



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

THÈSE

pour le DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
présentée et soutenue publiquement le vendredi 5 juillet 2019 par

Mlle Estelle FLEURIOT

Aspirant Pharmacien à l'École de Santé des Armées de Bron

Née le 11 mars 1996

à Toulouse (31)

APPORT DE LA THÉRAPIE CIBLÉE PAR IBRUTINIB DANS LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DE LA LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE : RÉSULTATS EN 2019 ET PERSPECTIVES.

JURY

Mme Christine VINCIGUERRA, Professeure des Universités – Praticien Hospitalier

Mme Brigitte DURAND, Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Mme Barbara BUONO-FOUCHER, Docteur en Pharmacie – Praticien Hospitalier

M. Lauris GASTAUD, Docteur en Médecine – Praticien Hospitalier

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1

- | | |
|---|--------------------|
| • Président de l'Université | Frédéric FLEURY |
| • Présidence du Conseil Académique | Hamda BEN HADID |
| • Vice-Président du Conseil d'Administration | Didier REVEL |
| • Vice-Président de la Commission Recherche | Fabrice VALLEE |
| • Vice-Président de la Formation et de la Vie Universitaire | Philippe CHEVALIER |

COMPOSANTES DE L'UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1

SANTÉ

- | | |
|---|------------------------------------|
| • UFR de Médecine Lyon Est | Directeur : Gilles RODE |
| • UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux | Directrice : Carole BURILLON |
| • Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques | Directrice : Christine VINCIGUERRA |
| • UFR d'Odontologie | Directrice : Dominique SEUX |
| • Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation (ISTR) | Directeur : Xavier PERROT |
| • Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine | Directrice : Anne-Marie SCHOTT |

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

- | | |
|--|----------------------------------|
| • Faculté des Sciences et Technologies | Directeur : M. Fabien DE MARCHI |
| • UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS) | Directeur : M. Yannick VANPOULLE |
| • Polytech Lyon | Directeur : M. Emmanuel PERRIN |
| • I.U.T. LYON 1 | Directeur : M. Christophe VITON |
| • Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA) | Directeur : M. Nicolas LEBOISNE |
| • ESPE | Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE |
| • Observatoire des Sciences de l'Univers | Directrice : Mme Isabelle DANIEL |

LISTE DES DÉPARTEMENTS PÉDAGOGIQUES

DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALÉNIQUE

- **CHIMIE ANALYTIQUE, GÉNÉRALE, PHYSIQUE ET MINÉRALE**
Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Madame Anne DENUZIERE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU – HDR)
Madame Christelle MACHON (MCU – PH)
Monsieur Waël ZEINYEH (MCU)
- **PHARMACIE GALÉNIQUE – COSMÉTOLOGIE**
Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
Madame Françoise FALSON (Pr)
Monsieur Fabrice PIROT (PU – PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU – HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Madame Giovanna LOLLO (MCU)
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)
Monsieur Damien SALMON (MCU – PH)
- **BIOPHYSIQUE**
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU – PH – HDR)
Madame Sophie LANCELOT (MCU – PH)
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (Pr)
Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTÉ PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTÉ**
Madame Valérie SIRANYAN (MCU – HDR)
Madame Sarah PERIE-FREY (ATER)
- **ÉCONOMIE DE LA SANTÉ**
Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU – HDR)
Madame Carole SIANI (MCU – HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)
- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**
Monsieur Pascal BADOR (MCU – HDR)
- **INGENIERIE APPLIQUÉE À LA SANTÉ ET DISPOSITIFS MEDICAUX**
Monsieur Xavier ARMOIRY (PU – PH)
Madame Claire GAILLARD (MCU)
Madame Delphine HOEGY (AHU)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITÉ**
Madame Alexandra CLAYER-MONTEBAULT (MCU)
Monsieur Vincent GROS (MCU – enseignant contractuel en temps partiel)
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU – PH)
Madame Pascale PREYNAT (MCU – enseignant contractuel en temps partiel)
- **MATHÉMATIQUES – STATISTIQUES**
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU – PH – HDR)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU – HDR)

DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE SCIENCES DU MÉDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**
Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU – HDR)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU – HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU – HDR)
- **CHIMIE THÉRAPEUTIQUE**
Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)
Monsieur Thierry LOMBERGET (Pr)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU – HDR)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINÉTIQUE ET ÉVALUATION DU MÉDICAMENT**
Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)
Madame Catherine RIOUFOL (PU – PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU – PH)
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU – PH)
Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)
Madame Florence RANCHON (MCU – PH)
Monsieur Teddy NOVAIS (AHU)
Monsieur Florian VAUTRIN (ATER)

DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**
Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)
Madame Léa PAYEN (PU – PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)

- **PHYSIOLOGIE**
Monsieur Christian BARRES (Pr)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU – HDR)
- **PHARMACOLOGIE**
Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU – PH)
Monsieur Michel TOD (PU – PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU – PH)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU – HDR)
- **COMMUNICATION**
Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)
- **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL**
Monsieur Olivier CATALA (Pr – enseignant contractuel temps partiel)
Madame Anne INIGO PILLET (MCU – enseignant contractuel temps partiel)

DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMÉDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**
Monsieur Guillaume MONNERET (PU – PH)
Monsieur Sébastien VIEL (MCU – PH)
Madame Morgane GOSSEZ (AHU)
- **HÉMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**
Madame Christine VINCIGUERRA (PU – PH)
Madame Brigitte DURAND (MCU – PH)
Madame Sarah HUET (MCU - PH)
Monsieur Yohann JOURDY (MCU – PH)
- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUÉE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**
Monsieur Frédéric LAURENT (PU – PH)
Madame Florence MORFIN (PU – PH)
Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (Pr)
Monsieur Didier BLAHA (MCU – HDR)
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU – PH)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU – PH)
Madame Emilie FROBERT (MCU – PH)
Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)
- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MÉDICALE**
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU – HDR)
Madame Camille LOURS (AHU)

DÉPARTEMENT PÉDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMÉDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLÉCULAIRE – BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (Pr)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (Pr)
Monsieur Alain PUISIEUX (PU – PH)
Madame Emilie BLOND (MCU – PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU – PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU – PH – HDR)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
Monsieur Hubert LINCET (MCU – HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Anthony FOURIER (AHU)
Monsieur Alexandre JANIN (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU – HDR)

INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEMBault (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU – enseignant contractuel temps partiel)
Madame Valérie VOIRON (MCU – enseignant contractuel temps partiel)

Pr : Professeur
PU – PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
MCU : Maître de Conférences des Universités
MCU – PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier
HDR : Habilitation à Diriger des Recherches
AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

ECOLE DE SANTÉ DES ARMÉES

A Monsieur le Médecin Général Inspecteur Hervé FOEHRENBACH

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce
Officier de la Légion d'Honneur
Officier de l'Ordre National du Mérite
Chevalier des Palmes académiques
Directeur de l'Ecole de Santé des Armées
Commandant les Écoles Militaires de Santé de Lyon-Bron

A Monsieur le Médecin Chef des services hors classe Marc BUSIN

Chevalier de l'Ordre National de la Légion d'Honneur
Chevalier de l'Ordre National du Mérite
Commandant la formation administrative
des Écoles Militaires de Santé de Lyon-Bron

A Monsieur le Médecin en Chef Rémy MICHEL

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce, MD, MPH
Chevalier de l'Ordre National du Mérite
Chevalier des Palmes Académiques
Récompensé pour travaux scientifiques et techniques – échelon argent
Adjoint au Général commandant les Ecoles Militaires de Santé de Lyon-Bron,
en charge de la coordination des formations

A Monsieur le Médecin en Chef Olivier COSTE

Praticien certifié, MD, PhD
Récompensé pour travaux scientifiques et techniques – échelon bronze
Chef du département de la formation des praticiens de l'Ecole de Santé des Armées

A Madame le Médecin en Chef Sonia MARESCA

Chevalier de l'Ordre National du Mérite
Médaille d'honneur du Service de Santé des Armées – échelon bronze
Chef du Département des formations militaires
des Ecoles Militaires de Santé de Lyon-Bron

REMERCIEMENTS

*A notre Présidente du Jury,
Madame le Professeure Christine VINCIGUERRA*

Ce fut un privilège de recevoir votre enseignement à la faculté.
Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury.
Veuillez trouver ici l'expression de nos plus sincères remerciements
et de notre profond respect.

*A notre Directeur de thèse et membre du Jury,
Madame le Docteur Brigitte DURAND*

Vous m'avez fait l'honneur de me proposer ce travail passionnant.
Vous m'avez patiemment guidée et conseillée tout au long de sa réalisation.
Vos enseignements précieux ainsi que vos conseils m'accompagneront
au-delà de ce travail.
Je souhaite vous exprimer mon profond respect et toute ma reconnaissance.

Aux membres du Jury

***A notre juge,
Madame le Pharmacien en Chef Barbara BUONO-FOUCHER,***

Vous avez accepté de juger ce travail et de nous faire partager vos connaissances
ainsi que votre expertise.

Vous nous faites l'honneur d'être membre du jury.

Veillez recevoir l'expression de nos sincères remerciements.

***A notre juge,
Monsieur le Docteur Lauris GASTAUD,***

Vous nous faites l'honneur d'apporter vos compétences à la critique de ce travail.

Votre présence parmi les membres du jury nous honore.

Soyez assuré de notre considération.

A toute ma famille,

A mes **parents**, merci pour votre soutien, pour l'éducation que vous m'avez donnée et surtout pour avoir toujours cru en moi,

A mes **sœurs** et à **Maxime**, qui me donnent le sourire quand je rentre sur Toulouse, merci pour votre humour, chacun à votre manière et chacun dans votre univers vous m'avez apporté votre soutien.

A mes **grands-parents**, toujours présents et accueillants quand je suis de passage,

A **Huguette et Gérard**,

A **Corinne, Alain, Michel, Jacqueline et Jean-Claude**,

A **Dominique et Bernard**,

A **Sophie, Benjamin et Louïse**,

A **Hélène**,

A **Pierre**.

A **Sandrine et Christophe**, merci de m'avoir choisi pour être la marraine de votre petite perle **Emma**.

A **Arthur**, pour ta présence forte et réconfortante quelle que soit la situation et pour tout ce que tu me donnes, avec tout mon amour je te remercie du fond du cœur. A ta famille, merci pour votre gentillesse et pour les précieux conseils que vous savez me donner.

A mes amis,

A **Anaïs, Lucie et Marie**, mes copines de toujours, pour tous ces moments passés avec vous malgré la distance... ne changez rien, je sais que ce n'est que le début d'une trèèèè longue amitié.

A **Christine et Quiline**, merci pour votre joie de vivre et pour votre accueil toujours aussi chaleureux.

A **Mapi** merci pour le temps que tu as passé à corriger et à relire ma thèse et **P'tit Lou** merci pour ces instructions que tu me donnes, elles sont dignes d'un Prof !

Mais aussi, merci à tous les **Artéros, Pascale et Bruno, Jean-Phi et Fabienne, Christophe et Lili, Alain et Nathalie et à tous vos enfants**... Les moments passés avec vous resteront...

A **Marie et Héloïse**, pas besoin d'en dire plus, vous savez déjà tout depuis le temps... restez comme vous êtes !

A **Marion**, merci pour le réconfort que tu as su me donner, tu as la chance de savoir ce que tu veux, alors profite-en et fonce. J'espère passer de nombreux moments avec toi.

A **Claire**, tu es au top, garde cette pêche et ce petit côté recalc qui fait toute ta personnalité.

A **Julie**, merci pour tous ces moments et surtout pour ton aide quotidienne, tu es une amie en or, toujours là quand il faut.

A **Constance**, paillettes et licornes for ever.

A **Nolwenn**, pour ta sagesse et ton dévouement.

A **Laure**, merci pour tes petits repas à l'école, je penserai bien à toi depuis Paris.

A **Maca**, toutes nos discussions autour d'un Spritz resteront, en espérant qu'il y en aura bien d'autres.

A **LA meilleure des familles**, en commençant par ma marraine *Ariane* qui m'a aidée jusqu'au bout, merci pour ta joie de vivre et toutes tes petites attentions.

Aux plus anciens de la famille que j'ai pu croiser, *Melissa, PH, Claire, Eloi, Alex, Mac, Arthur* et *Myriam* qui ont toujours été présents quand j'en avais besoin. Mais aussi à ma bizuthe, *Oriane*, je suis fière d'être ta marraine, bon courage pour la suite, le plus dur arrive ! Un grand merci aux plus jeunes, *Edouard, Louis, Antoine* et *Louis-Xavier, François-Xavier*, sans oublier *Cali* et *Marine* : merci pour tous ces moments passés en repas famille, à vous de faire vivre cette famille maintenant.

A tous les potards de l'école, continuez de faire vivre ce magnifique secteur.

A mes **camarades de 5AHU**,

- *Rosalie B.*, gardes ta spontanéité et ton côté décalé c'est ce qu'on adore chez toi.
- *Rosalie C.*, merci pour ta rigueur, gardes ta détermination.
- *Alexou*, merci pour ta joie de vivre et ton enthousiasme, gardes ton esprit recalcé et ta pugnacité.
- *Gimb*, tu ne parles pas beaucoup mais tu partages le meilleur, merci.
- *Erwan*, mon co-biz et binôme de TP merci de m'avoir supportée pendant ces années !

A toute la **promotion MGG**, je vous remercie pour ces cinq années à la boîte et vous souhaite bon courage pour les quelques formalités qui vous attendent.

A toute l'équipe de la pharmacie à usage intérieur de l'hôpital d'instruction des armées de Desgenettes, merci pour cette année.

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de cette thèse et à mes relecteurs tout particulièrement.

A tous les lecteurs qui trouveront leur intérêt dans ce travail.

« Si nous avons adopté la pharmacie, restons-lui fidèles, ne rougissons pas de son nom, forçons même par des talents et des vertus nos confrères médecins et chirurgiens, à abjurer pour toujours la vaine et méprisable dispute des préséances, à reconnaître que la première place appartient au plus habile, et qu'on doit traiter de subalternes que la sottise et l'ignorance. »

Antoine-Augustin PARMENTIER (1737-1813)

Apothicaire des armées du Roi

Table des matières

Table des matières	14
Table des illustrations	17
Liste des figures	17
Liste des tableaux	19
Liste des annexes	20
Liste des abréviations	21
Introduction	24
1 Rappels sur la leucémie lymphoïde chronique	25
1.1 Physiopathologie – Epidémiologie	25
1.1.1 Définitions et histoire naturelle	25
1.1.2 La leucémie lymphoïde chronique en quelques chiffres	25
1.1.3 Etiologie – Physiopathologie	26
1.2 Présentation clinique	27
1.3 Diagnostic positif	27
1.4 Diagnostic différentiel	30
1.5 Pronostic et évolution	31
1.5.1 Classification pronostique de Binet	31
1.5.2 Autres facteurs pronostiques	32
1.6 Complications	36
1.6.1 Complications infectieuses.....	36
1.6.2 Cytopénies auto-immunes	37
1.6.3 Transformation tumorale	37
1.7 Prise en charge thérapeutique classique	38
1.7.1 Historique des traitements médicamenteux	39
1.7.2 Patients éligibles à l’immunochimiothérapie	40
1.7.2.1 La fludarabine (FLUDARA®).....	40
1.7.2.2 Le cyclophosphamide (ENDOXAN®).....	41
	14

1.7.2.3	Le rituximab (MABTHERA®)	41
1.7.3	Traitement du patient en rechute/réfractaire	43
1.7.4	Patients inéligibles à l'immunochimiothérapie.....	43
1.8	Suivi du patient atteint de LLC	44
2	<i>Le lymphocyte B et ses voies de signalisation</i>	46
2.1	Le lymphocyte B normal	46
2.2	Le lymphocyte B tumoral de la LLC	50
2.3	Des voies de signalisation du lymphocyte B aux traitements ciblés	51
3	<i>L'ibrutinib : 1^{ère} thérapie ciblée de la LLC.....</i>	54
3.1	La molécule et son mécanisme d'action	54
3.2	Pharmacocinétique de l'ibrutinib	55
3.3	Indications – posologies	56
3.3.1	Leucémie lymphoïde chronique (LLC)	56
3.3.2	Lymphome à cellules du manteau (LCM)	56
3.3.3	Macroglobulinémie de Waldenström.....	56
3.4	Effets indésirables décrits	57
3.5	Avantages et inconvénients divers liés à la thérapie ciblée.....	59
3.6	Résultats des essais obtenus avec l'ibrutinib	60
3.6.1	Ibrutinib en 1 ^{ère} ligne de traitement versus ibrutinib en rechute/réfractaire (R/R)	63
3.6.1.1	Résultats après 3 ans de suivi.....	63
3.6.1.2	Résultats après 5 ans de suivi.....	64
3.6.1.3	Résultats après 7 ans de suivi.....	66
3.6.2	Ibrutinib et statut mutationnel du gène IgVH	67
3.6.3	Ibrutinib et délétion 17p.....	68
3.6.4	Ibrutinib et anticorps monoclonaux anti-CD20	70
3.6.4.1	Ibrutinib versus rituximab.....	70
3.6.4.2	Ibrutinib versus ofatumumab	71
3.6.5	Ibrutinib en association avec d'autres molécules.....	74
3.6.5.1	Ibrutinib + ofatumumab.....	74
3.6.5.2	Ibrutinib + bendamustine + rituximab versus placebo + bendamustine + rituximab.....	75
3.6.5.3	Ibrutinib + obinutuzumab versus chlorambucil + obinutuzumab.....	78
3.6.6	Ibrutinib versus diverses molécules	79
3.6.6.1	Ibrutinib versus immunochimiothérapie	79

3.6.6.2	Ibrutinib versus chlorambucil	80
3.6.7	Résistances à l'ibrutinib	81
4	<i>Perspectives</i>	84
4.1	Aspect médico-économique et impact	84
4.2	Développements en cours	85
4.2.1	Nouvelles associations thérapeutiques	85
4.2.2	Problématique des patients intolérants à l'ibrutinib	86
4.3	Place actuelle et à venir de l'ibrutinib dans l'arsenal thérapeutique	87
	<i>Conclusion</i>	90
	<i>Références bibliographiques</i>	94
	<i>Annexes</i>	101

Table des illustrations

Liste des figures

<i>Figure 1 : Aspect d'un frottis sanguin de patient atteint de LLC (3). (Coloration May-Grünwald-Giemsa; X50)</i>	<i>28</i>
<i>Figure 2 : Aires ganglionnaires.....</i>	<i>31</i>
<i>Figure 3 : Courbes de survie des patients atteints de LLC selon l'anomalie génétique au diagnostic (17).</i>	<i>35</i>
<i>Figure 4 : Historique des traitements utilisés dans la LLC.</i>	<i>39</i>
<i>Figure 5 : Molécule de phosphate de fludarabine (25).</i>	<i>40</i>
<i>Figure 6 : Molécule de cyclophosphamide (27).....</i>	<i>41</i>
<i>Figure 7 : Molécule de rituximab (anticorps monoclonal anti-CD20) (29).</i>	<i>42</i>
<i>Figure 8 : Structures comparées des récepteurs antigéniques des cellules B (BCR) et T (TCR).....</i>	<i>47</i>
<i>Figure 9 : Voies de signalisation du BCR (36).....</i>	<i>48</i>
<i>Figure 10 : Signalosome et différentes voies de signalisation intracellulaire (36).</i>	<i>49</i>
<i>Figure 11 : Structure de la protéine BTK et des autres membres de la famille des Tec kinases selon Pal Singh et al. (40).</i>	<i>52</i>
<i>Figure 12 : Molécules de signalisation interagissant avec la protéine BTK à l'origine des effets très pléiotropiques de la tyrosine kinase. Les flèches en pointillés représentent des voies de signalisation méconnues (41).</i>	<i>52</i>
<i>Figure 13 : Cibles de l'ibrutinib et de l'idélalisib dans la cascade de signalisation intracellulaire (signalosome) de la cellule B selon Cymbalista (39).....</i>	<i>53</i>
<i>Figure 14 : Molécule d'ibrutinib (42).</i>	<i>54</i>
<i>Figure 15 : Courbes de survie sans progression selon le nombre de lignes de traitement antérieures à l'administration d'ibrutinib (16).....</i>	<i>64</i>
<i>Figure 16 : Courbes de survie globale des patients selon le nombre de lignes de traitement antérieures à l'administration d'ibrutinib (16).....</i>	<i>65</i>
<i>Figure 17 : Courbes de survie sans progression des patients traités par l'ibrutinib en 1ère ligne (courbe du haut) et en R/R (courbe du bas) (64).....</i>	<i>66</i>

<i>Figure 18 : Courbes de survie sans progression des patients selon le profil muté ou non pour le gène IgVH (16).</i>	67
<i>Figure 19 : Courbes de survie globale selon le profil muté ou non pour le gène IgVH (16).</i>	67
<i>Figure 20 : Courbes de survie sans progression des patients en R/R sous ibrutinib, selon l'anomalie génétique présente (16).</i>	68
<i>Figure 21 : Courbes de survie globale des patients en R/R, traités par ibrutinib, selon l'anomalie génétique présente (16).</i>	68
<i>Figure 22 : Courbe de survie sans progression des patients atteints de LLC et porteurs de la délétion 17p sous ibrutinib (57).</i>	69
<i>Figure 23 : Courbe de survie globale des patients atteints de LLC et porteurs de la délétion 17p sous ibrutinib (57).</i>	69
<i>Figure 24 : Courbes de survie sans progression des patients traités par ibrutinib (courbe du haut) ou par rituximab (courbe du bas) (58).</i>	70
<i>Figure 25 : Courbes de survie globale des patients traités par ibrutinib (courbe du haut) ou par rituximab (courbe du bas) (58).</i>	71
<i>Figure 26 : Courbes de survie sans progression des patients traités par ibrutinib (courbe du haut) ou par ofatumumab (courbe du bas) (53).</i>	73
<i>Figure 27 : Courbes de survie globale des patients traités par ibrutinib (courbe du haut) ou par ofatumumab (courbe du bas) (53).</i>	73
<i>Figure 28 : Schémas d'administration de l'ibrutinib et de l'ofatumumab selon le groupe de patients (59).</i>	74
<i>Figure 29 : Courbes de survie sans progression selon le groupe de patients (59).</i>	75
<i>Figure 30 : Courbes de survie sans progression des patients traités par ibrutinib + BR (courbe du haut) versus placebo + BR (courbe du bas) (60).</i>	76
<i>Figure 31 : Courbes de survie globale des patients traités par ibrutinib + BR (courbe du haut) versus placebo + BR (courbe du bas) (60).</i>	77
<i>Figure 32 : Analyse de la MRD chez les patients ayant obtenu une rémission complète ou une rémission complète avec une récupération incomplète de la moelle osseuse (60).</i>	77
<i>Figure 33 : Courbes de survie sans progression des patients inclus dans l'étude iLLUMINATE (61).</i>	78

