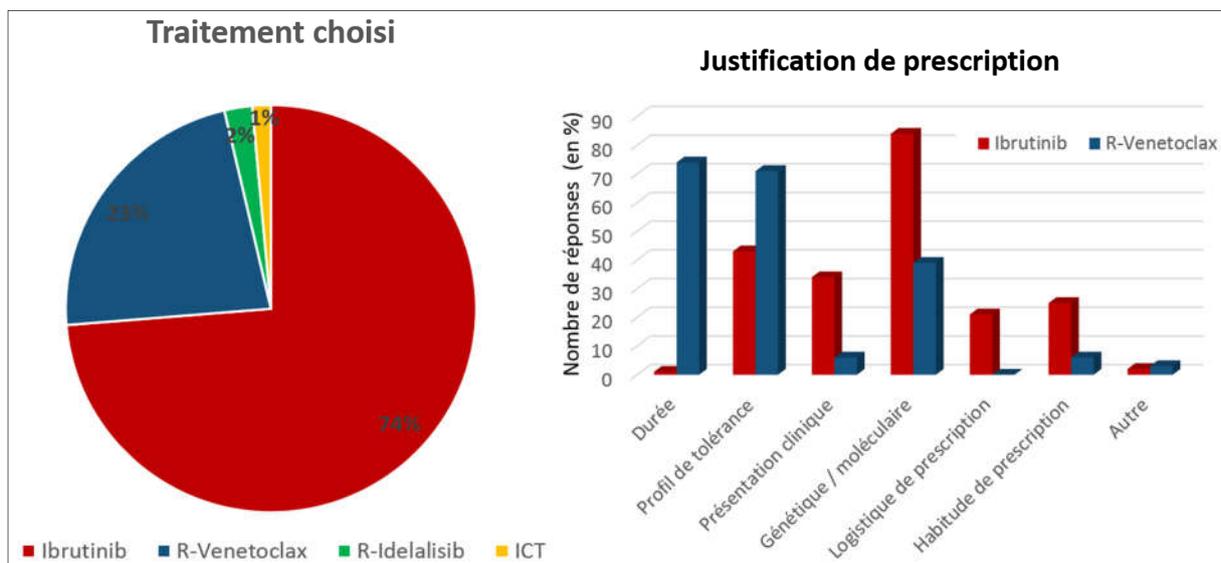


Figure 18. Choix du traitement et justifications associées à l'Ibrutinib et au R-Venetoclax dans la vignette #3 (132 réponses totales).

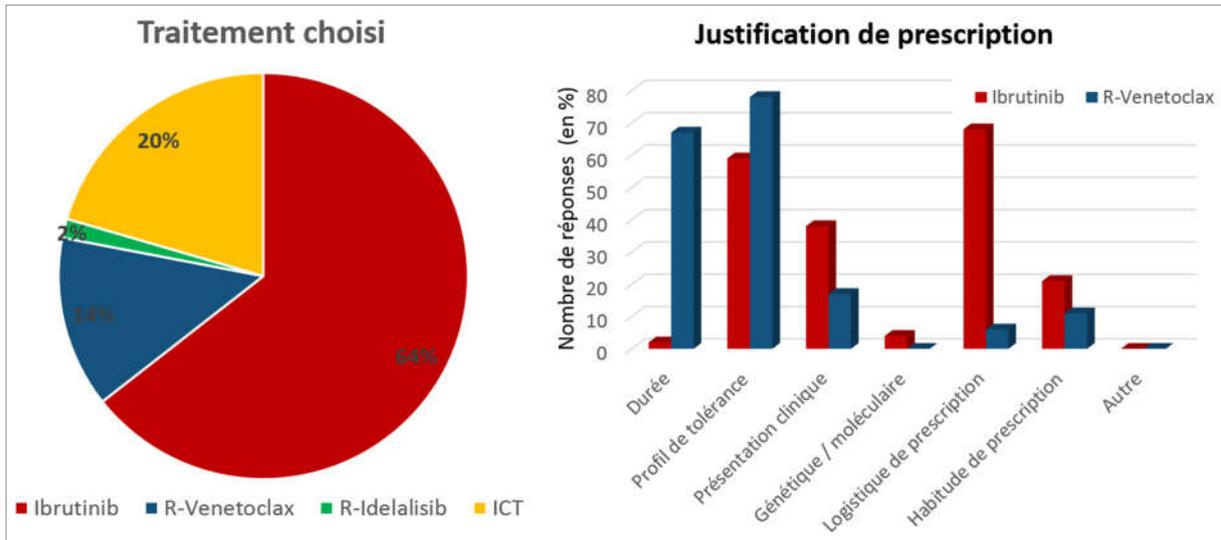


Figure 19. Choix du traitement et justifications associées à l'Ibrutinib et au R-Venetoclax dans la vignette #4 (131 réponses totales).

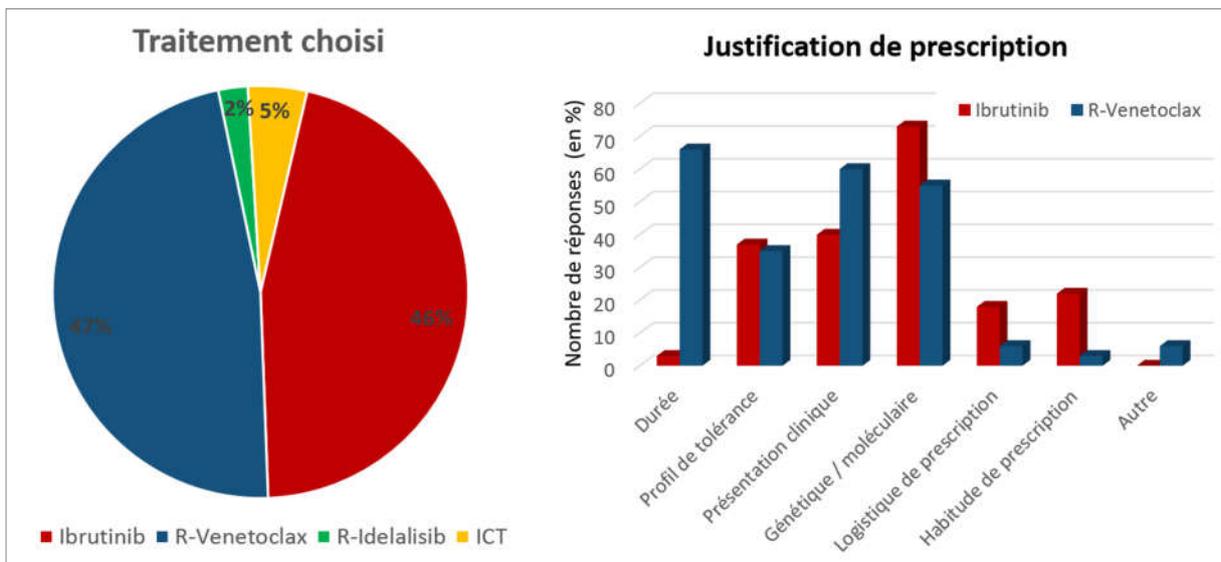


Figure 20. Choix du traitement et justifications associées à l'Ibrutinib et au R-Venetoclax dans la vignette #5 (128 réponses totales).