<i>Figure 34 : Courbes de survie sans progression des patients inclus dans l'étude comparant l'ibrutinib à l'immunochimiothérapie (62).</i>	79
<i>Figure 35 : Courbes de survie sans progression des patients traités par ibrutinib (courbe du haut) ou par chlorambucil (courbe du bas) (63).</i>	80
<i>Figure 36 : L'inhibition irréversible de la BTK par l'ibrutinib entraîne un effet persistant jusqu'à nouvelle synthèse de la protéine. En cas de mutation de la cystéine en position 481 de la BTK, l'ibrutinib ne peut plus se fixer de façon covalente (70).</i>	82
<i>Figure 37 : Mécanismes de résistance à l'ibrutinib et potentielles alternatives thérapeutiques (71).</i>	83
<i>Figure 38 : Courbe de survie sans progression des patients traités par acalabrutinib après intolérance à l'ibrutinib (73).</i>	87

Liste des tableaux

<i>Tableau 1 : Score immunologique de Matutes pour le diagnostic de LLC.</i>	29
<i>Tableau 2 : Classification de Binet.</i>	32
<i>Tableau 3 : Résumé des différents marqueurs avec leur pronostic.</i>	33
<i>Tableau 4 : Résumé des principales anomalies génétiques avec leur pronostic et la fréquence de survenue chez les patients atteints de LLC.</i>	35
<i>Tableau 5 : Principales études portant sur l'évaluation de l'efficacité de l'ibrutinib.</i>	62
<i>Tableau 6 : Principaux résultats obtenus chez les patients de l'étude RESONATE-2 d'après Beaudry et al. (67).</i>	81
<i>Tableau 7 : Avis de la CT de la Haute Autorité de Santé sur l'IMBRUVICA® en fonction des indications (75). SMR = Service Médical Rendu.</i>	89

Liste des annexes

<i>Annexe 1 : Caractéristiques des patients inclus dans l'étude comparant l'administration d'ibrutinib chez des patients naïfs de traitement ou en R/R (16)...</i>	<i>101</i>
<i>Annexe 2 : Caractéristiques des patients inclus dans l'étude RESONATE-17 (57).</i>	<i>102</i>
<i>Annexe 3 : Caractéristiques des patients inclus dans l'étude comparant l'ibrutinib et le rituximab (58).....</i>	<i>103</i>
<i>Annexe 4 : Caractéristiques des patients inclus dans l'étude RESONATE (53).</i>	<i>104</i>
<i>Annexe 5 : Caractéristiques des patients inclus dans l'étude sur l'association ibrutinib + ofatumumab (59).</i>	<i>105</i>
<i>Annexe 6 : Caractéristiques des patients inclus dans l'étude HELIOS (76).....</i>	<i>106</i>
<i>Annexe 7 : Caractéristiques des patients inclus dans l'étude iLLUMINATE (61)....</i>	<i>107</i>
<i>Annexe 8 : Caractéristiques des patients inclus dans l'étude comparant l'ibrutinib à l'immunochimiothérapie (62).</i>	<i>108</i>
<i>Annexe 9 : Caractéristiques des patients inclus dans l'étude RESONATE-2 (67)..</i>	<i>109</i>
<i>Annexe 10 : Caractéristiques des patients inclus dans l'étude testant l'efficacité de l'acalabrutinib chez les patients intolérants à l'ibrutinib (73).....</i>	<i>110</i>

Liste des abréviations

ADCC :	Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity
ADN :	Acide DésoxyriboNucléique
AHAI :	Anémie Hémolytique Auto-Immune
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
APRIL :	A Proliferation-Inducing Ligand
ATM :	Ataxie-Telangiectasia Mutated
BAFF :	B-cell Activating Factor
BCL-2 :	B-Cell Lymphoma 2
BCR :	B-Cell Receptor
BTK :	Bruton's Tyrosine Kinase
CAR-T cells :	Cellules T modifiées avec un récepteur chimérique de l'antigène
CD :	Cluster of Differentiation
CDC :	Complement-Dependent Cytotoxicity
CR :	Complete Remission
CSH :	Cellule Souche Hématopoïétique
CT :	Commission de la Transparence
CXCL12 :	C-X-C motif chemokine Ligand 12
CXCR4 :	C-X-C chemokine Receptor type 4
CYP3A4 :	Cytochrome P450 3A4
DAG :	DiAcylGlycérol
DOR :	Duration Of Response
EGFR :	Epidemial Growth Factor Receptor
EPS :	Électrophorèse des Protéines Sériques
ETP :	Education Thérapeutique du Patient
FA :	Fibrillation Auriculaire
Fab :	Fragment antigen-binding
Fc :	Fragment crytsallizable

FCR :	Fludarabine Cyclophosphamide Rituximab
FISH :	Fluorescence In Situ Hybridization
HAS :	Haute Autorité de Santé
Hb :	Hémoglobine
Ig :	Immunoglobuline
IP ₃ :	Inositol trisPhosphate
ITAM :	Immunorecepteur Tyrosine-based Activation Motif
ITK :	Interleukin-2-inducible T cell Kinase
IWCLL :	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
LCM :	Lymphome à Cellules du Manteau
LDH :	Lactate DésHydrogénase
LLC :	Leucémie Lymphoïde Chronique
MRD :	Minimal Residual Disease
NFAT :	Nuclear Factor of Activated T-cells
NF-κB :	Nuclear Factor-kappa B
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
ORR :	Overall Response Rate
OS :	Overall Survival
PFS :	Progression Free Survival
PI3Kδ :	<i>delta</i> isoform of Phosphoinositide-3 Kinase
PLCγ2 :	PhosphoLipase C <i>gamma</i> 2
PIP ₂ :	PhosPhatidylinositol-4,5-bisphosphate
RCP :	Résumé des Caractéristiques du Produit
RMH :	Royal Marsden Hospital
RTU :	Recommandation Temporaire d'Utilisation
SDF-1 :	Stroma cell-Derived Factor-1
SFH :	Société Française d'Hématologie
Syk :	Spleen tyrosine kinase
TDL :	Temps de Doublement des Lymphocytes
TLR :	Toll-Like Receptor
TN :	Treatment Naïve

TNF- α : Tumor Necrosis Factor-*alpha*
TP : Tumor Protein
ZAP-70 : Zeta-chain-Associated Protein of 70 kilodalton

Introduction

La Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) est l'une des hémopathies malignes pour lesquelles la prise en charge thérapeutique des patients connaît depuis ces dernières années un bouleversement important avec l'arrivée des thérapies ciblées orales dont l'ibrutinib, inhibiteur de la tyrosine de Bruton, est le chef de file.

Pour les patients atteints de LLC de pronostic défavorable (patients en rechute ou réfractaires au traitement de référence que constitue l'immunochimiothérapie à base de fludarabine), ces thérapies innovantes représentent de nos jours un réel espoir thérapeutique.

Il nous paraissait donc légitime, après quelques années de recul, de faire le point sur ces nouveaux traitements et plus particulièrement sur l'ibrutinib.

Après quelques rappels sur la pathologie et la prise en charge du patient atteint, nous évoquerons les aspects de la signalisation de la cellule B qui ont conduit au développement de l'ibrutinib, puis nous présenterons les résultats obtenus avec cette molécule récente et discuterons sa place au sein de l'arsenal thérapeutique dont dispose actuellement le clinicien face à la pathologie.

1 Rappels sur la leucémie lymphoïde chronique

1.1 Physiopathologie – Epidémiologie

1.1.1 Définitions et histoire naturelle de la maladie

La Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) est une hémopathie **lymphoïde** caractérisée par une prolifération et une accumulation de lymphocytes matures **monoclonaux** de la lignée **B** dans la moelle osseuse, le sang et les organes lymphoïdes.

Cette hémopathie constitue la principale pathologie des « **néoplasies lymphoprolifératives chroniques B** » (anciennement appelées « syndromes lymphoprolifératifs chroniques B ») de la classification proposée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). A côté de la LLC, ces néoplasies incluent également d'autres leucémies (à polylmphocytes, à tricholeucocytes) et certaines formes leucémiques de lymphomes.

La LLC est une affection **chronique** avec une évolution très polymorphe selon les patients et difficile à prévoir. Elle évolue généralement lentement, sur plusieurs années, avec des complications pouvant survenir au cours du temps.

La pathologie affecte préférentiellement le **sujet âgé**, l'âge médian au diagnostic se situant entre **70 et 72 ans**, mais des formes sont observées chez des adultes plus jeunes (1).

1.1.2 La leucémie lymphoïde chronique en quelques chiffres

La LLC est la plus fréquente des leucémies de l'adulte – elle représente 22 à 30 % de l'ensemble des leucémies de l'adulte (2) – dans les pays industrialisés, en dehors du continent asiatique (3).

L'incidence annuelle de cette affection est de l'ordre de 5 nouveaux cas pour 100 000 habitants, atteignant 20 cas pour 100 000 habitants au-delà de 70 ans (4).

En France, une projection d'incidence publiée en 2014 a estimé pour 2015 un nombre de **4 500 nouveaux cas** de LLC sur le plan national avec une nette prédominance masculine (56,6 %) (4).

La maladie est rare en Asie avec une faible incidence retrouvée dans la population asiatique migrante, suggérant l'existence d'une **prédisposition génétique** à la maladie plutôt qu'une prédisposition environnementale (5). En effet, la maladie semble présenter un profil particulier dans cette région du monde, caractérisée par une évolution le plus souvent indolente (6).

Des antécédents familiaux sont mis en évidence chez 8 à 10 % des patients (soit deux fois plus que pour le cancer du sein ou du colon) (3).

En ce qui concerne la survie en France, la **survie nette** est plus élevée chez la femme avec des taux de 78 % à 5 ans et 59 % à 10 ans, *versus* 75 % et 52 % chez l'homme.

Les survies diminuent avec l'âge mais s'améliorent depuis ces 25 dernières années pour les deux sexes, quelle que soit la tranche d'âge étudiée, passant de 80 % à 88 % chez la femme et de 74 % à 83 % chez l'homme pour les périodes respectives 1989-1993 et 2005-2010.

Ces améliorations de la survie nette sont liées très certainement à l'amélioration de la prise en charge des patients et aux effets bénéfiques de **l'immunochimiothérapie** (7).

1.1.3 Etiologie – Physiopathologie

La LLC est considérée depuis quelques années comme une pathologie qui induit une **prolifération** de lymphocytes B matures, décrits comme incompetents sur le plan immunologique par Dameshek en 1967.

Les études effectuées depuis sur les lymphocytes B matures ont montré que ces cellules présentent des gènes codant pour la partie variable des chaînes lourdes des immunoglobulines (IgVH) parfois mutés.

Cet **état mutationnel des gènes IgVH** constitue d'ailleurs actuellement un des marqueurs pronostiques essentiels de la LLC.

De façon plus récente, d'autres progrès considérables ont été réalisés dans la connaissance de ces cellules leucémiques. Ils ont permis des avancées significatives dans la compréhension de la physiopathologie de la maladie et ses implications cliniques.

Ces progrès récents concernent notamment le **récepteur de la cellule B** et ses voies de signalisation qui seront abordés dans le chapitre 2.1.

1.2 Présentation clinique

La présentation clinique de la LLC est variable. La maladie est classiquement décrite comme **indolente**, car souvent **silencieuse** au début, avec des patients **asymptomatiques** au diagnostic, dont les symptômes apparaissent avec l'évolution de la maladie, et qui ont, pour certains d'entre eux, une espérance de vie proche de la normale. Pour plus de la moitié des patients, la pathologie s'installe de façon **insidieuse** et la découverte de l'atteinte est le plus souvent **fortuite**, à partir d'un examen sanguin de routine.

Dans de rares cas, la présentation clinique est plus **bruyante** avec une altération rapide de l'état général signant la progression rapide de la maladie et nécessitant la mise en place d'un traitement adapté.

Les éléments cliniques et biologiques qui peuvent conduire au diagnostic de LLC sont des **adénopathies**, une **splénomégalie**, une **hyperlymphocytose sanguine** progressive (dépassant 5 Giga/Litre), une **anémie** ou une **thrombopénie**.

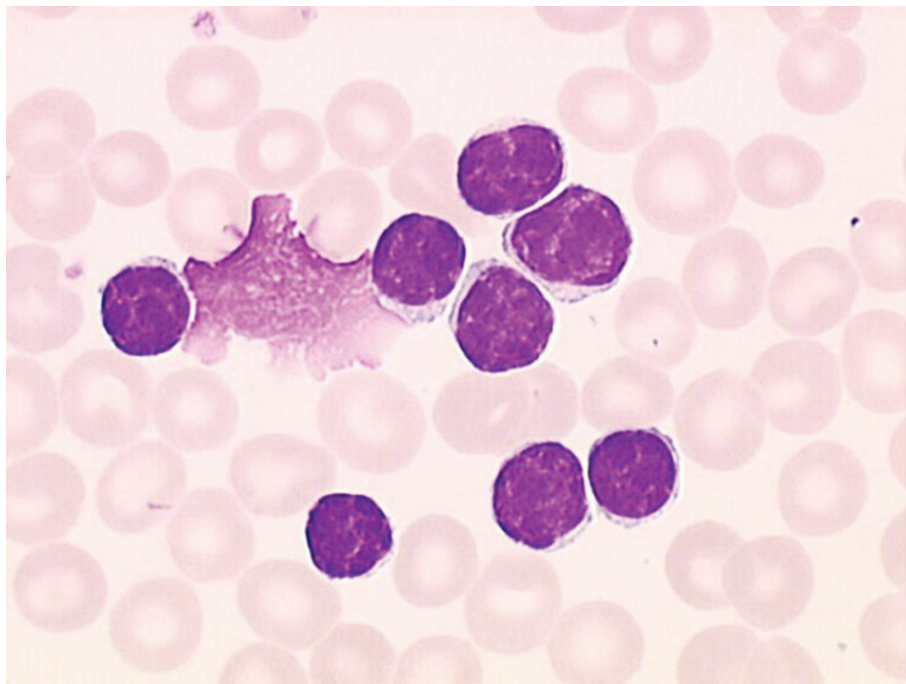
D'autres manifestations qui correspondent à des complications de la maladie peuvent évoquer également le diagnostic : des infections récurrentes, une cytopénie auto-immune ... (8).

1.3 Diagnostic positif

Le diagnostic de LLC est basé sur les examens biologiques représentés par l'**hémogramme** et l'étude des **marqueurs de surface lymphocytaire par cytométrie en flux** (immunophénotypage des lymphocytes avec établissement du score de Matutes) qui sont des examens-clefs indispensables.

Ainsi, ce diagnostic repose sur :

- La mise en évidence à l'hémogramme chez un adulte d'une **hyperlymphocytose sanguine** constituée de **plus de 5 Giga/Litre de lymphocytes B monoclonaux**, persistant plus de 3 mois, avec un phénotype immunologique de LLC (définition de la LLC selon l'IWCLL « *International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia* ») (9).
- La détection au **frottis sanguin** dans la plupart des cas, de lymphocytes de **petite taille**, d'aspect **monomorphe**, à **chromatine dense et mottée**, à cytoplasme réduit, faiblement basophile et sans granulations ; ces éléments lymphocytaires sont souvent associés à des noyaux nus appelés « ombres de Gumprecht », plus ou moins nombreux selon les cas, correspondant à des lymphocytes lysés en raison d'une fragilité excessive (**Figure 1**).



*Figure 1 : Aspect d'un frottis sanguin de patient atteint de LLC (3).
(Coloration May-Grünwald-Giemsa; X50)*

L'**immunophénotypage** des lymphocytes sanguins, réalisé par cytométrie en flux, met en évidence des lymphocytes B **CD19+** (*Cluster de Différenciation 19*) et confirme leur caractère **monoclonal** en démontrant l'existence d'une restriction isotypique kappa ou lambda de leurs chaînes légères d'immunoglobulines (Ig).

L'analyse permet également de calculer le score Royal Marsden Hospital (RMH) ou **score immunologique de Matutes** qui représente une probabilité diagnostique. Ce score est basé sur l'expression de plusieurs **marqueurs membranaires** dont le CD5, normalement absent des cellules B mais qui est présent sur les cellules T, et le CD23. On note par ailleurs une faible expression monotypique des immunoglobulines de surface, du CD79b, et une absence du marqueur FMC-7 (**Tableau 1**) (10). Si le score est supérieur à 4, la sensibilité est de 87 % et la spécificité est de 99 % (11).

Un score **supérieur ou égal à 4 sur 5** permet de retenir le **diagnostic de LLC**. En revanche, pour un score strictement inférieur à 3, le diagnostic de LLC doit être écarté et une autre étiologie telle qu'un lymphome sera recherchée.

Tableau 1 : Score immunologique de Matutes pour le diagnostic de LLC.

<i>Cotation</i>	<i>1 point</i>	<i>0 point</i>
<i>Ig de surface</i>	Faible expression	Forte expression
<i>Expression du CD5</i>	+	-
<i>Expression du CD23</i>	+	-
<i>Expression du CD79b</i>	Faible	Forte
<i>Expression du FMC-7</i>	-	+

Le **myélogramme** n'est pas indispensable au diagnostic et n'est donc généralement pas réalisé en routine. S'il est prélevé, il met en évidence une infiltration médullaire par les lymphocytes supérieure à **30 %**.

La biopsie ostéo-médullaire n'est pas non plus nécessaire au diagnostic. Elle précise cependant l'aspect de l'infiltrat médullaire.

Un **bilan biologique complémentaire** est toujours effectué au diagnostic pour rechercher des signes de complication qui pourraient influencer sur la prise en charge thérapeutique du patient.

Il comporte :

- Un bilan protéique qui inclut notamment une **électrophorèse des protéines sériques** (EPS) mettant en évidence une hypogammaglobulinémie, à l'origine de complications infectieuses, présente chez 10 % des patients au diagnostic. L'EPS peut parfois faire suspecter l'existence d'une immunoglobuline monoclonale qui sera confirmée et typée par immunofixation.
- Un **bilan d'hémolyse** avec dosages d'haptoglobine, de bilirubine libre et test direct à l'antiglobuline humaine (anciennement test de Coombs direct) pour rechercher la présence d'agglutinines irrégulières et notamment des auto-anticorps anti-érythrocytaires. Ce test se révèle positif chez 10 à 15 % des patients.
- Des dosages de **bêta-2 microglobuline** et de **lactate déshydrogénase** (LDH) sériques, ces paramètres reflètent la masse tumorale.
- Un **ionogramme** sanguin et un **bilan enzymatique hépatique**.

1.4 Diagnostic différentiel

Le problème se pose essentiellement chez l'adulte devant une **hyperlymphocytose**.

Il sera important tout d'abord d'éliminer d'éventuelles causes infectieuses responsables de lymphocytoses réactionnelles, polyclonales, transitoires.

Le diagnostic de leucémie lymphoïde chronique ne sera évoqué qu'après avoir écarté l'existence d'autres syndromes lymphoprolifératifs. Parmi ces hémopathies lymphoïdes, une éventuelle maladie de **Waldenström**, une leucémie à **prolymphocytes** et une leucémie à **tricholeucocytes** pourront être éliminées devant l'aspect morphologique des cellules sur frottis sanguin et leur profil immunologique.

Il conviendra également d'écarter une phase leucémique de lymphomes tels que lymphome **folliculaire**, lymphome du **manteau**, lymphome de la **zone marginale** ou encore lymphome à **lymphocytes vilieux** qui peuvent disséminer dans le sang. Là encore, l'aspect morphologique des cellules lymphomateuses et leur immunophénotype permettront de les distinguer des cellules de LLC.

1.5 Pronostic et évolution

La détermination d'éléments pronostiques au diagnostic de l'atteinte est essentielle pour définir la prise en charge du patient. Des classifications basées sur des données cliniques et biologiques ont ainsi été proposées.

En France et en Europe, la classification retenue est celle de **Binet**. Bien qu'elle ait évolué au fil des années, cette classification constitue encore la **base de décision pour l'initiation des traitements**. Dans les pays anglo-saxons, la classification habituellement utilisée est celle de **Rai** (12).

1.5.1 Classification pronostique de Binet

La classification de la maladie en **3 stades**, A, B et C, s'appuie sur le nombre d'aires ganglionnaires atteintes (**Figure 2**) et sur les taux d'hémoglobine (Hb) et de thrombocytes (**Tableau 2**).

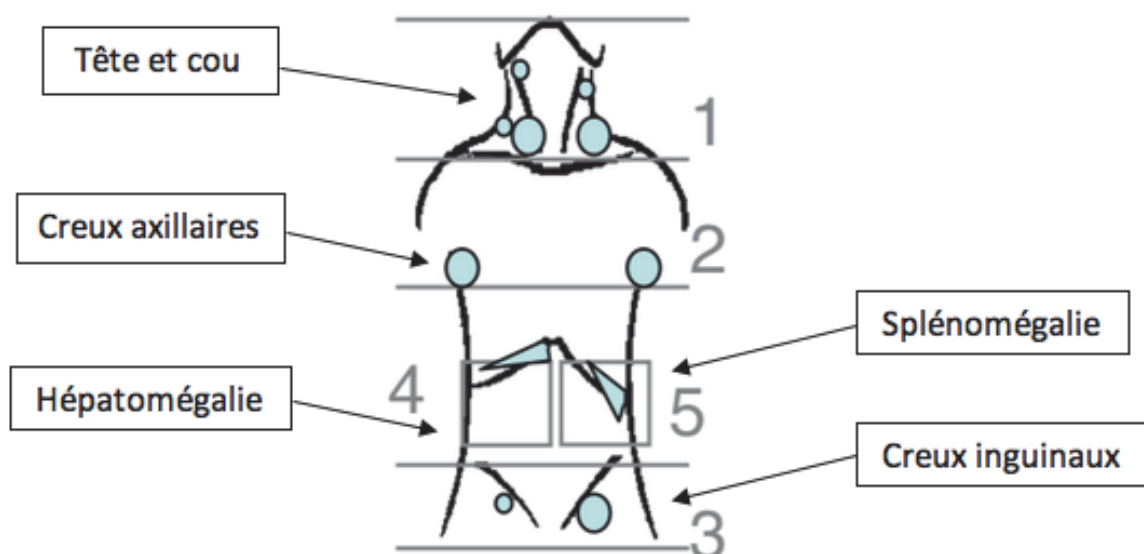


Figure 2 : Aires ganglionnaires.

Tableau 2 : Classification de Binet.

STADE	Aires lymphoïdes palpables	Hb < 100g/L et/ou thrombocytes < 100 000/mm ³	Pourcentage de patients au diagnostic	Médiane de survie
A	< 3	non	> 70 %	12 ans
B	≥ 3	non	20 %	7 ans
C	indifférent	oui (anémie et/ou thrombopénie)	< 10 %	18 mois

Le **stade A** est caractérisé par une symptomatologie peu bruyante, les patients ne sont généralement pas traités et la stratégie expectative basée sur une surveillance active est celle qui sera le plus souvent choisie (8).

Plus de 70 % des patients se trouvent en stade A au diagnostic et ont une médiane de survie qui se situe à 12 ans. Les patients décèdent généralement d'une autre affection et ont la même espérance de vie que la population générale. C'est pourquoi la LLC est une pathologie de bon pronostic, puisque beaucoup de patients ne connaîtront pas d'évolution de leur maladie et ne nécessiteront pas de traitement.

Les patients en **stades B ou C** (moins de 30 % des patients au diagnostic) nécessitent une prise en charge thérapeutique et la survie au diagnostic est inférieure à 10 ans.

Cette classification ne peut cependant pas être utilisée pour prédire la réponse au traitement ou pour estimer le risque de progression de la maladie (8).

1.5.2 Autres facteurs pronostiques

La recherche de facteurs pronostiques complémentaires a été justifiée par l'existence de formes évolutives de la LLC chez des patients au stade A dont la maladie évolue rapidement, nécessitant de ce fait une prise en charge thérapeutique particulière.

De nombreuses études ont été réalisées dans ce but, mais peu de marqueurs pronostiques ont été retenus. A l'heure actuelle, aucun gène impliqué dans la pathogenèse de la LLC n'a été identifié (13).

Nous citons ci-dessous les principaux marqueurs ayant démontré un intérêt certain (Tableau 3) :

- Le **temps de doublement** du taux de lymphocytes sanguins (TDL) constitue depuis les années 1980 un facteur pronostique facile à déterminer, calculé sur la réalisation de **3 hémogrammes sur 6 à 12 mois**, en dehors de tout état infectieux. Il permet de distinguer des populations de patients avec un pronostic différent, ceux avec un temps de doublement inférieur ou égal à 12 mois étant associés à une survie médiane plus courte de 5 ans, soulignant le caractère agressif de la maladie.
- L'élévation du taux de **bêta-2 microglobuline sérique**, molécule produite par les cellules cancéreuses et les lymphocytes de la lignée B, et du taux de **thymidine kinase**, enzyme contrôlant la synthèse de l'ADN dans les cellules en mitose, sont des facteurs de mauvais pronostic (14).
- L'expression du **CD38** ou de **ZAP-70** (*Zeta-chain-Associated Protein of 70 kilodalton*) par les lymphocytes de LLC est de mauvais pronostic. Ces protéines de surface sont mises en évidence par immunophénotypage et sont normalement absentes de la surface des lymphocytes B (14).

Tableau 3 : Résumé des différents marqueurs avec leur pronostic.

Marqueur	Pronostic
TDL < 12 mois	Mauvais
Élévation β2 microglobuline	Mauvais
Élévation thymidine kinase	Mauvais
CD38 ou ZAP-70	Mauvais

Plus récemment, des **anomalies génétiques** se sont révélées comme facteurs pronostiques d'intérêt. Il s'agit principalement des anomalies suivantes : les délétions 13q, 17p, et 11q ainsi que la trisomie 12, **détectées par l'hybridation in situ en fluorescence** (FISH).

- La **délétion 13q14** « del(13q) » est associée à un bon pronostic si elle est isolée, c'est l'anomalie génétique la plus fréquente, 55 à 63 % des patients en sont porteurs (13).

- La **délétion 17p13** « del(17p) » est associée à un mauvais pronostic. Cette anomalie a été identifiée comme étant le **facteur de plus mauvais pronostic** pour la survie sans progression, dont la médiane est à un an (15), mais également pour la survie globale (16). La délétion 17p induit une perte d'un gène suppresseur de tumeur, le **gène TP53** (*Tumor Protein 53*) situé sur le bras court du **chromosome 17** et impliqué dans la prévention des cancers.

De plus, chez les patients porteurs de la délétion 17p, il est observé outre une survie globale diminuée, une résistance à certains traitements (notamment à la fludarabine).

Cette anomalie est présente dans 6 à 10 % des cas et majoritairement chez les patients en rechute ou atteints d'une LLC réfractaire. Une LLC est qualifiée de réfractaire lorsque le patient n'atteint pas la rémission ou que la maladie évolue malgré un traitement au cours des six derniers mois.

C'est actuellement l'existence d'**anomalies du gène TP53** qui représente le **seul facteur pronostique décisionnel**, à rechercher avant initiation de tout traitement. Cette mutation peut être présente, même en l'absence de délétion 17p. Pour rappel, la protéine p53 est un facteur de transcription responsable de la régulation du cycle cellulaire, de l'autophagie et de l'apoptose.

- A l'instar de la délétion 17p, la **délétion 11q22-23** « del(11q) » est classiquement associée à des adénopathies volumineuses. Elle est présente chez 15 à 20 % des patients et peut imputer tout le bras long du chromosome 11 ou simplement une partie.

Le mauvais pronostic associé à cette délétion s'explique par la présence du gène **ATM** (*Ataxie-Telangiectasia Mutated*) dans la région de délétion. Ce gène code pour une protéine impliquée dans la genèse de la protéine p53 (13). La maladie progresse plus rapidement et la survie globale est diminuée chez les patients porteurs de cette délétion.

- Une **trisomie 12** « tri(12) » est rapportée dans 11 à 25 % des cas. Comme pour les délétions précédentes, l'évolution de la maladie est plus rapide chez ces patients mais la survie globale n'est pas diminuée.

Ces anomalies génétiques regroupées dans le **Tableau 4** peuvent apparaître au cours de la maladie ce qui justifie un suivi cytogénétique des patients. Dans la plupart des cas, ces altérations sont des pertes de matériel génétique invisible sur un caryotype conventionnel (13).

Tableau 4 : Résumé des principales anomalies génétiques avec leur pronostic et la fréquence de survenue chez les patients atteints de LLC.

Anomalie génétique	Pronostic	Pourcentage de patients
Délétion 13q14	Bon	55 à 63 %
Délétion 17p13	Mauvais	6 à 10 %
Délétion 11q22-23	Mauvais	15 à 20 %
Trisomie 12	Mauvais	11 à 25 %

La survie des patients atteints de LLC en fonction de l'anomalie génétique existante est présentée dans la figure suivante.

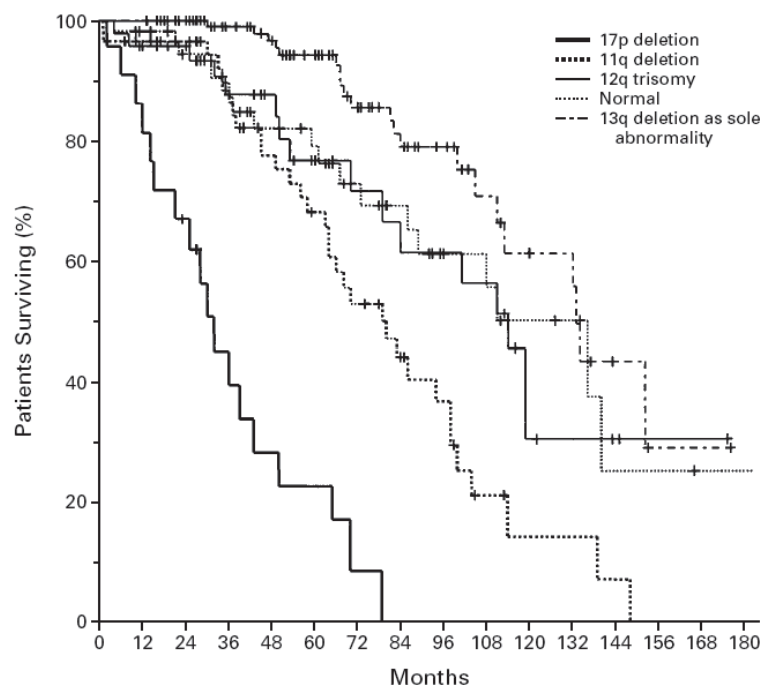


Figure 3 : Courbes de survie des patients atteints de LLC selon l'anomalie génétique au diagnostic (17).

De manière moins fréquente, d'autres atteintes génétiques sont retrouvées dont 2 amplifications (2p et 8q) et 2 délétions (8p et 15q) (18).

Enfin, le profil mutationnel des gènes codant pour la partie variable des chaînes lourdes des Ig (IgVH) apparaît également particulièrement déterminant pour le pronostic de la maladie. Le statut « muté » est défini par une homologie avec le gène germinale de moins de 98 % alors que le statut « non muté » correspond à une homologie supérieure à 98 % pour le gène germinale (19). Les formes « non mutées » sont considérées comme plus graves que les formes « mutées », majoritairement indolentes (20).

1.6 Complications

1.6.1 Complications infectieuses

Les complications infectieuses sont les **principales causes de décès** des patients, elles représentent **50 à 60 % des décès** (21).

Trois éléments sont responsables de cette susceptibilité aux infections :

- L'**hypogammaglobulinémie** totale marquée et symptomatique pour plus de 60 % des patients avec une maladie évolutive. Elle contribue à la survenue d'infections, surtout bactériennes respiratoires.
- La **chimiothérapie** responsable d'une neutropénie, favorisant également les infections bactériennes mais pouvant être prévenue secondairement par l'administration de facteurs de croissance granulocytaire.
- Le **déficit immunitaire** révélé par la progression de la maladie au cours du temps, touchant la lignée lymphocytaire B. A l'inverse des deux causes précédentes, celle-ci est à l'origine d'infections virales, fongiques ou parasitaires par atteinte de l'immunité humorale. Les localisations souvent neuroméningées ou pulmonaires de ces infections expliquent l'urgence de la prise en charge (22).

1.6.2 Cytopénies auto-immunes

La LLC est associée à la survenue d'**évènements dysimmunitaires** chez de nombreux patients.

L'incidence des cytopénies auto-immunes dans le cadre de cette pathologie est estimée :

- Entre **5 et 10 %** en ce qui concerne l'anémie hémolytique auto-immune (AHA), de loin la plus fréquente.
- Entre **1 et 5 %** pour la thrombopénie auto-immune, la survenue concomitante d'une anémie et d'une thrombopénie auto-immunes constitue le syndrome d'Evans.
- Par ailleurs, la survenue d'une érythroblastopénie par sécrétion d'auto-anticorps ou d'une neutropénie auto-immune est bien plus rare (**< 1 % des patients**).

Ces cytopénies peuvent survenir même en l'absence d'évolutivité de la LLC ou en être concomitantes. Elles ne semblent pas être liées au traitement, contrairement à ce qui avait été évoqué dans les années 1990 (23).

Le **myélogramme** n'est d'aucune utilité au diagnostic positif de la LLC mais il peut être réalisé secondairement pour **rechercher la cause d'une cytopénie**. Une anémie et/ou une thrombopénie peuvent être observées chez les patients au cours de l'évolution de leur maladie, en lien avec une infiltration médullaire importante par les lymphocytes tumoraux.

1.6.3 Transformation tumorale

La LLC peut évoluer en **leucémie polymphocytoïde** qui correspond à une maladie plus agressive et dont le pronostic est sombre.

Chez **5 % des patients**, la LLC se transforme en lymphome non-hodgkinien de haut grade de malignité appelé **syndrome de Richter**, caractérisé par un délai médian de survenue de 2 à 8 ans après le diagnostic initial de LLC (22).

La transformation est suspectée, d'une part devant l'altération rapide de l'état général du patient, l'augmentation asymétrique de la taille des ganglions, l'augmentation également des LDH sériques et d'autre part, devant une évolution cytologique éventuelle des cellules lymphoïdes sur le frottis sanguin (apparition de cellules prolymphocytaires en nombre significatif, ou de cellules lymphomateuses de grande taille).

Le diagnostic formel nécessite alors une **analyse anatomopathologique** par biopsie d'un ganglion atteint.

Cette transformation requiert une prise en charge par chimiothérapie adaptée. Elle nécessite le recours à une greffe de cellules souches hématopoïétiques en consolidation de la chimiothérapie pour les patients de moins de 70 ans et sans comorbidité.

1.7 Prise en charge thérapeutique classique

La décision thérapeutique repose sur la classification de Binet et l'existence de facteurs de mauvais pronostic. Ainsi, sont habituellement traités les patients en stade B et C d'évolution de la maladie (22). Les patients en stade A seront traités en fonction de l'existence de facteurs pronostiques défavorables tels qu'un temps de doublement de la lymphocytose périphérique inférieur à 12 mois.

Le traitement de la LLC a connu au cours des années de nombreuses évolutions. Tout récemment, l'arrivée des thérapies ciblées orales, par opposition aux chimiothérapies classiques, vient modifier la prise en charge thérapeutique habituelle des patients.

De façon générale, le choix du traitement de la LLC dépend de l'âge, de l'état général du patient, des comorbidités, et d'éventuels traitements antérieurs.

La pathologie affecte souvent les personnes âgées, et reste incurable. L'objectif du traitement sera de **contrôler la maladie** tout en maintenant une **qualité de vie satisfaisante** pour le patient.

Le traitement visera donc à ralentir la prolifération des cellules leucémiques au profit des cellules normales et à obtenir une rémission profonde et durable. Chez les sujets les plus jeunes, ce sont les facteurs pronostiques précédemment décrits qui guideront le traitement.

1.7.1 Historique des traitements médicamenteux

Les différentes étapes du traitement de la LLC au cours des décennies sont résumées dans la figure suivante :

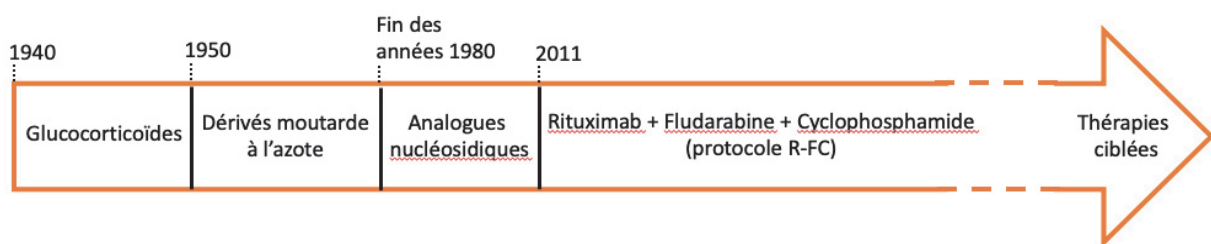


Figure 4 : Historique des traitements utilisés dans la LLC.

Les **glucocorticoïdes** ont constitué la première classe médicamenteuse utilisée pour traiter la LLC dans les années 1940 (8). A l'arrêt de cette médication, on observait chez les patients une chute du taux de lymphocytes normaux atteignant souvent des valeurs plus basses que celles observées avant traitement. Les glucocorticoïdes n'ont pas été retenus dans l'arsenal thérapeutique de la LLC du fait de leurs effets immunosuppresseurs en cas d'administration au long cours et de leur efficacité transitoire.

Dans les années 50, ce sont des molécules dérivant des **moutardes à l'azote**, encore utilisées aujourd'hui, qui ont été introduites. Pendant longtemps le chlorambucil fut la molécule la plus utilisée. De nos jours, son emploi est réservé aux patients les plus âgés. Cette classe thérapeutique, comprend également le cyclophosphamide et la bendamustine, molécules apparues ultérieurement.

A la fin des années 80, l'arrivée des **analogues nucléosidiques** tels que la fludarabine, la cladribine et la pentostatine, a permis d'améliorer nettement le taux de réponse au traitement (8).

Depuis fin 2011, la Société Française d'Hématologie (SFH) recommande chez les patients sans comorbidité et sans délétion 17p, ni mutation du gène TP53, l'association **fludarabine (F)**, **cyclophosphamide (C)** et **rituximab (R)** (anticorps monoclonal anti-CD20) dans le traitement de la LLC. Cette association d'antitumoraux à un anticorps monoclonal (ou immunochimiothérapie) constitue le **protocole FCR** qui reste à l'heure actuelle le traitement de référence de la pathologie.

1.7.2 Patients éligibles à l'immunochimiothérapie

Le **protocole FCR** comporte habituellement **6 cycles** espacés de **28 jours**. Cependant, le traitement est adapté à l'état général du patient. Les molécules composant ce protocole sont présentées ci-dessous.

1.7.2.1 La fludarabine (FLUDARA®)

La **fludarabine** (FLUDARA®) est commercialisée sous forme de phosphate de fludarabine (**Figure 5**). Ce promédicament subit une phosphorylation intracellulaire produisant un métabolite actif. Ce dernier va inhiber la synthèse de l'ADN grâce à ses **propriétés antipuriques**.

Pour un adulte, la posologie utilisée dans le traitement de la LLC est de **25 mg/jour/m²** de surface corporelle. L'administration se fait par **voie intraveineuse** au premier jour (J1) et au troisième jour (J3) de la cure (24). L'élimination rénale de la molécule conduit à une diminution de moitié de la posologie chez l'insuffisant rénal (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 70 mL/min).

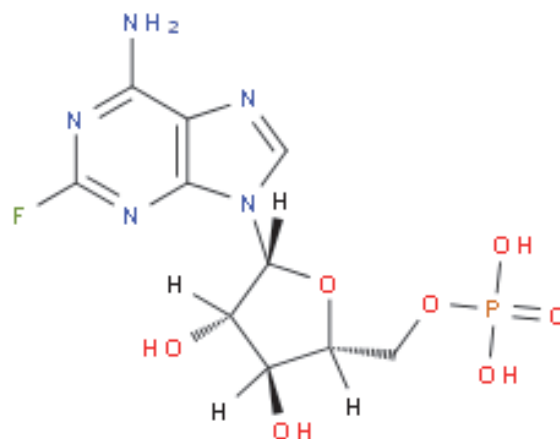


Figure 5 : Molécule de phosphate de fludarabine (25).

1.7.2.2 Le cyclophosphamide (ENDOXAN®)

Le **cyclophosphamide** (ENDOXAN®), agent **alkylant** (de type oxazaphosphorine, liaison N-P-O ; **Figure 6**) forme des liaisons covalentes avec l'ADN et empêche ainsi la réplication de l'ADN provoquant *in fine* la mort cellulaire (26).

La posologie utilisée est de **250 mg/jour/m²** à J1 et à J3 en même temps que l'administration de fludarabine.

Le cyclophosphamide présente également nombre d'autres indications notamment en cancérologie, en dehors des pathologies onco-hématologiques.

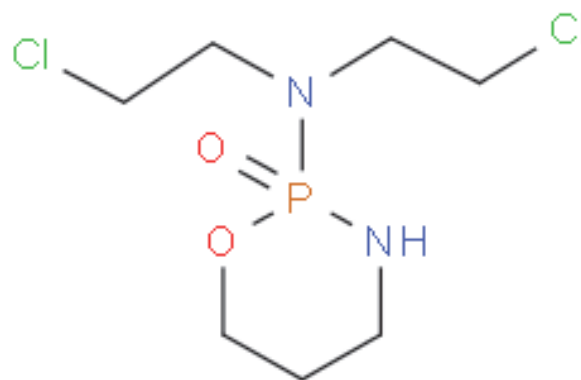


Figure 6 : Molécule de cyclophosphamide (27).

1.7.2.3 Le rituximab (MABTHERA®)

Le **rituximab** (MABTHERA®) est un anticorps monoclonal chimérique (-ximab) qui se lie à l'antigène CD20 de la membrane des lymphocytes B de façon spécifique entraînant la mort cellulaire par apoptose (28).

La phosphoprotéine CD20 est exprimée par les lymphocytes B normaux et malins mais n'est pas observée à la surface des cellules souches hématopoïétiques, des cellules pro-B, des plasmocytes et autres tissus normaux. Aucun antigène CD20 n'est retrouvé sous forme libre dans le plasma ; il n'existe donc pas de compétition pour la liaison de l'anticorps monoclonal à l'antigène CD20 transmembranaire.