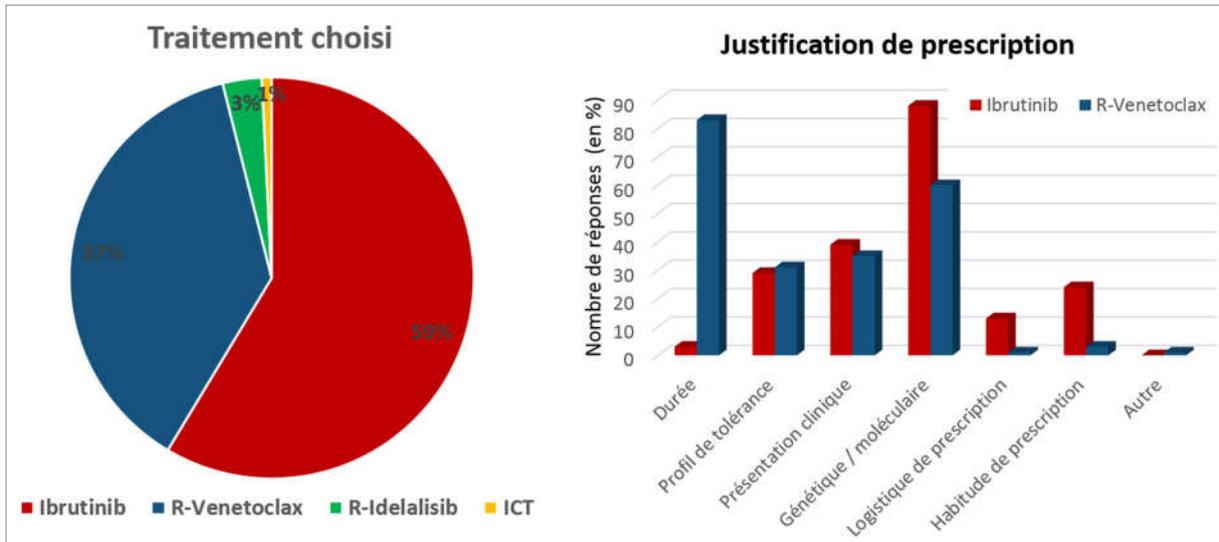


Figure 21. Choix du traitement et justifications associées à l'Ibrutinib et au R-Venetoclax dans la vignette #6 (128 réponses totales).

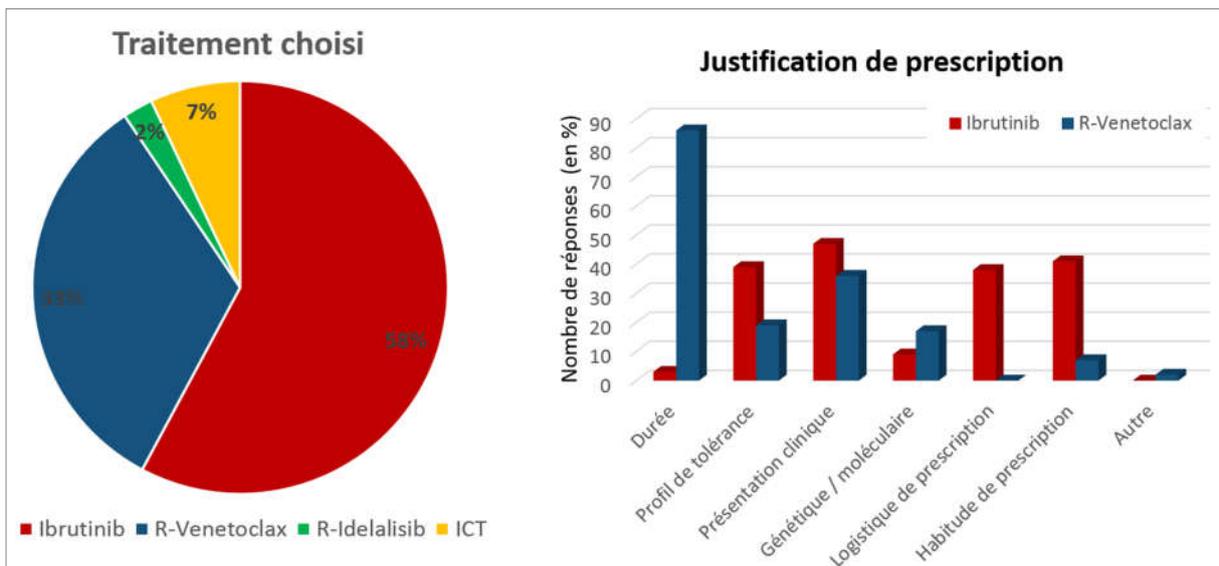


Figure 22. Choix du traitement et justifications associées à l'Ibrutinib et au R-Venetoclax dans les vignettes avec cytogénétique défavorable (#2, #4, #5. 396 réponses totales).