La posologie utilisée est de **375 à 500 mg/jour/m²**.

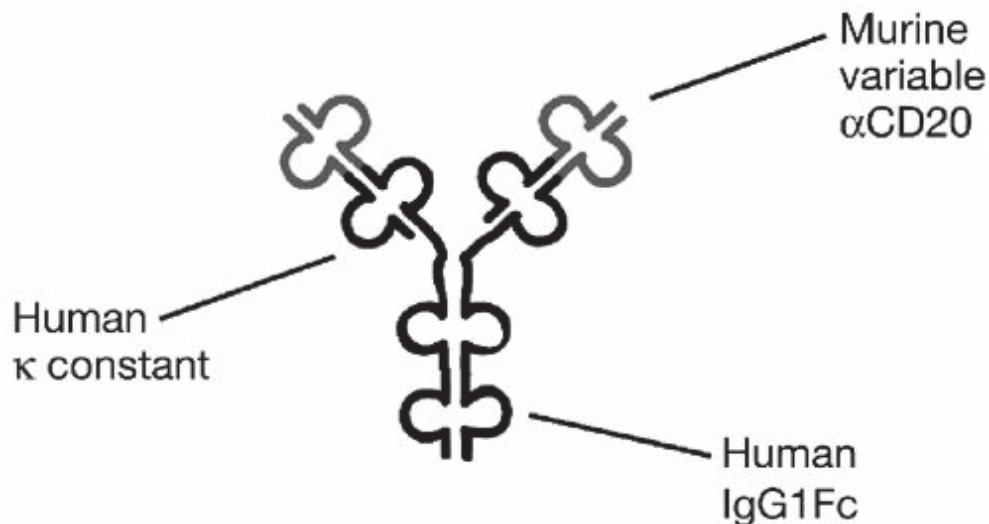


Figure 7 : Molécule de rituximab (anticorps monoclonal anti-CD20) (29).

Comme tout anticorps, le rituximab est composé de deux fragments (**Figure 7**) :

- Le **fragment Fab** (*Fragment antigen-binding*) qui se lie à l'antigène CD20 des cellules B, correspond à la partie « *Murine variable αCD20* ».
- Le **fragment Fc** (*Fragment crystallizable*) qui permet de générer des fonctions d'effecteurs immunitaires entraînant la lyse des lymphocytes. Ce fragment est représenté par la partie « *Human IgG1Fc* » sur la **Figure 7**.

Les mécanismes de la lyse cellulaire sont divers et comprennent la cytotoxicité dépendante du complément (CDC), la liaison du fragment C1q du complément, la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC).

Par ailleurs, le rituximab possède bien d'autres indications dont notamment :

- Les lymphomes non hodgkiniens ;
- la polyarthrite rhumatoïde.

Le brevet du rituximab est tombé dans le domaine public en 2015. Les **biosimilaires** de cette molécule sont désormais commercialisés en France sous le nom de RIXATHION® ou TRUXIMA®.

D'autres anticorps monoclonaux anti-CD20 ont également une indication dans la LLC : il s'agit de l'**ofatumumab** (ARZERRA®) et de l'**obinutizumab** (GAZYVARO®).

Ils sont utilisés en **association au chlorambucil** chez les patients non éligibles à l'immunochimiothérapie conventionnelle. Goede *et al.* (30) ont montré dans une étude de phase III comparant l'administration de l'association rituximab-chlorambucil à celle de obinutuzumab-chlorambucil, une plus longue survie sans progression et une rémission complète plus durable pour cette dernière association.

En cas de **délétion 17p** ou d'une **mutation du gène TP53** présente chez les patients, le taux de réponse aux traitements par immunochimiothérapie sera faible et de courte durée (31). C'est la raison pour laquelle un traitement par **alentuzumab** (CAMPATH®) sera préféré. Cet anticorps monoclonal IgG1 kappa humanisé (-zumab) se lie à la glycoprotéine de surface CD52 et provoque une lyse lymphocytaire à condition que les lymphocytes du patient soient porteurs de l'antigène CD52.

1.7.3 Traitement du patient en rechute/réfractaire

Plusieurs auteurs s'accordent à dire que si la rémission du patient est **supérieure à 24-36 mois**, le traitement administré en 1^{ère} intention peut être recommencé.

Si la durée de rémission est plus courte, il faudra réfléchir à d'autres traitements et adapter la prise en charge.

1.7.4 Patients inéligibles à l'immunochimiothérapie

L'utilisation des traitements agressifs et notamment du protocole FCR est fortement déconseillée pour les **patients les plus âgés** et ceux qui présentent des **comorbidités** (diabète, insuffisance rénale et maladies cardio-vasculaires principalement).

Des **alternatives** sont préférées avec des associations diverses telles que : chlorambucil-rituximab, bendamustine-rituximab, ofatumumab-chlorambucil ou encore obinutizumab-chlorambucil.

1.8 Suivi du patient atteint de LLC

L'implication du patient dans la prise en charge de sa pathologie est essentielle. Il est important de donner au patient les informations nécessaires grâce à l'**Education Thérapeutique du Patient** (ETP) qui est une approche continue très utilisée, centrée sur le patient. Elle vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Dans cette optique, le pharmacien est un acteur privilégié pour promouvoir le bon usage du médicament (32). Le traitement et le suivi du patient sont complexes. La sensibilisation du patient contribue à sa bonne observance.

Tous les patients sont suivis indépendamment de leur stade, qu'ils soient traités ou non. Pour les patients au stade A, une surveillance régulière s'impose pour dépister toute évolution de la pathologie qui nécessiterait la mise en place d'un traitement.

Pour les patients traités, le suivi **s'assure de l'efficacité du traitement**. La LLC étant une maladie incurable, le suivi permet de détecter au plus vite une rechute de la maladie ou une transformation éventuelle en lymphome de haut grade.

Ce suivi régulier comporte les examens clinico-biologiques suivants :

Un **examen clinique** à la recherche de complications infectieuses éventuelles mais aussi de critères d'évolution de la LLC.

Il est effectué par le médecin traitant tous les 3 à 6 mois selon une fréquence qui dépend de l'état général du patient et du stade de la maladie. En ce qui concerne les patients en stade A, cet examen clinique est effectué tous les 6 à 12 mois.

Les **examens biologiques** incluent :

- Un **hémogramme** pour le suivi de la lymphocytose avec numération des réticulocytes en cas d'anémie et examen du frottis sanguin tous les 3 à 6 mois.
- Une **électrophorèse des protéines sériques** en cas de complication infectieuse à la recherche d'une hypogammaglobulinémie.

- Un **bilan d'hémolyse** en cas d'anémie d'apparition récente avec dosage de l'haptoglobine, de la bilirubine libre, du taux de LDH ainsi qu'un test direct à l'antiglobuline humaine (anciennement test de Coombs direct) pour mettre en évidence la présence d'auto-anticorps sur les globules rouges.
- L'évaluation de la **maladie résiduelle (MRD)**, paramètre récent, essentielle dans la prise en charge thérapeutique du patient mais aussi dans son suivi. La MRD doit être négative à la fin du traitement (8). Une MRD indétectable prolonge la survie sans progression et la survie globale du patient (33). Selon les recommandations de l'IWCLL, l'évaluation de la MRD consiste à rechercher des cellules leucémiques résiduelles dans le sang et dans la moelle osseuse du patient afin de prédire une rechute ou une non-réponse au traitement. Diverses techniques sont possibles ; la cytométrie en flux multicolore semblant la plus simple et la plus rapide. La détection de cellules tumorales résiduelles dans le sang conduira à une intensification thérapeutique (34).

2 Le lymphocyte B et ses voies de signalisation

Les progrès majeurs obtenus dans notre connaissance de la cellule B normale et de la cellule B tumorale ainsi que de son environnement médullaire, sont à l'origine de l'**émergence récente de nouveaux traitements** dits ciblés dans la leucémie lymphoïde chronique. Ces progrès concernent en particulier les voies de signalisation du récepteur des cellules B (BCR) qui jouent un rôle essentiel dans le développement de la maladie (15).

Avant d'aborder les nouvelles molécules utilisées de nos jours et en particulier *l'ibrutinib*, nous décrirons brièvement la cellule B, son récepteur et les voies de signalisation de la cellule tumorale, dont le ciblage est à l'origine des avancées thérapeutiques.

2.1 Le lymphocyte B normal

Le lymphocyte B fait partie des **leucocytes** et représente 10 à 15 % des lymphocytes circulants. Dans l'organisme, les cellules B sont responsables de l'**immunité humorale** via la production et la sécrétion d'**anticorps solubles** ou **membranaires**.

Les cellules B possèdent un récepteur (BCR) transmembranaire formé de deux parties (**Figure 8**), à savoir :

- Une immunoglobuline membranaire de l'un des isotypes (IgD, IgM, IgG, IgA ou IgE), composée de 2 chaînes lourdes et de 2 chaînes légères constituant le fragment de liaison au ligand.
- Un hétérodimère composé de deux protéines transmembranaires Ig- α /Ig- β (CD79) reliées par des ponts disulfures, dont la partie intra-cytoplasmique est porteuse de **motifs ITAM** (*Immunorecepteur Tyrosine-based Activation Motif*). Cet hétérodimère constitue le fragment de transduction du signal.

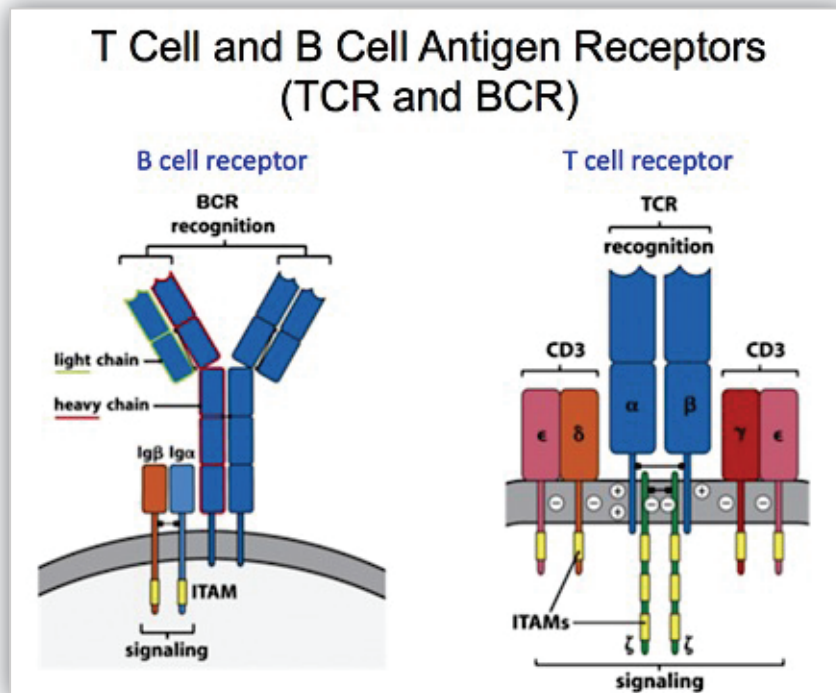


Figure 8 : Structures comparées des récepteurs antigéniques des cellules B (BCR) et T (TCR).

Les interactions entre les **cellules B** et leur **microenvironnement** sont assurées par la partie hétérodimère du BCR et ses prolongements intra-cytoplasmiques porteurs de **motifs ITAM**. Ils jouent un rôle dans de nombreuses fonctions des cellules B notamment dans la sécrétion de chimiokines, l'écotaxie, la migration et l'adhésion cellulaires.

Sur le plan fonctionnel, au niveau du ganglion, la reconnaissance de l'antigène par le BCR entraîne d'une part, la dimérisation du récepteur des cellules B et d'autre part, l'activation de la protéine kinase intra-cytoplasmique **Lyn** (**Figure 9**). Cette dernière va, à son tour phosphoryler les motifs ITAM permettant ainsi la transduction du signal. La protéine **Syk** (*Spleen tyrosine kinase*) est ensuite activée et entraîne le recrutement de la tyrosine kinase de Bruton (**BTK**). Enfin, la protéine **PLC γ 2** (*PhosphoLipase C gamma 2*) activée par la BTK va générer les résidus **DAG** (*DiAcylGlycérol*) et **IP $_3$** (*Inositol trisPhosphate*) à partir du **PIP $_2$** (*PhosPhatidylinositol-4,5-bisphosphate*).

L'augmentation du taux de calcium intracellulaire résultant de cette transformation induit la production du facteur de transcription **NFAT** responsable de la survie des cellules et de leur prolifération (35).

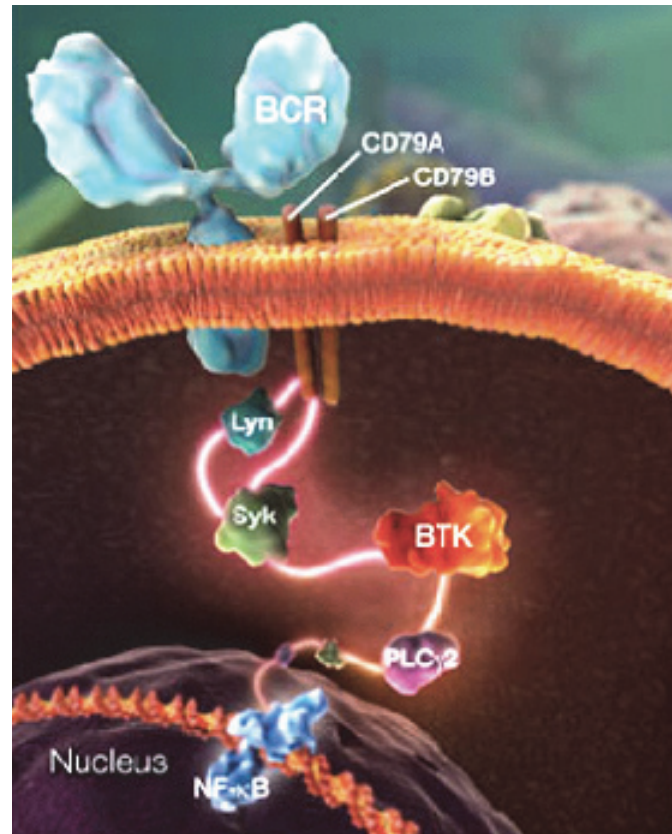


Figure 9 : Voies de signalisation du BCR (36).

Cette cascade de signalisation permet à la cellule B de ne pas entrer en apoptose ; l'activation de cette voie de signalisation initiée par le BCR est donc primordiale pour la survie cellulaire (37).

Un autre récepteur présent à la surface du lymphocyte B normal, le **récepteur CXCR4** (*C-X-C chemokine Receptor type 4*) joue un rôle également important (**Figure 10**). Ce récepteur de chimiokines appartenant à la grande famille des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G, a pour ligand naturel le **SDF-1** (*Stroma cell-Derived Factor-1*) aussi appelé CXCL12 (*C-X-C motif Chemokine Ligand 12*). Ce dernier participe activement à la lymphopoïèse B, au niveau de la migration et de l'adhésion cellulaires des cellules B matures.

L'activation du BCR entraîne l'internalisation de CXCR4 qui a pour conséquence la perte momentanée des capacités migratoires des cellules B qui restent alors bloquées dans le ganglion tant que le BCR est engagé. Dès que le BCR n'est plus activé, la cellule B exprime de nouveau CXCR4 à sa surface membranaire récupérant ainsi ses capacités migratoires pour sortir du ganglion.

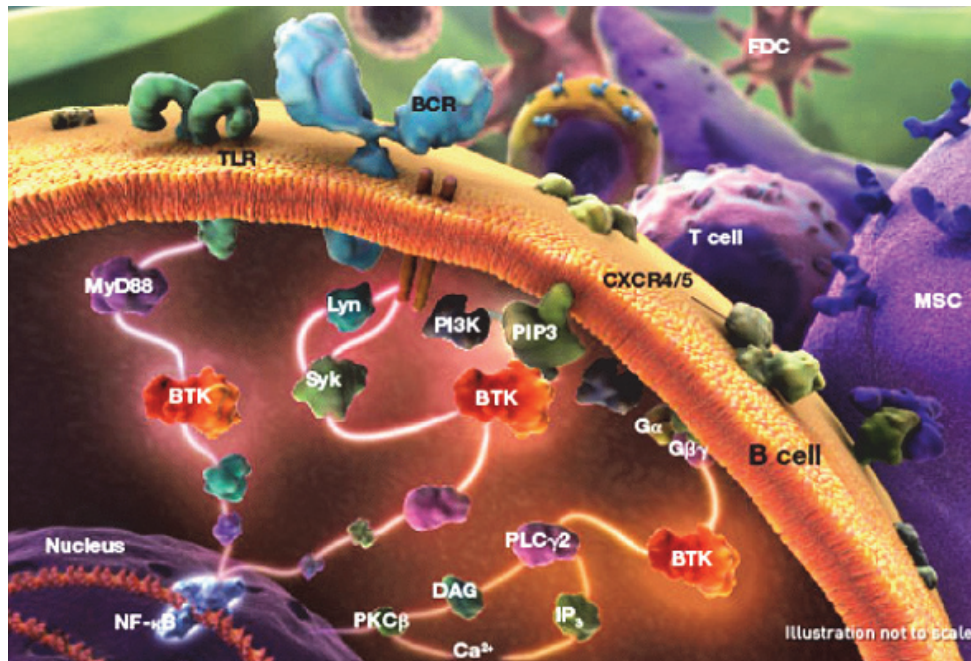


Figure 10 : Signalosome et différentes voies de signalisation intracellulaire (36).

L'ensemble du BCR, des protéines kinases et des protéines adaptatrices des diverses voies de signalisation de la cellule B constitue le « **signalosome** » ou complexe multimoléculaire représenté dans la **Figure 10**.

Outre le BCR, d'autres **marqueurs de surface** des cellules B normales sont bien connus ; il s'agit :

- du **CD19** présent à la surface de tous les lymphocytes B, dit « marqueur B » très utilisé pour l'identification des lymphocytes B et leur numération ; il est exprimé à tous les stades de maturation des lymphocytes B y compris sur le plasmocyte normal. Il s'agit d'une protéine adaptatrice de la signalisation qui joue un rôle fondamental dans l'activation de PI3K δ (*delta isoform of Phosphoinositide-3 Kinase*), protéine cible de la molécule idéalisisib qui constitue une thérapie ciblée utilisée de nos jours ;

- du **CD20**, marqueur précoce, présent à partir du stade pré-B jusqu'au lymphocyte B mature.

2.2 *Le lymphocyte B tumoral de la LLC*

L'origine du lymphocyte B de la LLC reste encore mal connue mais des avancées récentes permettent de mieux appréhender la physiopathologie de la maladie.

Dans le lymphocyte B tumoral, le déclenchement de la cascade de signalisation après stimulation du BCR par un antigène est différent de celui de la cellule B normale alors que les diverses protéines de signalisation sont inchangées. Une atteinte du BCR ou de la signalisation intracellulaire pourrait donc être à l'origine de la progression tumorale et *in fine* de l'hémopathie maligne B.

Diverses observations concernant le lymphocyte B tumoral de LLC vont dans ce sens :

- Les cellules de la LLC expriment plus faiblement les immunoglobulines de surface et le CD79 (critères du score de Matutes) que les lymphocytes B normaux. Cette faible expression est notamment retrouvée chez les patients présentant des mutations somatiques des gènes IgVH, patients qui ne répondent pas ou très peu à la stimulation du BCR *in vitro* et dont la maladie est le plus souvent indolente (38).
- D'autres marqueurs non présents sur les cellules B normales (tels que le **CD5** couramment appelé « **marqueur T** » et le CD23) sont retrouvés sur les cellules leucémiques.
- L'**activation permanente du BCR** dans les cellules de LLC mais également l'existence d'**altérations génétiques** perturbant l'expression de nombreux régulateurs apoptotiques pourraient expliquer la prolifération des cellules qui, de plus, n'entrent pas dans le cycle de mort cellulaire. Ces deux faits sont en faveur d'une progression tumorale par survie cellulaire.

- Une **régulation négative de CXCR4** plus intense a été observée lorsque le pronostic des patients était péjoratif. De même, la survie sans progression est corrélée à l'expression membranaire de CXCR4. En l'absence de CXCR4 à sa surface, le lymphocyte tumoral est retenu dans les ganglions. La cellule leucémique va donc proliférer et s'accumuler au niveau des aires ganglionnaires induisant la formation d'adénopathies témoins du caractère agressif de la maladie.
- Les **cellules stromales** du microenvironnement ganglionnaire semblent également avoir une influence sur le développement des cellules leucémiques en facilitant la survie et le chimiotactisme des cellules leucémiques *via* la sécrétion de **signaux de survie** tels que BAFF (*B-cell Activating Factor*) et APRIL (*A Proliferation-Inducing Ligand*).
- Enfin, les cellules leucémiques semblent capables de moduler le **microenvironnement** ganglionnaire à leur avantage, par la sécrétion de chimiokines (telles que CCL4 et CCL5) qui permettraient, entre autres, d'attirer les lymphocytes T et d'entraîner *in fine* une dysfonction lymphocytaire T favorisant la survie et la progression des cellules tumorales (39).

2.3 Des voies de signalisation du lymphocyte B aux traitements ciblés

L'amélioration récente de nos connaissances sur les voies de signalisation du BCR ont tout naturellement conduit au développement de **molécules inhibitrices de protéine tyrosine kinase** de la **voie du BCR**, en particulier de la tyrosine kinase de Bruton (ibrutinib) et de la PI3K δ (idélalisib).