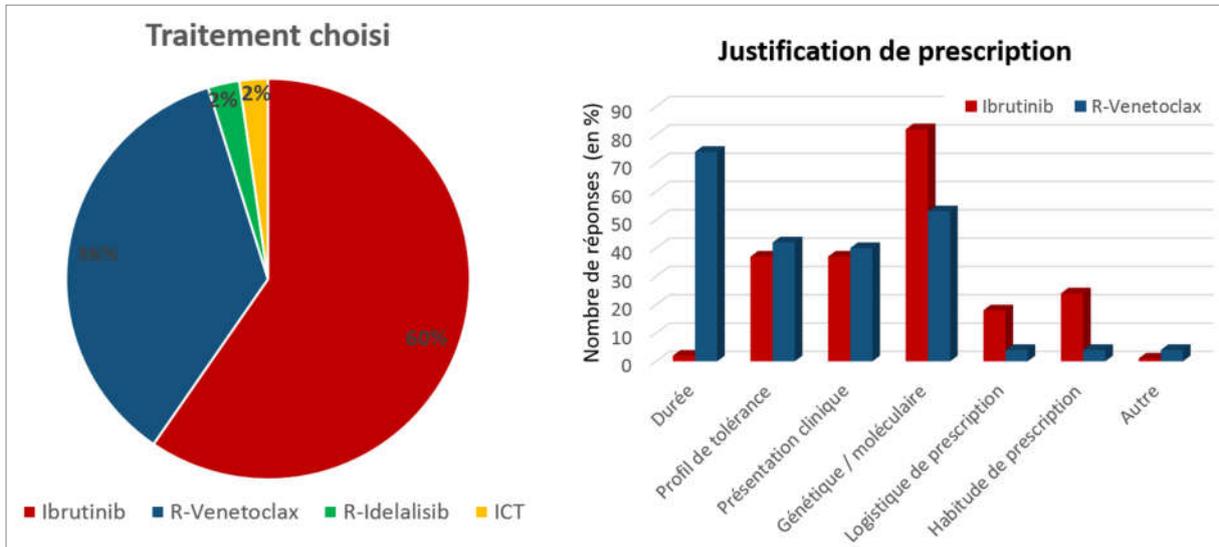


Figure 23. Choix du traitement et justifications associées à l'Ibrutinib et au R-Venetoclax dans les vignettes avec cytogénétique favorable (#1, #3, #6. 399 réponses totales).

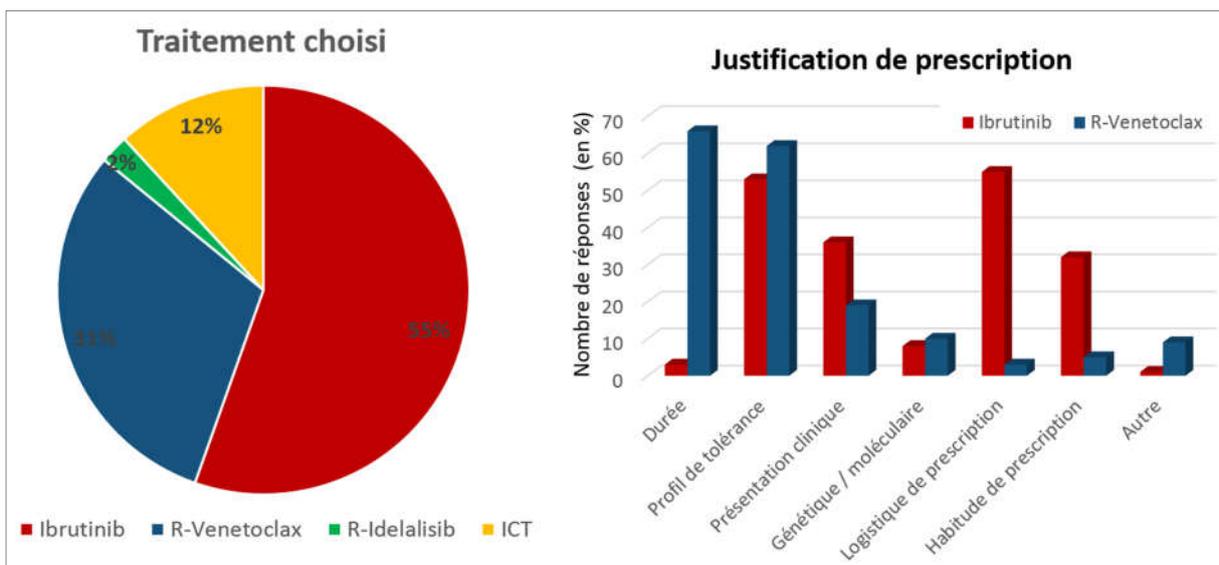


Figure 24. Choix du traitement selon le groupe d'expertise dans les vignettes #1 (139 réponses) et #2 (137 réponses)