La **tyrosine kinase de Bruton** a été mise en évidence en 1952. Elle appartient à la famille des Tec kinases. C'est une molécule composée de différents domaines dont un site support de l'activité kinase (cystéine en position 481), qui correspond au site de fixation de l'ibrutinib, son inhibiteur principal (**Figure 11**).

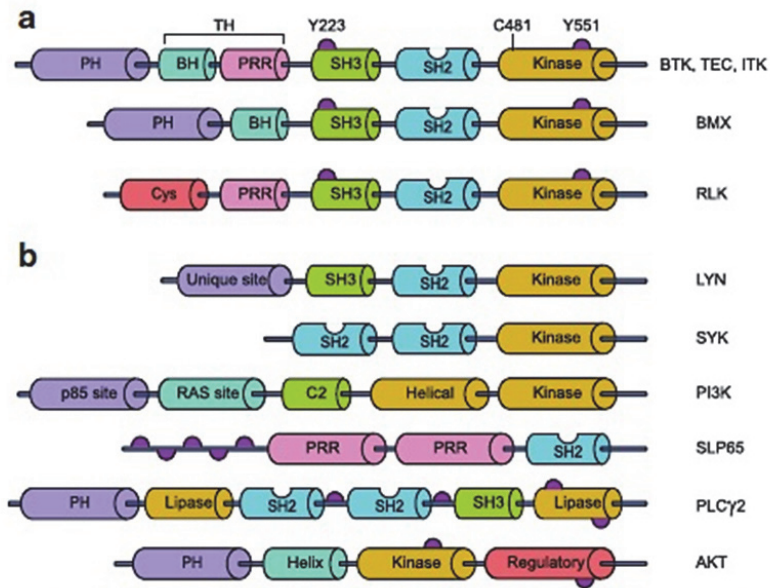


Figure 11 : Structure de la protéine BTK et des autres membres de la famille des Tec kinases selon Pal Singh et al. (40).

Cette tyrosine kinase possède un rôle modulateur vital dans les voies de signalisation du récepteur antigénique des cellules B (BCR) et du récepteur des cytokines (CXCR4) comme nous l'avons évoqué précédemment (37), mais également dans de nombreux processus cellulaires (**Figure 12**) (41).

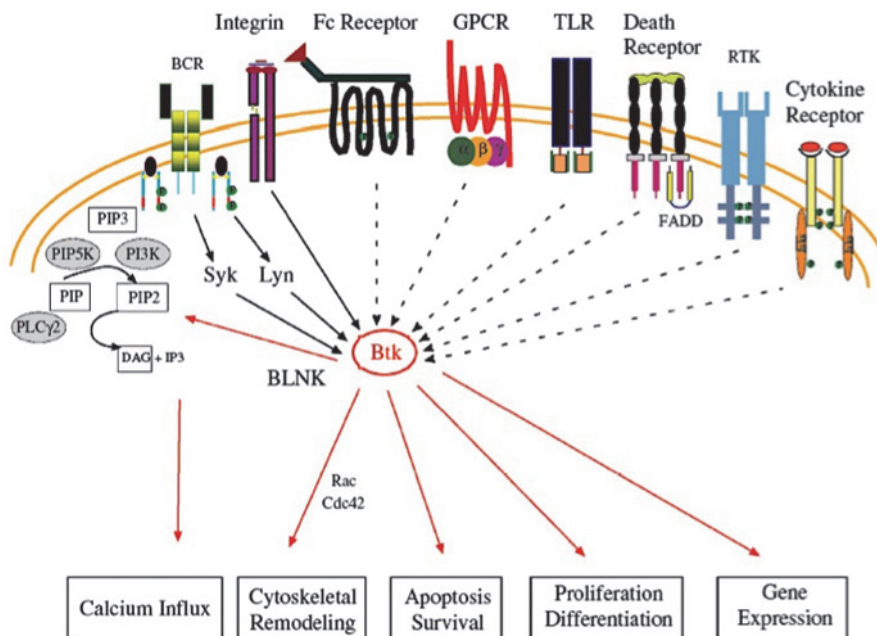


Figure 12 : Molécules de signalisation interagissant avec la protéine BTK à l'origine des effets très pléiotropiques de la tyrosine kinase. Les flèches en pointillés représentent des voies de signalisation méconnues (41).

L'**ibrutinib** (premier inhibiteur de BTK disponible) et l'**idélalisib** (inhibiteur de la PI3K δ) bloquent la signalisation en aval du signalosome comme l'indique la **Figure 13**, les cellules de LLC deviennent alors « non répondeuses » à la stimulation du BCR et quittent le ganglion. Ces deux molécules ont montré leur efficacité thérapeutique tant chez des patients en rechute pour lesquels elles ont obtenu leur Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en 2014, mais également chez des patients en 1^{ère} ligne de traitement et porteurs de la délétion 17p ou de la mutation du gène TP53 (39).

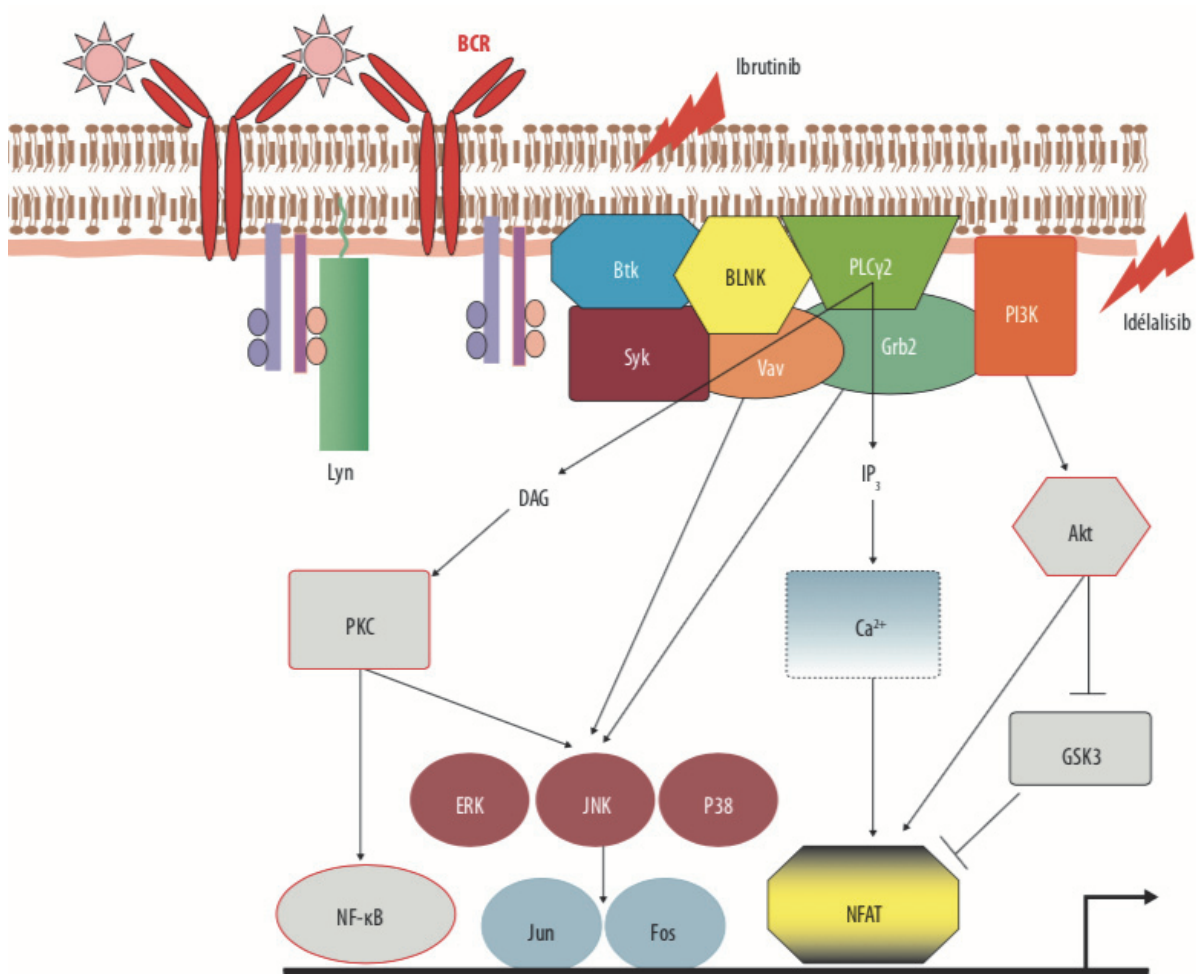


Figure 13 : Cibles de l'ibrutinib et de l'idélalisib dans la cascade de signalisation intracellulaire (signalosome) de la cellule B selon Cymbalista (39).

Notre travail étant essentiellement centré sur la molécule inhibitrice de la BTK, l'ibrutinib, nous n'aborderons dans la suite de notre thèse que cette molécule qui est le chef de file des thérapies ciblées de la LLC.

3 L'ibrutinib : 1^{ère} thérapie ciblée de la LLC

3.1 La molécule et son mécanisme d'action

L'ibrutinib, **inhibiteur de la BTK**, est une petite molécule puissante (**Figure 14**) qui cible et lie **spécifiquement** le résidu cystéine (le Cys-481) au niveau du site actif de la tyrosine kinase de Bruton. Cette fixation sur la protéine tyrosine kinase entraîne une inhibition prolongée de l'activité enzymatique de la BTK. Cette **liaison** est **covalente** et confère à l'ibrutinib son caractère d'inhibiteur **irréversible**. Pour que la BTK soit de nouveau active, elle devra à nouveau être synthétisée.

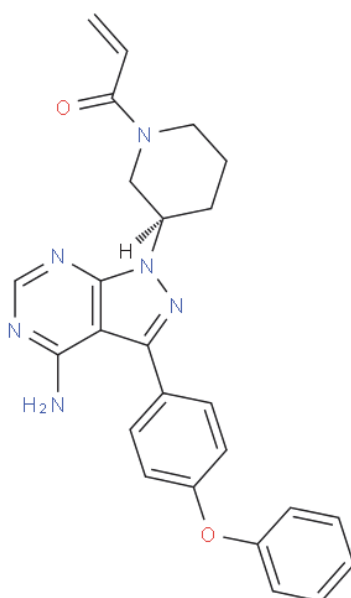


Figure 14 : Molécule d'ibrutinib (42).

L'IMBRUVICA[®] est le **premier représentant** des inhibiteurs de la BTK commercialisé sur le marché par le laboratoire *Janssen-Cilag*[®]. Les premiers essais cliniques de l'ibrutinib ont concerné des patients atteints de LLC en rechute pour lesquels les possibilités thérapeutiques s'avèrent très restreintes. Le médicament a d'abord été prescrit dans le cadre d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) de février à novembre 2014 avant que son AMM ne lui soit délivrée en novembre 2014, en monothérapie, pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique et du lymphome à cellules du manteau.

Une extension d'AMM a ensuite été obtenue en mai 2016, en monothérapie, pour le traitement de la macroglobulinémie de Waldenström.

Le médicament est administré par **voie orale**. Il se présente sous forme de gélules blanches et opaques qui contiennent chacune 140 mg d'ibrutinib. Aucun générique de l'ibrutinib n'est disponible à ce jour.

3.2 Pharmacocinétique de l'ibrutinib

L'ibrutinib a une **faible biodisponibilité orale** lors de la prise à jeun (2,9 %). Il est recommandé de prendre les gélules avec un grand verre d'eau environ une demi-heure avant ou deux heures après un repas, de préférence à **heure journalière fixe**. Les gélules doivent être avalées entières avec de l'eau, sans être ouvertes, ni cassées ni mâchées.

Après administration, la molécule se lie aux protéines plasmatiques à 97,3 %. Les enzymes responsables du **métabolisme** de l'ibrutinib sont les **CYP3A4** (*Cytochrome P450 3A4*). L'ibrutinib ne doit pas être pris avec du jus de pamplemousse car ce dernier augmente la fréquence et la gravité des effets indésirables (43). Ceci est dû au caractère d'inhibiteur enzymatique du pamplemousse sur les CYP3A4. Une fois inhibées, les enzymes ne peuvent donc plus métaboliser le médicament et un risque de surdosage survient alors.

L'**élimination** de la molécule est **rapide** (44). Environ 80 % du médicament sont éliminés dans les **selles** et près de 10 % dans les **urines**. Du fait de sa faible élimination urinaire, la posologie utilisée chez l'insuffisant rénal léger et modéré est inchangée. Cependant, une surveillance des patients insuffisants rénaux sévères sera à prévoir.

En ce qui concerne l'insuffisant hépatique, une surveillance en fonction du stade de l'hépatopathie est nécessaire.

3.3 Indications – posologies

3.3.1 Leucémie lymphoïde chronique (LLC)

Actuellement, l'ibrutinib est indiqué dans la LLC chez les patients **en rechute ou réfractaires** à un protocole de chimiothérapie, et en 1^{ère} ligne pour les patients inéligibles à l'immunochimiothérapie (patients porteurs de la délétion 17p ou de la mutation du gène TP53).

De nombreuses études sur l'utilisation potentielle de l'ibrutinib et d'autres thérapies ciblées en 1^{ère} ligne de traitement de la LLC sont en cours. Nous aborderons ces essais plus loin.

La posologie utilisée dans le traitement de la LLC en rechute ou réfractaire est de **420 mg par jour**, soit 3 gélules de 140 mg en une seule prise par voie orale.

L'administration du médicament est arrêtée en cas de progression de la leucémie ou d'intolérance du patient au traitement.

3.3.2 Lymphome à cellules du manteau (LCM)

Le lymphome à cellules du manteau est une des autres indications de l'ibrutinib. Selon l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), la posologie de l'ibrutinib utilisée dans le traitement du LCM est de **560 mg par jour** (ce qui représente 4 gélules de 140 mg).

3.3.3 Macroglobulinémie de Waldenström

L'ibrutinib est indiqué chez les patients atteints d'une macroglobulinémie de Waldenström qui ont reçu un traitement antérieur ou, en 1^{ère} intention chez les patients non éligibles à la chimiothérapie.

La posologie utilisée dans cette indication est la même que celle utilisée dans la LLC, à savoir **420 mg par jour**.

3.4 Effets indésirables décrits

Quel que soit le médicament ou la pathologie traitée, la recherche biomédicale vise à **améliorer l'efficacité** d'un traitement sans en augmenter la toxicité.

L'ibrutinib est dans l'ensemble bien toléré. A l'inverse du protocole FCR, il ne présente pas de toxicité sur les lymphocytes T (45).

Bien que l'ibrutinib soit de plus en plus utilisé dans le traitement de la LLC, il existe cependant peu de données sur la fréquence des effets indésirables et sur le pronostic des patients non suivis dans un essai clinique (46).

Mato *et al.* (47) rapportent qu'après 17 mois de traitement sous ibrutinib, un arrêt de traitement est constaté chez 41 % des 546 patients de l'étude, avec une durée médiane de traitement de 6 mois pour les patients ayant arrêté le traitement en raison d'effets indésirables et de 10 mois pour ceux l'ayant arrêté suite à une progression de leur maladie.

- Les principales toxicités de **grade 3 – 4** (sévères à très sévères), selon l'OMS, rapportées sont (47) :
 - Une **neutropénie** dans 18 % des cas ;
 - une **fibrillation auriculaire** (FA) dans 13 % des cas ;
 - une **pneumopathie** dans 9 % des cas ;
 - une **thrombopénie** dans 6 % des cas ;
 - une **anémie** dans 6 % des cas ;
 - une **hypertension artérielle** dans 6 % des cas.

Dans une méta-analyse, Leong *et al.* (48) soulignent également le risque de fibrillation auriculaire (FA) qui augmente significativement sous ibrutinib, son incidence pour la population générale étant nettement inférieure. Le suivi des patients est donc primordial pour détecter l'apparition d'une FA. Des études complémentaires sont maintenant nécessaires pour rechercher une éventuelle relation entre le temps d'exposition à l'ibrutinib et l'apparition d'une FA.

- Des effets indésirables de **grade 1 – 2** (légers à modérés), selon l’OMS, sont plus fréquemment rapportés : il s’agit de **diarrhées**, d’une **asthénie**, d’**arthralgies/myalgies**, d’une diminution de la réponse vaccinale ...

Ces toxicités touchent **plus de 20 % des patients** sous ibrutinib (49). L’inhibition d’EGFR (*Epidemial Growth Factor Receptor*) ou d’ITK (*Interleukin-2-inducible T cell Kinase*) par l’ibrutinib pourrait être responsable de ces événements indésirables (50) ; une réduction de la posologie peut permettre d’en réduire la fréquence et l’intensité (51).

Ces effets indésirables ont également été observés au cours d’une étude de phase Ib/II sur l’ibrutinib en monothérapie (52), et l’étude RESONATE (53) comparant l’ibrutinib à l’ofatumumab (anticorps monoclonal ciblant le CD20).

- Par ailleurs, les patients traités par ibrutinib peuvent parfois présenter une **susceptibilité accrue aux infections** causées par le champignon ***Aspergillus fumigatus***. En effet, l’ibrutinib inhibe l’activation macrophagique et la translocation nucléaire des facteurs de transcription – tels que **NFAT** (*Nuclear Factor of Activated T-cells*) et **NF-κB** (*Nuclear Factor-kappa B*) – empêchant ainsi le recrutement des polynucléaires neutrophiles. De plus, les monocytes et macrophages des patients sous ibrutinib semblent incapables de produire la cytokine **TNF-α** (*Tumor Necrosis Factor-alpha*) impliquée dans la nécrose tumorale. La phagocytose par les macrophages n’est cependant pas affectée par cette thérapie ciblée.
- La question d’une **prophylaxie antifongique** s’est alors posée chez les patients sous ibrutinib. Il est admis que l’ibrutinib induit un déficit immunitaire et expose les patients à un risque d’infections fongiques. Toutefois, de nombreuses molécules **antifongiques** agissent comme des **inhibiteurs du cytochrome P450 3A4**, enzyme, rappelons-le, impliquée dans le métabolisme de l’ibrutinib. Une inhibition du cytochrome P450 3A4 entraînerait une élévation de la concentration sanguine en ibrutinib. Il est donc nécessaire de cibler les patients pour lesquels cette prophylaxie antifongique serait bénéfique d’autant plus que le risque absolu d’infections fongiques est peu élevé (54).

Selon le résumé des caractéristiques du produit (RCP), la posologie de 420 mg par jour d'ibrutinib devra être diminuée si un antifongique est prescrit.

3.5 Avantages et inconvénients divers liés à la thérapie ciblée

Comparées aux traitements médicamenteux classiques, les thérapies ciblées présentent des avantages mais aussi des inconvénients.

Parmi les **avantages**, nous retenons :

- Une administration orale, meilleur confort pour le patient.
- Une meilleure tolérance et une meilleure efficacité (notamment chez les patients à haut risque ou en rechute) comparé aux molécules du protocole d'immunochimiothérapie FCR.
- Une rémission durable chez tous les patients atteints de LLC traités comme nous le verrons dans l'analyse des résultats obtenus avec l'ibrutinib, que nous développerons ci-dessous.

Cependant, quelques **inconvénients** doivent être notés :

- La durée du traitement qui, à l'inverse des cures de chimiothérapie, est pour l'instant à vie ;
- une tolérance aux thérapies ciblées qui diminue avec l'âge ;
- un recul insuffisant à ce jour avec la thérapie ciblée pour connaître suffisamment les effets indésirables à long terme.

Par ailleurs, l'ibrutinib présente une toxicité moindre par rapport aux antinéoplasiques conventionnels. Cela peut être considéré comme un avantage, mais cela représente aussi un inconvénient. En effet, l'absence de toxicité directe du traitement ciblé sur les clones tumoraux ne permet pas d'obtenir une maladie résiduelle indétectable avec l'utilisation en monothérapie de la molécule. Autrement dit, les cellules tumorales sont inhibées mais ne seraient pas éliminées.

3.6 Résultats des essais obtenus avec l'ibrutinib

Les **études précliniques** ont tout d'abord montré que l'ibrutinib inhibait efficacement la migration et l'adhésion des cellules B malignes *in vitro* ainsi que leur prolifération et leur survie *in vivo* (55). Ces résultats préliminaires ont donc naturellement ouvert la voie aux essais cliniques.

Les **premiers essais cliniques** qui suivirent ont porté avant tout sur les LLC à haut risque pour lesquelles il n'y avait pas de solution thérapeutique satisfaisante. Ces LLC de haut risque ont été définies comme suit (56) :

- LLC réfractaires aux analogues des purines ou rechutant dans les deux ans après un traitement par immunochimiothérapie ;
- LLC avec une délétion 17p et/ou une mutation du gène TP53.

Dans plusieurs études, des essais cliniques d'ibrutinib en 1^{ère} ligne de traitement ont également été réalisés parallèlement aux études sur les LLC à haut risque. Nous rapporterons l'ensemble des résultats obtenus que ce soit chez des patients en rechute ou des patients en 1^{ère} ligne de traitement.

De façon générale, l'efficacité de l'ibrutinib a été évaluée selon des critères bien définis, à savoir :

- La **survie sans progression** (*Progression Free Survival*), ou temps écoulé entre la randomisation et la progression tumorale ou le décès du patient.
- Le taux de **survie globale** (*Overall Survival*) correspondant au temps entre la randomisation et le décès quelle qu'en soit la cause.
- Le taux de **réponse globale** (*Overall Response Rate*) qui correspond au pourcentage de patients ayant une réduction de la masse tumorale après traitement. Cet indicateur est généralement utilisé dans les phases précoces.
- La **durée de la réponse** (*Duration of Response*) définie par le temps compris entre la réponse tumorale avérée et la progression de la maladie.
- Enfin, le taux de **rémission complète** (*Complete Remission*) correspondant au pourcentage de patients n'ayant plus de tumeur (d'après l'imagerie et/ou la biologie).