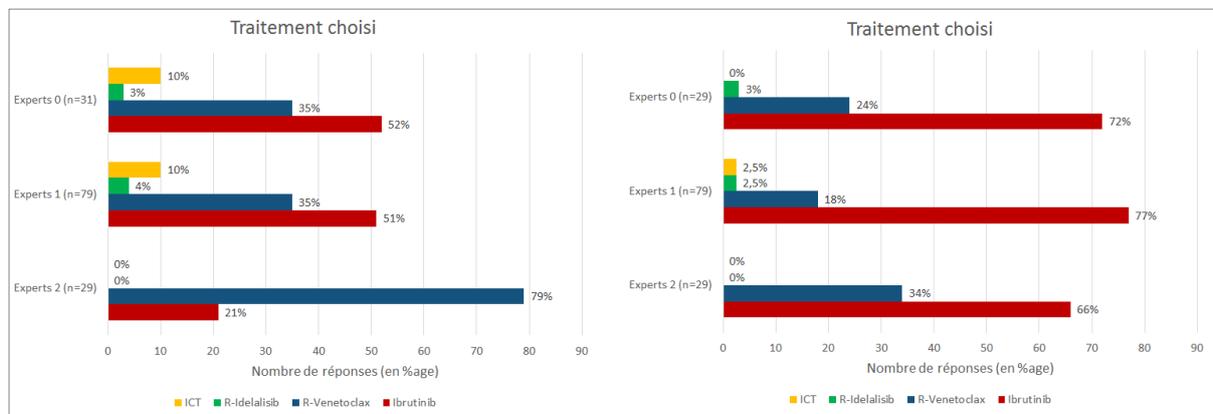


Figure 25. Choix du traitement selon le groupe d'expertise dans les vignettes #3 (132 réponses) et #4 (131 réponses)

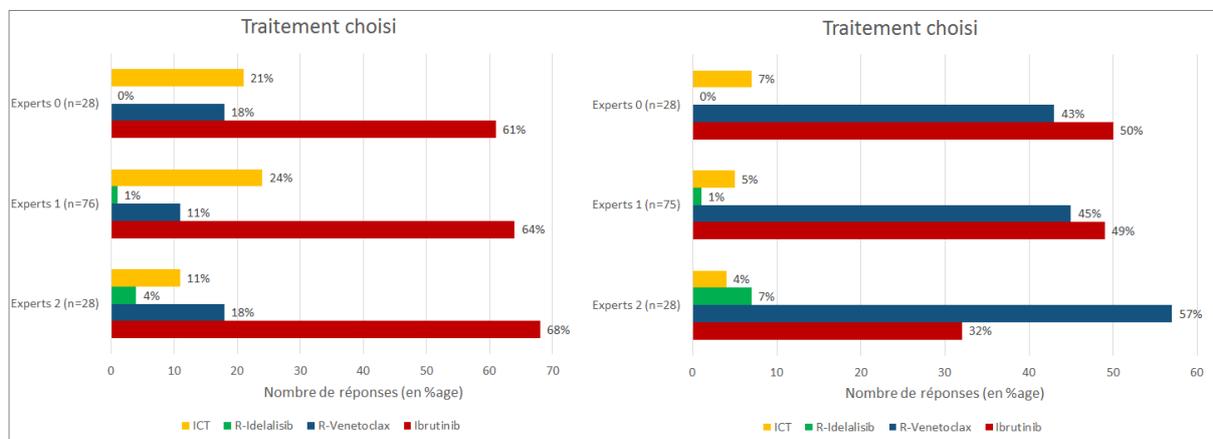
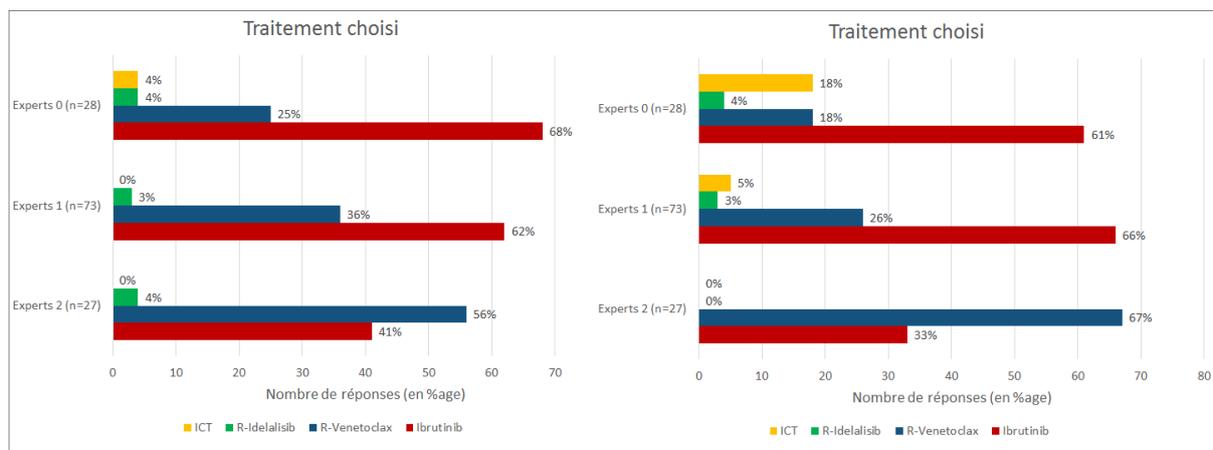