Les résultats des principales études réalisées avec l'ibrutinib sont présentés ci-après et résumés dans le **Tableau 5**. Nous aborderons successivement :

- l'ibrutinib en 1^{ère} ligne de traitement versus en R/R ;
- l'ibrutinib en fonction du statut mutationnel du gène IgVH ;
- l'ibrutinib en fonction de la délétion 17p ;
- comparaison ibrutinib et anticorps anti-CD20 ;
- ibrutinib en association à d'autres molécules.

NCT Nom de l'étude (molécules)	Type d'étude	Auteurs référence	Début étude	Nombre de patients	Âge médian (ans)	Suivi médian (mois)	Objectif primaire : taux de survie sans progression	Objectif secondaire : taux de survie globale
NCT01109069 (ib. : TN vs R/R)	Phase Ib/II Non randomisée	O'Brien et al. (16)	2010	132 (31 TN ; 101 R/R)	68	67	A 7 ans TN 80 % R/R 32 %	A 7 ans TN 75 % R/R 52 %
RESONATE-17 (ib. seul chez patients porteurs de t17p et en R/R)	Phase II bras unique	O'Brien et al. (57)	2013	144	64	27,6	A 24 mois 63 %	A 24 mois 75 %
NCT01973387 (ib. vs ritux.)	Phase III randomisée	Huang et al. (58)	2013	156 (104 ; 52)	66	17,8	A 18 mois ib. 74 % ritux. 12 %	A 24 mois ib. 80 % ritux. 58 %
NCT01578707 RESONATE (ib. vs ofa.)	Phase III randomisée	Byrd et al. (53)	2012	391 (195 ; 196)	67	9,4	A 6 mois ib. 88 % ofa. 65 %	A 12 mois ib. 90 % ofa. 81 %
NCT01217749 (ib. + ofa.)	Phase Ib/II Non randomisée 3 groupes	Jaglowski et al. (59)	2010	71	64	16,4	A 12 mois G1 89 % G2 85 % G3 75 %	A 12 mois G1 92 % G2 85 % G3 87 %
NCT01611090 HELIOS (ib + BR vs placebo + BR)	Phase III randomisée	Chanan-Khan et al. (60)	2012	578 (289 ; 289)		17	A 36 mois ib. + BR 68 % placebo + BR 14 %	A 36 mois ib. + BR 82 % placebo + BR 73 %
NCT01264574 ILLUMINATE (ib + obi. vs ch. + obi.)	Phase III randomisée	Moreno et al. (61)	2014	229 (113 ; 116)	71	31,3	A 30 mois ib. + obi. 79 % ch. + obi. 31 %	A 30 mois ib. + obi. 86 % ch. + obi. 85 %
NCT01886872 (BR. vs ib. seul vs ib. + ritux.)	Phase III randomisée	Woyach et al. (62)	2016	547 (183 ; 182 ; 182)	71	38	A 24 mois G1 74 % G2 87 % G3 88 %	A 24 mois G1 95 % G2 90 % G3 94 %
NCT01722487 RESONATE-2 (ib vs ch.)	Phase III randomisée	Burger et al. (63)	2013	269 (136 ; 133)	73	18,4	A 18 mois ib. 90 % ch. 52 %	A 24 mois ib. 98 % ch. 85 %

Tableau 5 : Principales études portant sur l'évaluation de l'efficacité de l'ibrutinib.

ib. = ibrutinib
ritux. = rituximab
ofa. = ofatumumab
obi. = obinutuzumab
BR = Bendamustine + Rituximab
TN = Treatment Naïve
R/R = Rechute/Réfractaire
vs = versus

3.6.1 Ibrutinib en 1^{ère} ligne de traitement versus ibrutinib en rechute/réfractaire (R/R)

Cet essai de **phase Ib/II** [Numéros ClinicalTrials.gov : NCT01105247 et NCT01109069 (16)] constitue actuellement **le plus long suivi** jamais réalisé chez des patients atteints de LLC traités par **ibrutinib en monothérapie**.

L'efficacité de l'ibrutinib à la dose de 420 mg ou 840 mg a été testée chez **132 patients** [101 patients en **R/R** et 31 patients **en 1^{ère} ligne** (« treatment naive »/TN)]. L'âge médian des patients était de **68 ans** (43 % d'entre eux avaient plus de 70 ans).

Les caractéristiques détaillées des patients sont présentées en **Annexe 1**. Tous les patients inclus dans cette étude ont bénéficié d'une **antibioprophylaxie** bien qu'elle soit facultative.

La thérapie ciblée a été administrée chez ces patients jusqu'à progression de la maladie ou apparition de toxicités trop importantes.

3.6.1.1 Résultats après 3 ans de suivi

Le temps médian de traitement a été de 30 mois pour le groupe TN contre 23 mois pour les patients en R/R.

L'ibrutinib a été administré pendant plus de 2 ans chez 81 % des patients traités en 1^{ère} ligne et chez 46 % des patients atteints d'une LLC en R/R.

Le taux de réponse globale (ORR) obtenu est de **84 %** dans le groupe TN et **90 %** pour les patients en R/R.

Après un temps médian de suivi de **35,2 mois**, une rémission durable a été observée chez tous les patients atteints de LLC, indépendamment de leur profil génétique.

La médiane de survie sans progression n'a été atteinte dans aucun groupe (à 30 mois, le taux de survie sans progression a été estimé à 96 % dans le groupe TN et à 69 % dans le groupe des patients en R/R).

La médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun groupe (à 30 mois, le taux de survie globale a été estimé à 97 % pour le groupe TN et à 79 % dans le groupe des patients en R/R) (52).

3.6.1.2 Résultats après 5 ans de suivi

Après 5 ans, les résultats prometteurs observés à 3 ans ont été confirmés par l'étude d'O'Brien *et al.* (16).

Le temps médian de traitement était de 65 mois pour le groupe TN contre 39 mois pour les patients en R/R.

L'ibrutinib a été administré pendant plus de 4 ans chez 77 % des patients traités en 1^{ère} ligne. Parmi ceux-ci, 45 % ont interrompu leur traitement au cours de l'étude principalement suite à l'apparition d'effets indésirables (19 %) ou à la progression de la maladie (6 %).

Dans le groupe des patients en R/R, l'ibrutinib a été administré pendant plus de 4 ans chez 39 % des patients, cependant 72 % d'entre eux ont interrompu le traitement principalement suite à l'apparition d'effets indésirables (21 %) ou à la progression de la maladie (33 %).

Après 5 ans d'utilisation, le taux de réponse globale sous ibrutinib a été estimé à 87 % dans le groupe TN contre 89 % dans le groupe des patients en R/R. Le temps médian de suivi a été de 61,5 mois.

Les courbes de survie sans progression (**Figure 15**) et de survie globale (**Figure 16**) des patients selon la ligne de traitement sont présentées ci-dessous.

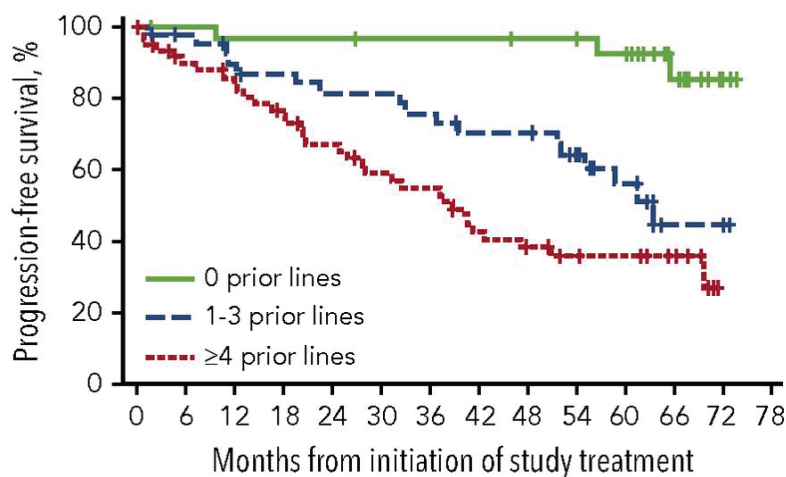


Figure 15 : Courbes de survie sans progression selon le nombre de lignes de traitement antérieures à l'administration d'ibrutinib (16).

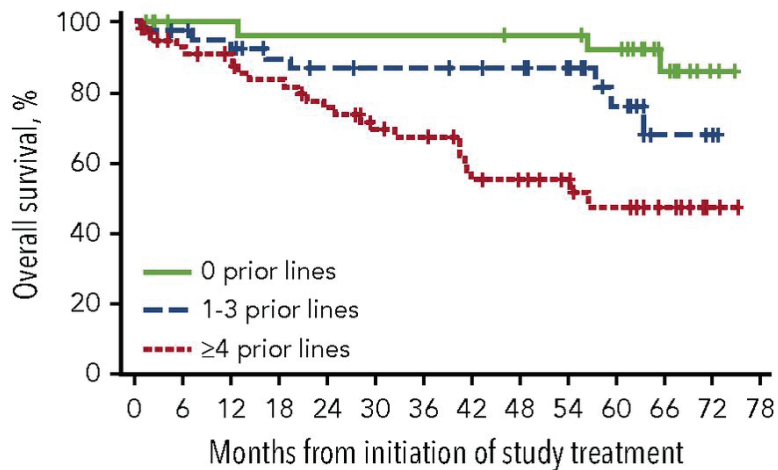


Figure 16 : Courbes de survie globale des patients selon le nombre de lignes de traitement antérieures à l'administration d'ibrutinib (16).

Pour les patients traités par ibrutinib et n'ayant reçu aucun traitement au préalable (courbes vertes) :

- Le taux de **survie sans progression** avoisine les **90 %** (contre 43 % pour les patients traités par le protocole FCR en 1^{ère} ligne) et la médiane de survie sans progression n'a pas été atteinte ;
- le taux de **survie globale** est de **92 %**, la médiane de survie globale n'a pas été atteinte dans ce groupe ;
- les **effets indésirables** constatés ont conduit à **diminuer la dose** administrée dans **13 %** des cas ;
- après 5 ans de suivi, un peu plus de **la moitié** (55 %) des patients était **encore traitée** par l'ibrutinib ;
- un meilleur taux de **rémission complète** est observé dans ce groupe (29 % *versus* 10 % pour l'autre groupe).

Pour les LLC en rechute/réfractaire (courbes bleues et rouges) :

- Le taux de **survie sans progression** dépasse les **40 %** et la médiane se situe à **51 mois** pour les patients ayant reçu plus de 4 lignes de traitement avant l'administration d'ibrutinib ;
- le taux de **survie globale** observé est de **60 %** à 5 ans et la médiane de survie globale n'a pas été atteinte.

Globalement, plus le nombre de thérapies reçues avant l'introduction de l'ibrutinib est limité, meilleurs sont les taux de survie sans progression et de survie globale.

3.6.1.3 Résultats après 7 ans de suivi

Dix-sept patients en 1^{ère} ligne de traitement et 21 en R/R étaient encore suivis après 7 ans de traitement par ibrutinib. Le suivi médian était de 67 mois (64). Le taux de **réponse globale a été estimé à 89 %**.

Dans le groupe TN :

- La durée médiane de réponse n'a pas été atteinte ;
- la médiane de survie sans progression n'a pas été atteinte (taux de 80 % à 7 ans **Figure 17**) ;
- la médiane de survie globale n'a pas été atteinte non plus (taux de 75 % à 7 ans).

Ces résultats apparaissent très encourageants puisque les médianes de survie sans progression et de survie globale n'ont pas été atteintes.

Pour les patients en R/R : les médianes ont quant à elles été atteintes. La médiane de durée de réponse est de 57 mois, celle de la survie sans progression est de 51 mois (avec un taux de survie sans progression de 32 % à 7 ans). En revanche, la médiane de survie globale n'a pas été atteinte (avec un taux de survie globale de 52 % à 7 ans).

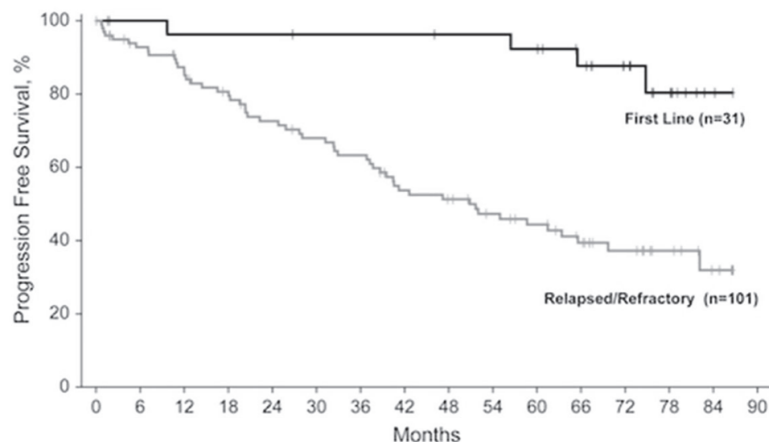


Figure 17 : Courbes de survie sans progression des patients traités par l'ibrutinib en 1^{ère} ligne (courbe du haut) et en R/R (courbe du bas) (64).

Ces résultats de l'équipe d'O'Brien ont été confirmés dans l'essai de phase II d'Ahn *et al.* (65).

3.6.2 Ibrutinib et statut mutationnel du gène IgVH

Le statut mutationnel du gène IgVH constituant un élément pronostique de la LLC comme nous l'avons vu précédemment, a été pris en compte dans l'étude d'O'Brien *et al.* (16). La **Figure 18** présente la survie sans progression des patients sous ibrutinib selon leur profil mutationnel pour le gène IgVH. La médiane de survie sans progression dans le groupe **IgVH muté** est de **63 mois** contre **43 mois** pour le groupe **IgVH non muté**.

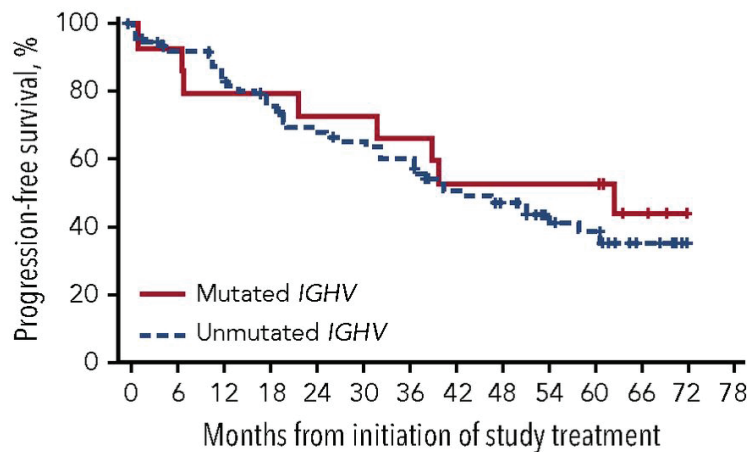


Figure 18 : Courbes de survie sans progression des patients selon le profil muté ou non pour le gène IgVH (16).

En ce qui concerne la survie globale des patients, celle-ci est semblable dans les 2 groupes (après 5 ans de traitement, les taux sont de 66 % chez les patients avec un profil IgVH muté *versus* 57 % pour ceux ne présentant pas la mutation). Quel que soit le profil mutationnel du gène IgVH, la médiane de survie globale n'a pas été atteinte (**Figure 19**).

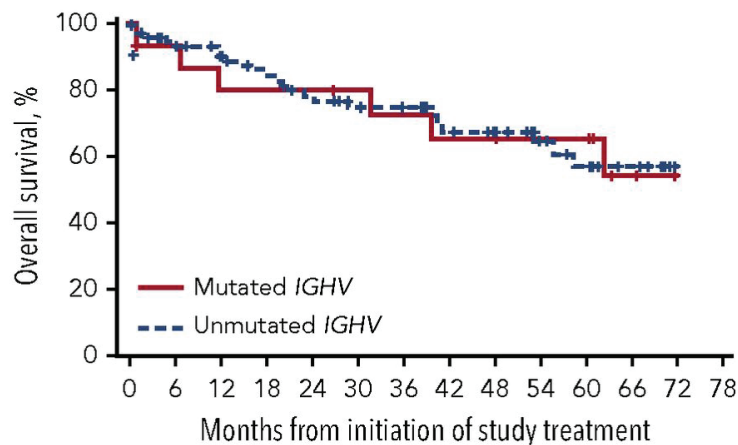


Figure 19 : Courbes de survie globale selon le profil muté ou non pour le gène IgVH (16).

3.6.3 Ibrutinib et délétion 17p

L'impact des anomalies chromosomiques, notamment de la délétion 17p, a également été étudié lors des essais sur l'ibrutinib.

- Dans l'étude d'O'Brien *et al.* portant sur 34 patients en R/R et porteurs de la délétion 17p, les survies sans progression (médiane à 27 mois) et globale (médiane à 57 mois) sont inférieures à celles des patients avec caryotype normal ou porteurs d'autres anomalies chromosomiques (**Figure 20 et Figure 21**). La **délétion 17p** est de ce fait considérée comme un facteur de **mauvais pronostic**. Le temps médian de traitement a été de 24 mois pour ces patients.

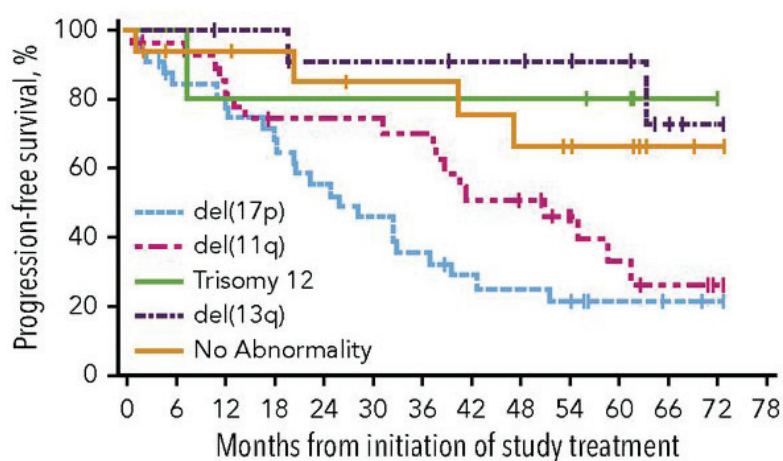


Figure 20 : Courbes de survie sans progression des patients en R/R sous ibrutinib, selon l'anomalie génétique présente (16).

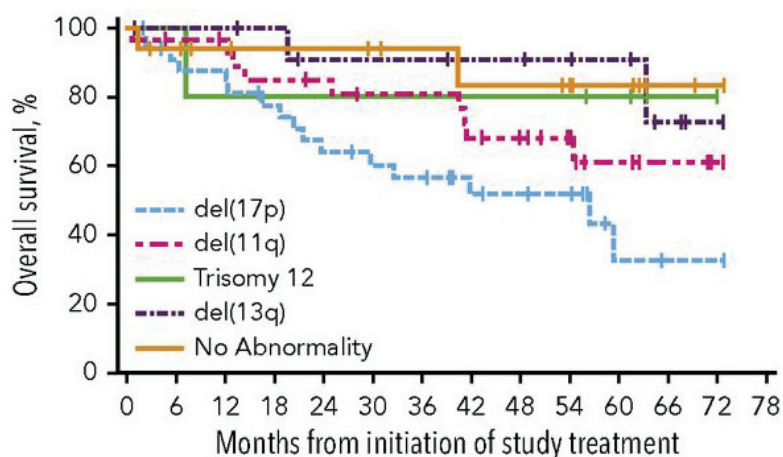


Figure 21 : Courbes de survie globale des patients en R/R, traités par ibrutinib, selon l'anomalie génétique présente (16).

De meilleurs résultats sont constatés chez des patients atteints de LLC traités par ibrutinib avant l'apparition de ces anomalies génétiques.

- L'essai de **phase II RESONATE-17** (Numéro ClinicalTrials.gov : NCT01744691) (57) à bras unique a également étudié l'efficacité de l'ibrutinib chez **137 patients** atteints d'une LLC en **R/R** et porteurs de la **délétion 17p**. L'âge médian des patients était de **64 ans**. Les caractéristiques détaillées des patients inclus dans cette étude sont présentées en **Annexe 2**.

Les résultats de la survie sans progression et de la survie globale sont présentés dans les **Figure 22 et Figure 23**.

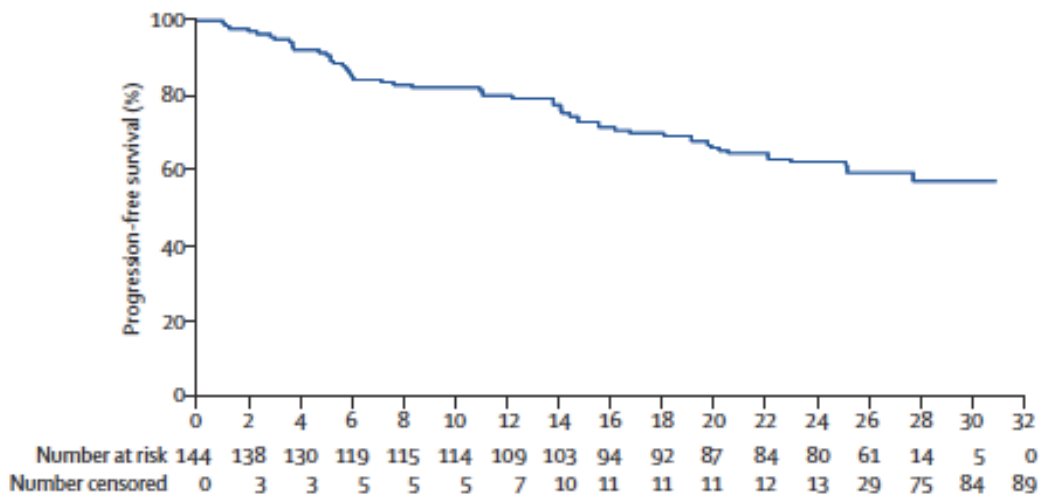


Figure 22 : Courbe de survie sans progression des patients atteints de LLC et porteurs de la délétion 17p sous ibrutinib (57).

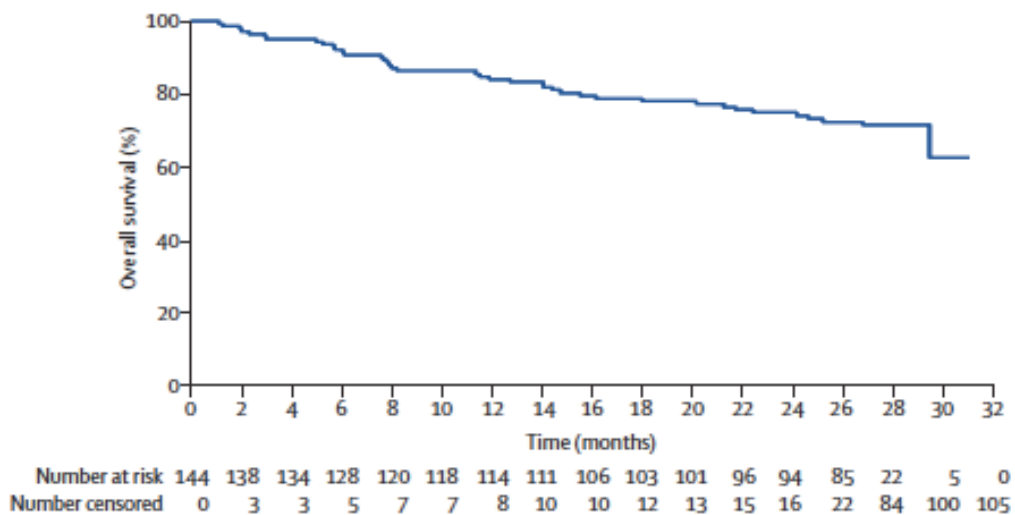


Figure 23 : Courbe de survie globale des patients atteints de LLC et porteurs de la délétion 17p sous ibrutinib (57).

3.6.4 Ibrutinib et anticorps monoclonaux anti-CD20

3.6.4.1 Ibrutinib versus rituximab

L'efficacité de l'ibrutinib a été comparée à celle du rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20 largement utilisé dans le traitement de la LLC. Une étude de **phase III** randomisée (Numéro ClinicalTrials.gov : NCT01973387) (58) portant au total sur 156 patients atteints de LLC en **R/R** (104 ayant reçu 420 mg d'ibrutinib par jour, et 52 patients ayant suivi 6 cycles de rituximab). L'âge médian des patients se situait à **66 ans**. Les caractéristiques détaillées des patients sont présentées en **Annexe 3**. Les résultats obtenus montrent la supériorité indéniable de l'ibrutinib en monothérapie sur le rituximab notamment pour ce qui est de survie sans progression et à un moindre degré, de survie globale (**Figure 24 et Figure 25**).

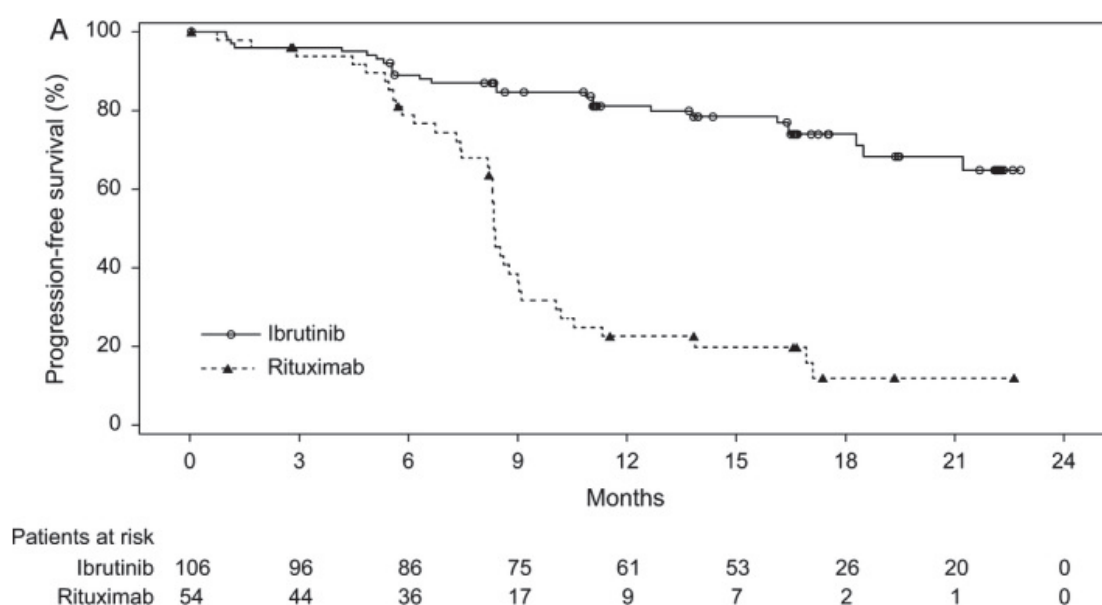


Figure 24 : Courbes de survie sans progression des patients traités par ibrutinib (courbe du haut) ou par rituximab (courbe du bas) (58).

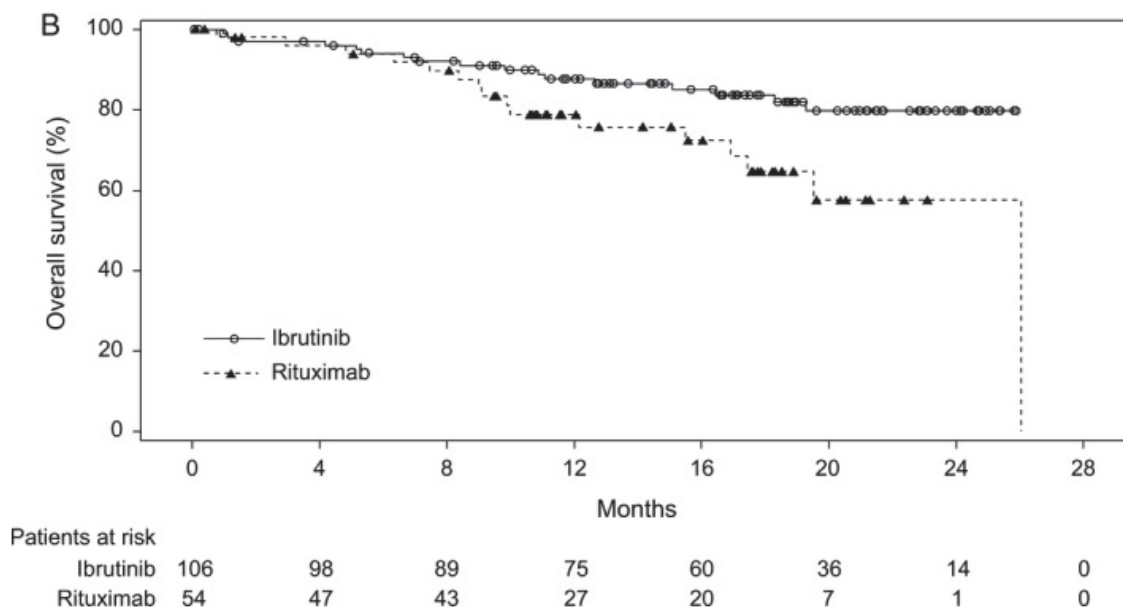


Figure 25 : Courbes de survie globale des patients traités par ibrutinib (courbe du haut) ou par rituximab (courbe du bas) (58).

3.6.4.2 Ibrutinib versus ofatumumab

L'ibrutinib a également été comparé à l'ofatumumab, autre anticorps monoclonal anti-CD20, qui est aussi utilisé dans la prise en charge thérapeutique des leucémies lymphoïdes chroniques. L'ofatumumab a notamment démontré sa capacité à provoquer la lyse cellulaire, aussi bien dans les cellules à expression élevée et basse de CD20 que dans les cellules résistantes au rituximab. C'est une étude de **phase III « RESONATE »** (Numéro ClinicalTrials.gov : NCT01578707) qui a eu pour objectif de comparer ces deux traitements en monothérapie chez **391 patients** présentant une LLC en **R/R** (53). L'âge médian des patients inclus dans cette étude était de **67 ans**. Les caractéristiques détaillées des patients sont présentées en **Annexe 4**.

- 195 patients sur les 391 patients inclus dans l'étude ont reçu 420 mg **d'ibrutinib** par jour jusqu'à progression de la maladie ou apparition d'une toxicité non acceptable.

La médiane de survie sans progression n'a pas été atteinte pour ces patients (pour une médiane de suivi se situant à 9,4 mois) suggérant un bénéfice important grâce à l'utilisation de l'ibrutinib.

Le taux de survie globale à 3 ans était de 74 % et la médiane n'a pas été atteinte.

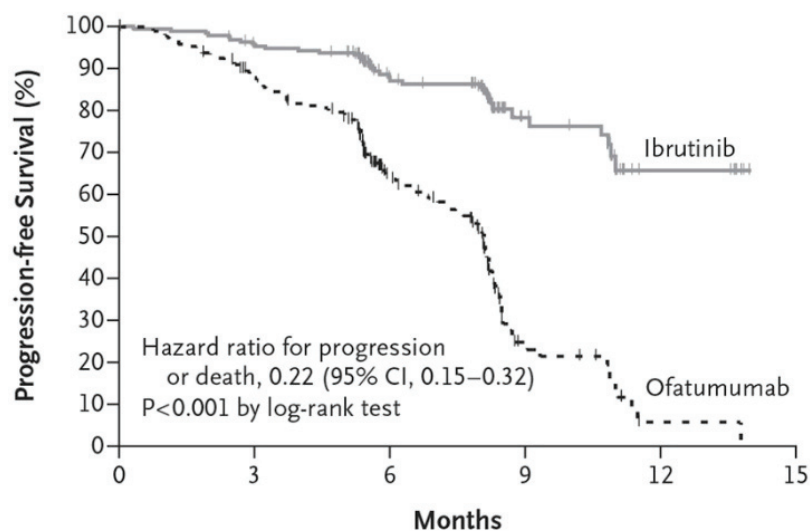
Des arrêts de traitement ont été observés et leurs causes ont été :

- Une **progression de la maladie** pour 5 % des patients.
 - Des **évènements indésirables** chez 4 % des patients.
 - Un **décès** dans 4 % des cas.
- 196 autres patients ont été traités par l'anticorps monoclonal **anti-CD20** pendant 24 semaines. Le schéma posologique était le suivant : 300 mg en intraveineux (IV) la première semaine, puis 2 000 mg en IV une fois par semaine pendant 7 semaines et toutes les 4 semaines pour les 16 semaines restantes. La médiane de survie sans progression a été de 8,1 mois pour ce groupe.

Les causes de l'arrêt du traitement dans ce groupe de patients ont été :

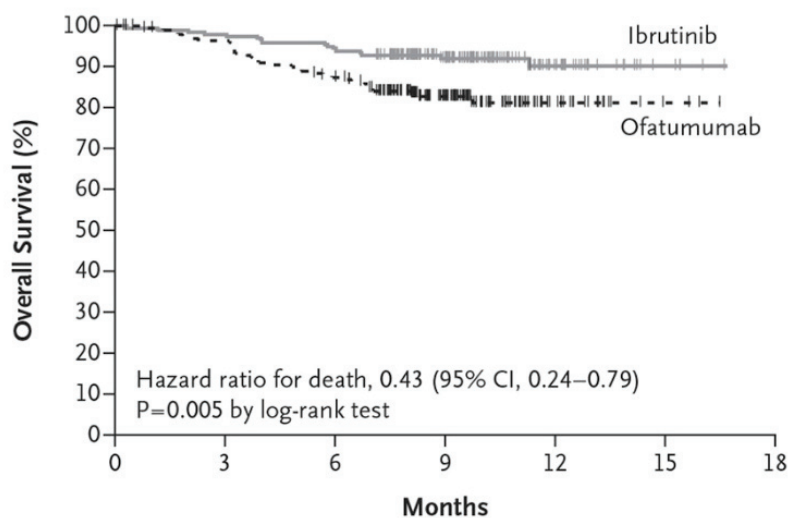
- Une **progression de la maladie** pour 19 % des patients.
- Des **évènements indésirables** chez 4 % des patients.
- Un **décès** dans 5 % des cas.

Les résultats de cette étude montrent que l'ibrutinib prolonge significativement la survie sans progression des patients ainsi que leur survie globale (**Figure 26 et Figure 27**). La durée médiane de survie globale n'a été atteinte dans aucun des deux groupes.



No. at Risk						
Ibrutinib	195	183	116	38	7	
Ofatumumab	196	161	83	15	1	0

Figure 26 : Courbes de survie sans progression des patients traités par ibrutinib (courbe du haut) ou par ofatumumab (courbe du bas) (53).



No. at Risk						
Ibrutinib	195	191	184	115	32	5
Ofatumumab	196	183	164	88	21	3

Figure 27 : Courbes de survie globale des patients traités par ibrutinib (courbe du haut) ou par ofatumumab (courbe du bas) (53).

3.6.5 Ibrutinib en association avec d'autres molécules

3.6.5.1 Ibrutinib + ofatumumab

Soixante et onze patients atteints d'une LLC en **R/R** ont été inclus dans l'étude de **phase Ib/II** (Numéro ClinicalTrials.gov : NCT01217749) (59) testant cette association thérapeutique. L'âge médian des patients était de **64 ans**, les caractéristiques détaillées des patients sont présentées en **Annexe 5**.

Les patients ont été répartis en 3 groupes selon le protocole d'administration des deux molécules (Figure 28) :

- Le **premier groupe** a reçu 420 mg d'ibrutinib par jour pendant 28 jours (1 cycle) avant l'introduction de l'ofatumumab ;
- Dans le **deuxième groupe**, l'ibrutinib et l'ofatumumab ont été administrés en même temps dès le début ;
- Pour le **troisième groupe**, les patients ont reçu 2 cycles de thérapie par ofatumumab avant l'introduction de l'ibrutinib.

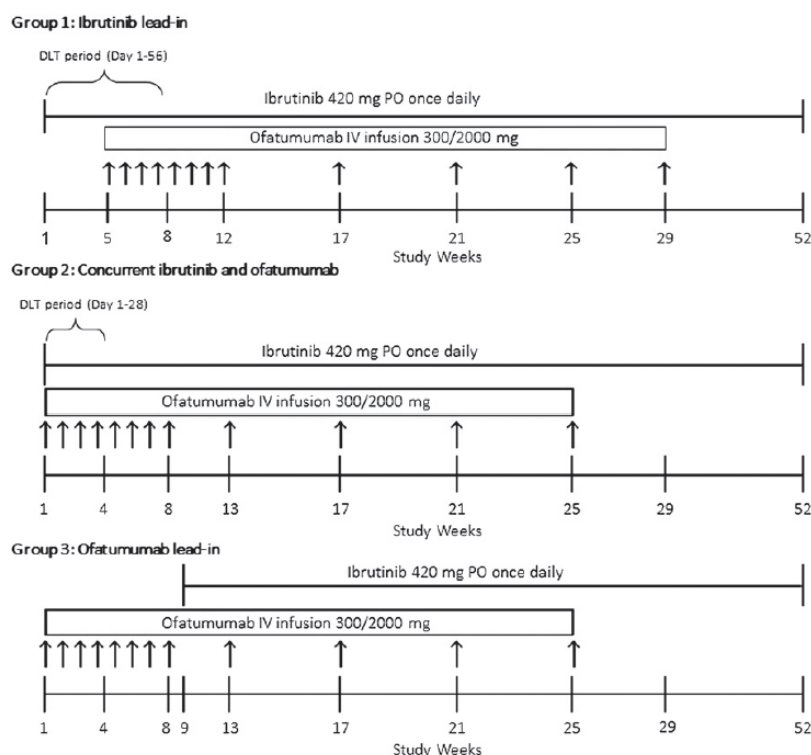


Figure 28 : Schémas d'administration de l'ibrutinib et de l'ofatumumab selon le groupe de patients (59).

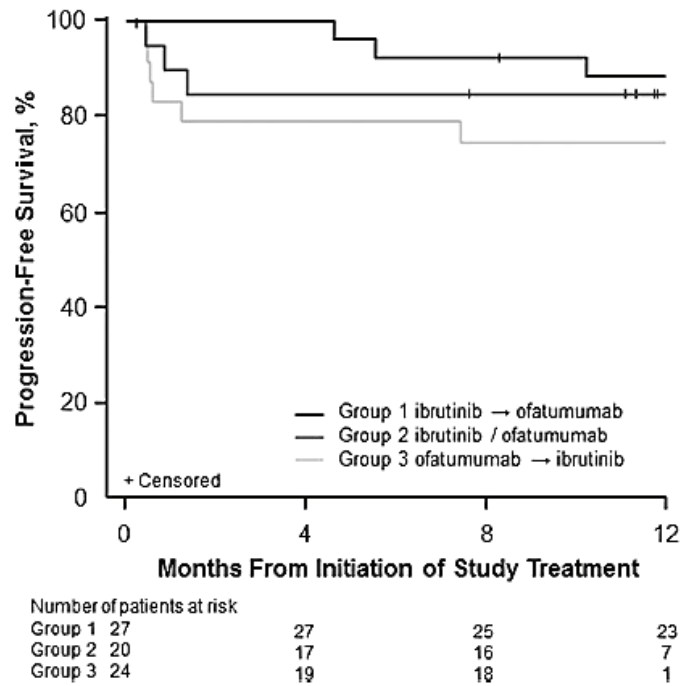


Figure 29 : Courbes de survie sans progression selon le groupe de patients (59).

La survie sans progression s'est révélée supérieure dans le groupe 1, soit lorsque l'ibrutinib était administré seul et avant l'anticorps monoclonal (**Figure 29**).

3.6.5.2 Ibrutinib + bendamustine + rituximab versus placebo + bendamustine + rituximab

Un essai randomisé de **phase III HELIOS** (Numéro ClinicalTrials.gov : NCT01611090) (60) publié en 2015, portant sur 578 patients en **R/R** a eu pour objectif de comparer l'efficacité de l'ibrutinib associé à la combinaison bendamustine et rituximab (BR). Les patients répartis en deux groupes ont reçu soit ibrutinib (420 mg) + bendamustine + rituximab (BR), soit un placebo + BR. Les caractéristiques détaillées des patients inclus dans cette étude sont présentées en **Annexe 6**.

Après 6 mois de traitement par BR, les patients ont continué à prendre l'ibrutinib seul ou le placebo seul jusqu'à progression de la maladie ou l'apparition de toxicités inacceptables. Les patients porteurs de la délétion 17p avaient été exclus de cette étude.

Les résultats obtenus montrent :

- Un **taux de réponse globale** plus élevé dans le groupe ibrutinib + BR (87,2 % *versus* 66,4 % dans l'autre groupe) ;
- Une **médiane de survie sans progression** non atteinte dans le groupe ibrutinib + BR, alors qu'elle est de 14,3 mois pour le groupe placebo + BR, et un taux de survie sans progression à 36 mois de 68 % dans le groupe ibrutinib + BR *versus* 13,9 % pour le groupe placebo + BR (**Figure 30**).

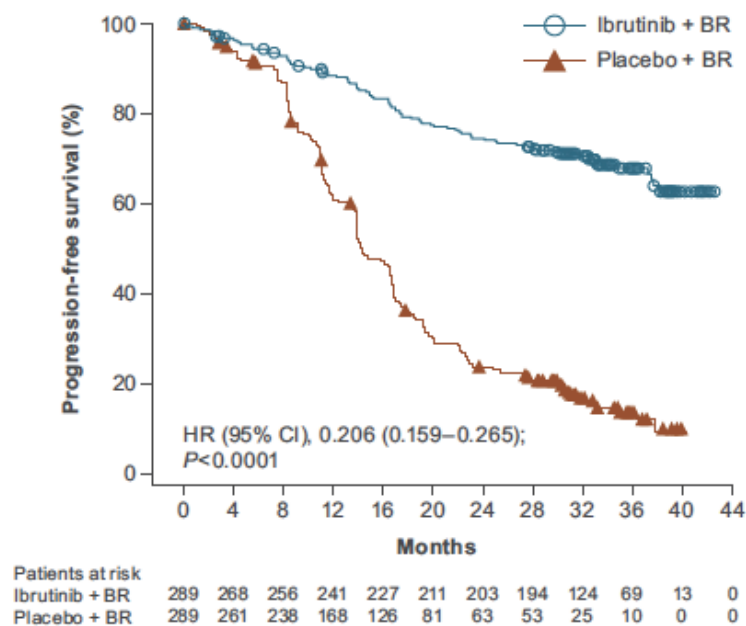


Figure 30 : Courbes de survie sans progression des patients traités par ibrutinib + BR (courbe du haut) versus placebo + BR (courbe du bas) (60).

De plus, sur le plan de la **survie globale**, l'association ibrutinib + BR s'est révélée également supérieure à l'association placebo + BR avec un taux à 36 mois de 81,6 % *versus* 72,9 % (**Figure 31**).