Figure 26. Choix du traitement selon le groupe d'expertise dans les vignettes #5 (128 réponses) et #6 (128 réponses)



RESUME

Introduction : La stratégie de traitement des leucémies lymphoïdes chroniques (LLC) en première rechute après immunochimiothérapie (ICT) repose actuellement sur l'Ibrutinib ou l'association Rituximab (R)– Venetoclax.

Méthodes : L'objectif était d'évaluer les pratiques nationales françaises dans cette situation en recueillant, via un questionnaire composé de 6 vignettes de patients dans cette situation, le choix du traitement et les justifications associées à ce choix. Le questionnaire permettait de recueillir les caractéristiques des médecins répondants, et leur degré d'expertise dans la LLC a été estimé en fonction de ces caractéristiques.

Résultats : Cent trente-neuf médecins ont répondu au questionnaire avec, sur les 6 vignettes, un total de 795 réponses analysables. L'Ibrutinib a été la molécule la plus fréquemment choisie, dans 58% des cas, contre 33% pour le R-Venetoclax. Les justifications principalement associées à l'Ibrutinib étaient les caractéristiques cytogénétiques (46%), le profil de tolérance du patient (45%), la présentation clinique de la maladie (36%), la logistique de prescription (36%) et l'habitude de prescription (28%). Les principales justifications du R-Venetoclax étaient la durée de traitement (70%), le profil de tolérance (51%), la cytogénétique (33%) et la présentation clinique de la maladie (30%). Une ICT a été prescrite dans 7% des cas. Les médecins avec expertise élevée prescrivaient plus fréquemment du R-Venetoclax (52%) que ceux avec expertise intermédiaire (28%) ou faible (27%). L'analyse des correspondances multiples retrouvait un cluster de médecins ayant prescrit plus fréquemment du R-Venetoclax, ayant participé à un *board* sur la LLC et inclus des patients dans un essai clinique récemment, ayant été investigateur d'essai clinique LLC et étant membres du FILO.

Conclusion : L'Ibrutinib est la molécule privilégiée dans la plupart des cas, mais le R-Venetoclax a été d'avantage prescrit par les médecins avec l'expertise la plus élevée dans la LLC.

Evaluation of French clinical practices in chronic lymphocytic leukemia (CLL) in first relapse after immunochemotherapy.

Introduction: Actual strategy for treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL) in first relapse after immunochemotherapy (ICT) is based on Ibrutinib or the combination Rituximab (R) – Venetoclax.

Methods: We aimed to evaluate French national practices in this situation with on-line questionnaire consisting of 6 vignettes of patients in this situation. The treatment choice and the associated justifications were collected, also characteristics of answering physicians allowing to estimate 3 levels of expertise.

Results: We collected answers from 139 physicians, with a total of 795 answers. Ibrutinib was the most frequently prescribed treatment, in 58% of cases versus 33% for R-Venetoclax. The mainly associated justifications to Ibrutinib were cytogenetic characteristics (46%), patient's tolerance profile (45%), clinical presentation of the disease (36%), prescription logistics (36%) and prescribing habits (28%). The mainly associated justifications to R-Venetoclax were duration of treatment (70%), tolerance profile (51%), cytogenetic characteristics (33%), clinical presentation of the disease (30%). ICT was prescribed in 7% of cases. Physicians with a high expertise level prescribed more frequently R-Venetoclax (52%) than those with intermediary (28%) or low expertise level (27%). Multiple correspondence analysis found a cluster of physicians who essentially prescribed R-Venetoclax, had participated in a CLL board and included patients in a clinical trial recently, had been a CLL clinical trial investigator and were members of coordinating group FILO.

Conclusion: Ibrutinib was the preferred treatment in most cases, but R- Venetoclax was the main prescription for physicians with the higher expertise level.

Mots-clés : Leucémie lymphoïde chronique, évaluation de pratiques, thérapies ciblées, Ibrutinib, Venetoclax

Discipline : Hématologie clinique

Unité de rattachement : Service d'hématologie clinique et de thérapie cellulaire, hôpital Haut Lévêque, CHU de Bordeaux.