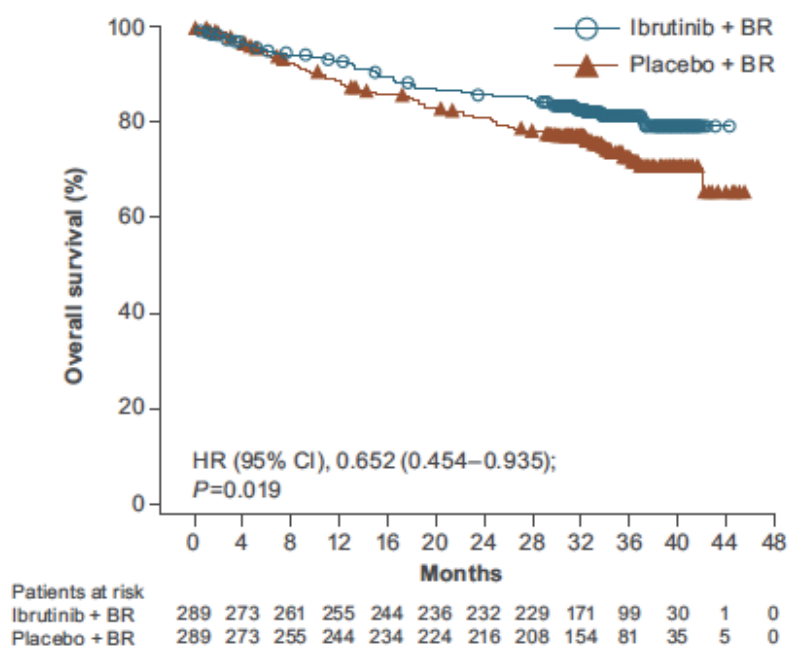


Figure 31 : Courbes de survie globale des patients traités par ibrutinib + BR (courbe du haut) versus placebo + BR (courbe du bas) (60).

Par ailleurs, la recherche de la maladie résiduelle (MRD) effectuée chez les patients des deux groupes après rémission complète a montré qu’aucune MRD n’a été détectée pour 26,3 % des patients sous ibrutinib contre 6,2 % pour le groupe sous placebo (**Figure 32**).

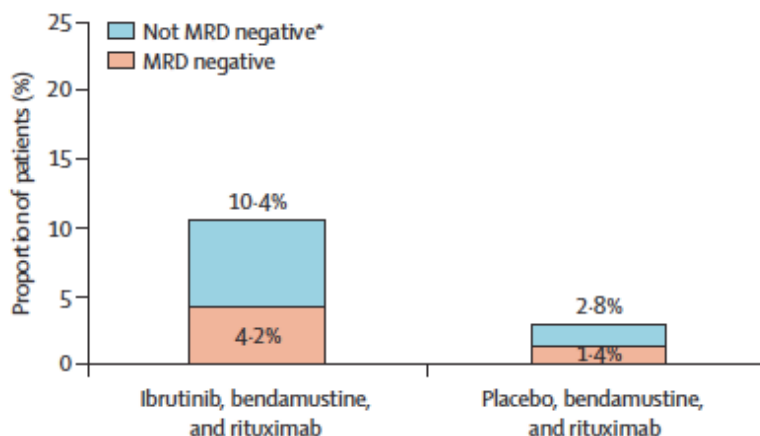


Figure 32 : Analyse de la MRD chez les patients ayant obtenu une rémission complète ou une rémission complète avec une récupération incomplète de la moelle osseuse (60).

Au total, l’association ibrutinib + BR diminue de 80 % le risque de progression de la pathologie ou de décès.

3.6.5.3 Ibrutinib + obinutuzumab versus chlorambucil + obinutuzumab

L'obinutuzumab est un anticorps monoclonal anti-CD20 recombinant humain de type II. Il a été testé en association avec l'ibrutinib dans l'essai de **phase III iLLUMINATE** (Numéro ClinicalTrials.gov : NCT02264574) (61) incluant **229 patients** d'âge médian de **71 ans**. Les caractéristiques détaillées des patients sont présentées en **Annexe 7**. L'étude randomisée a été menée chez des patients atteints de LLC, **n'ayant reçu aucun traitement auparavant**. Sur les 229 patients, 113 ont ainsi reçu l'association ibrutinib + obinutuzumab et 116 patients, l'association classique : chlorambucil + obinutuzumab.

L'association ibrutinib + obinutuzumab s'est révélée supérieure à l'association chlorambucil + obinutuzumab à propos de la survie sans progression (à 30 mois, le taux étant de 79 % *versus* 31 %). Les résultats de la survie sans progression sont présentés dans la **Figure 33**.

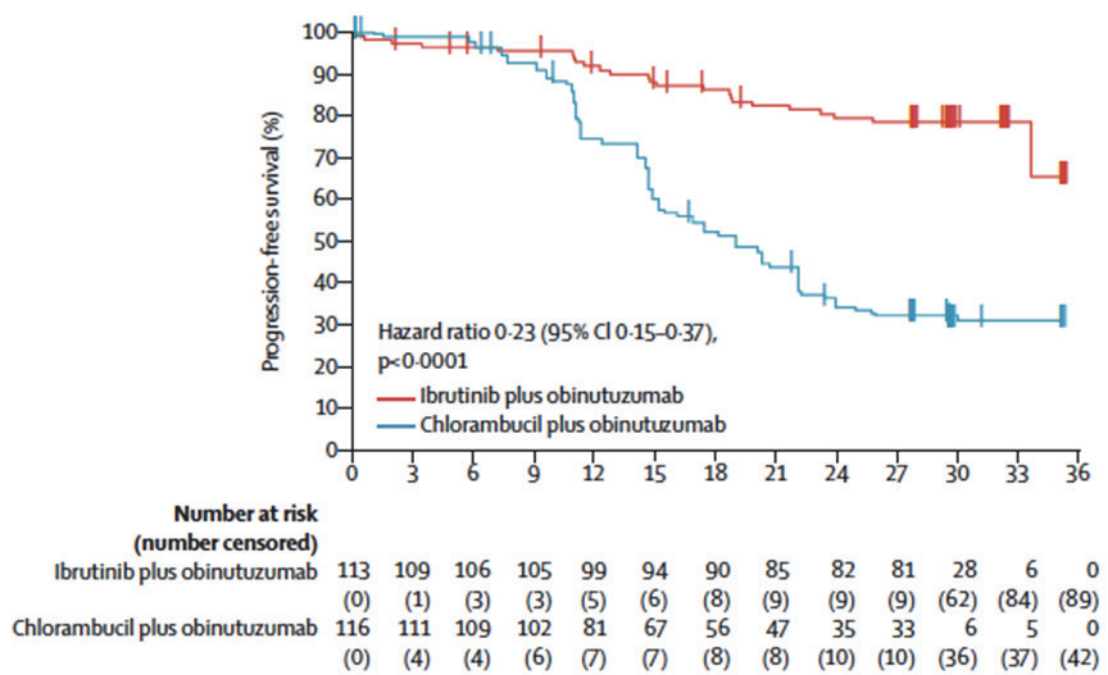


Figure 33 : Courbes de survie sans progression des patients inclus dans l'étude iLLUMINATE (61).

3.6.6 Ibrutinib versus diverses molécules

3.6.6.1 Ibrutinib versus immunochimiothérapie

Dans cet essai de **phase III** (Numéro ClinicalTrials.gov : NCT01886872) (62), l'efficacité de l'ibrutinib a été évaluée vis-à-vis d'associations thérapeutiques actuellement utilisées pour le traitement de la LLC (BR, ibrutinib + rituximab). L'étude a concerné 547 patients atteints d'une LLC **non traitée au préalable**, ayant pour moyenne d'âge **71 ans**. Les caractéristiques détaillées des patients sont présentées en **Annexe 8**.

Sur les 549 patients :

- 183 patients ont reçu **bendamustine + rituximab** ;
- 182 patients ont reçu **ibrutinib + rituximab** ;
- 182 patients ont reçu **ibrutinib** seul.

La durée médiane de suivi a été de **38 mois**. Aucune différence significative n'a été relevée en ce qui concerne la survie sans progression entre le groupe ibrutinib + rituximab et le groupe ibrutinib en monothérapie. Pour la survie globale, les résultats étaient similaires entre les 3 groupes (**Figure 34**).

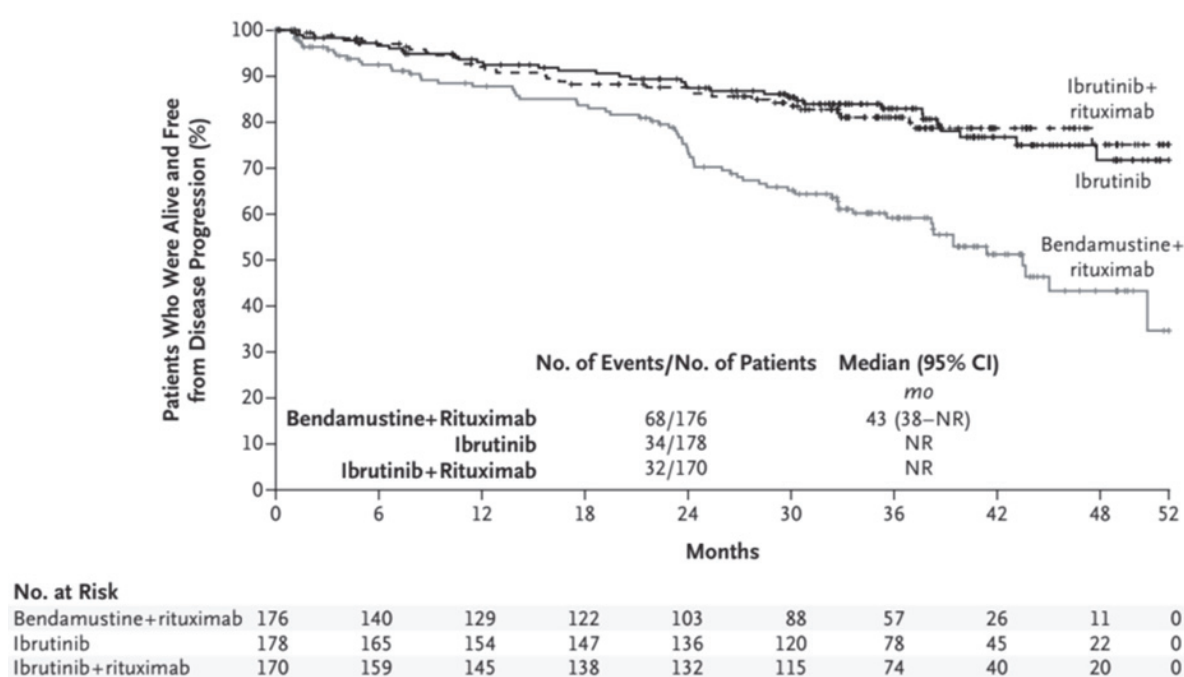


Figure 34 : Courbes de survie sans progression des patients inclus dans l'étude comparant l'ibrutinib à l'immunochimiothérapie (62).

Par ailleurs, l'association ibrutinib + rituximab versus ibrutinib seul a été testée chez des patients atteints d'une LLC en **R/R**. Cet essai de **phase Ib** (Numéro ClinicalTrials.gov : NCT02007044) est toujours en cours, il inclut 209 patients et les résultats ne sont pas encore publiés.

3.6.6.2 Ibrutinib versus chlorambucil

L'ibrutinib a été comparé au chlorambucil dans l'essai de **phase III RESONATE-2** (Numéro ClinicalTrials.gov : NCT01722487) qui a concerné **269 patients** n'ayant **jamais reçu de traitement** (63). Les patients porteurs de la délétion 17p ne pouvaient pas être inclus dans cette étude. L'âge médian des patients était de **73 ans**. Les caractéristiques détaillées des patients sont présentées en **Annexe 9**.

Les patients ont reçu soit 420 mg d'ibrutinib par jour, soit 0,5 mg/kg de chlorambucil à J1 et J15 de chaque cycle avec un maximum de 12 cycles. Les résultats présentés dans la **Figure 35**, montrent une médiane de survie sans progression dans le groupe chlorambucil de 18,9 mois, alors qu'elle n'a pas été atteinte dans le groupe ibrutinib (**Tableau 6**).

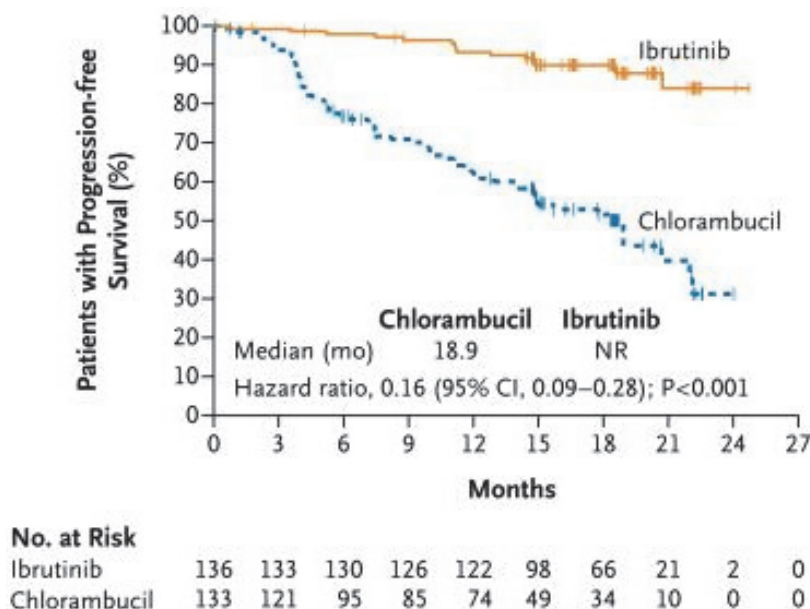


Figure 35 : Courbes de survie sans progression des patients traités par ibrutinib (courbe du haut) ou par chlorambucil (courbe du bas) (63).

Tableau 6 : Principaux résultats obtenus chez les patients de l'étude RESONATE-2 d'après Beaudry et al. (67).

Résultats	Chlorambucil (n = 133)	Ibrutinib (n = 136)	Rapport de risque (IC 95 %)	p	NNT
Objectifs principaux					
Survie sans progression (mois), médiane	18,9	Non atteinte	0,16 (0,09-0,28)	< 0,001	-
Survie sans progression à 18 mois	52 %	90 %	-	-	-
Objectifs secondaires					
Survie globale à 24 mois	85 %	98 %	0,16 (0,05-0,56)	0,001	8
Réponse globale	35 %	86 %	2,42 (1,91-3,07)	< 0,001	2
Amélioration soutenue des variables hématologiques					
Neutrophiles	11 %	33 %	-	< 0,001	5
Plaquettes	11 %	27 %	-	< 0,001	6
Hémoglobine	20 %	46 %	-	< 0,001	4

Abréviations : IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %; NNT : nombre nécessaire de sujets à traiter
Adapté de l'article original, autorisation obtenue du N Engl J Med

3.6.7 Résistances à l'ibrutinib

Des résistances chez des patients atteints de LLC ne répondant plus au traitement par ibrutinib ont été décrites. Compte tenu du manque de recul lié à l'utilisation récente de ce traitement ciblé, les informations de la littérature concernant les résistances sont limitées (45). L'émergence de ces résistances constitue un problème majeur dans la prise en charge de la LLC (68).

Des **mutations acquises** ont été mises en évidence chez certains patients résistants au traitement par ibrutinib.

Les mutations rapportées sont de 2 types :

- Mutation de BTK en position **481**.
 - Mutation de la **phospholipase C gamma 2 (PLC γ 2)**.
- **Environ 80 %** des résistances concerneraient la cystéine **en position 481** de la BTK qui constitue le lieu de fixation de l'ibrutinib sur sa cible (50). En cas de mutation C481, la cystéine est remplacée par une sérine (C481S), entraînant pour la molécule d'ibrutinib la perte de sa grande affinité pour la BTK et une liaison réversible (**Figure 36**).

La demi-vie de la molécule d'ibrutinib est courte, de 5 à 6 heures environ. Dès que l'ibrutinib est éliminé, le BCR redevient actif et la cellule B fonctionnelle (69). Cette mutation constitue donc un mécanisme de résistance responsable de la non réponse au traitement.

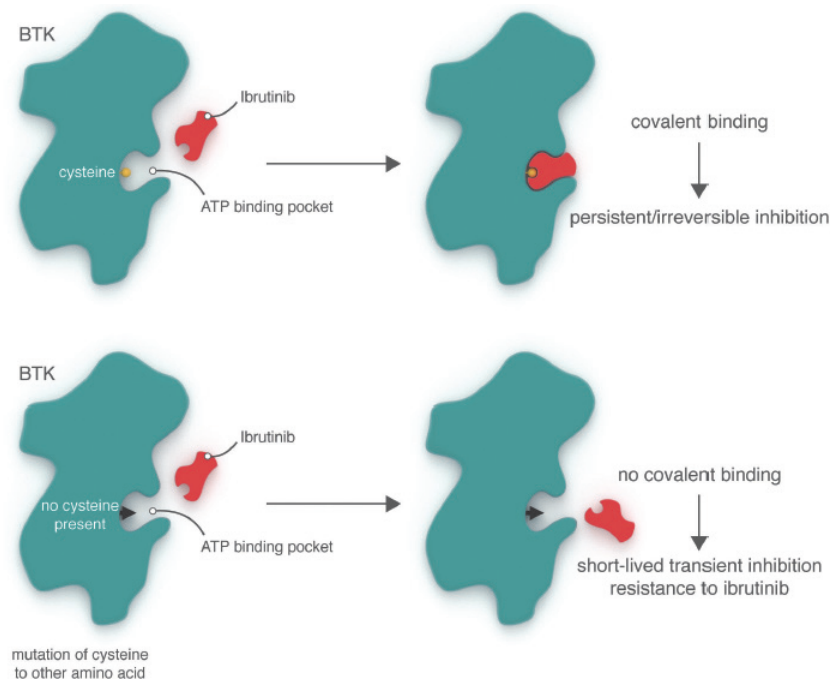


Figure 36 : L'inhibition irréversible de la BTK par l'ibrutinib entraîne un effet persistant jusqu'à nouvelle synthèse de la protéine. En cas de mutation de la cystéine en position 481 de la BTK, l'ibrutinib ne peut plus se fixer de façon covalente (70).

- Le second type de mutation concerne la **phospholipase C gamma 2**. Celle-ci est activée par des récepteurs à activité tyrosine kinase. Cette protéine cytoplasmique devient membranaire après son activation. Elle hydrolyse ensuite le phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate (PIP₂) en deux messagers intracellulaires, l'inositol trisphosphate (IP₃) et le diacylglycérol (DAG). L'IP₃ induit une élévation de la concentration cytosolique en ions calcium et donc une activation lymphocytaire.

En cas de mutation, la phospholipase C gamma 2 est phosphorylée indépendamment de la fixation de la BTK et le lymphocyte B reste ainsi activé en permanence, ce qui est en faveur de la prolifération et de la survie cellulaire.

Dans l'étude de Burger *et al.* (69) seuls 2 patients sur les 5 qui présentaient une résistance à l'ibrutinib avaient l'une de ces deux mutations ; suggérant ainsi l'existence mécanismes de résistance.

Les mécanismes connus à l'heure actuelle ainsi que leurs alternatives thérapeutiques sont présentés dans la figure ci-dessous.

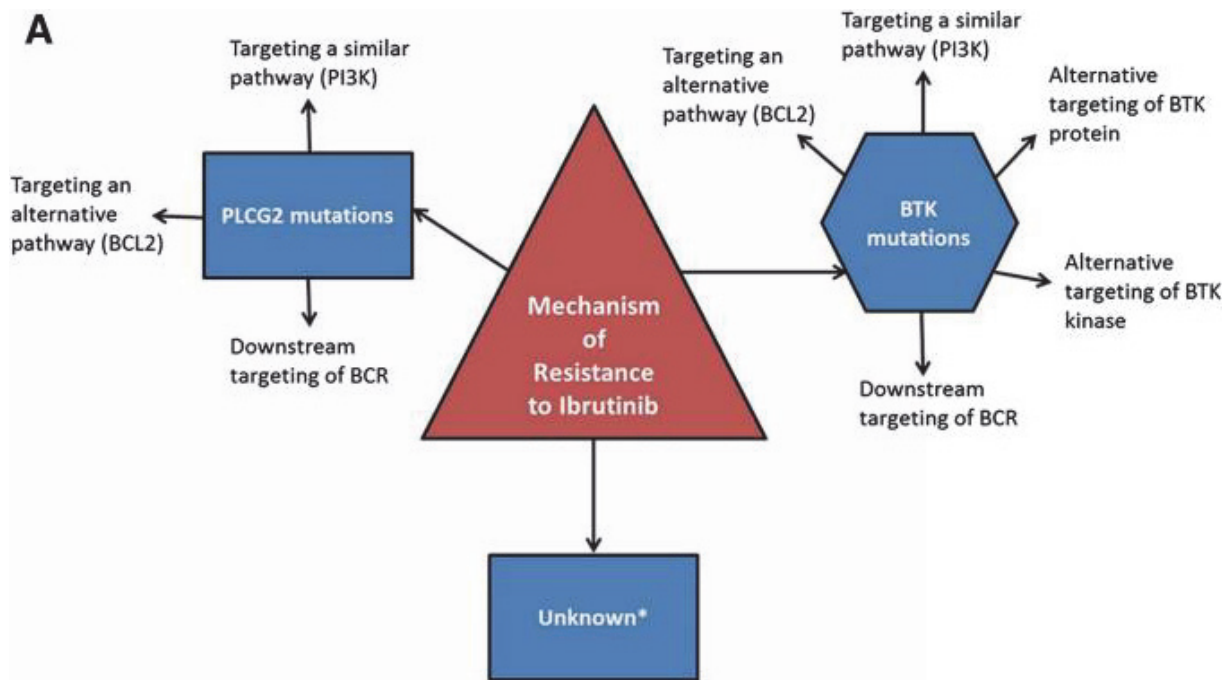


Figure 37 : Mécanismes de résistance à l'ibrutinib et potentielles alternatives thérapeutiques (71).

L'ibrutinib en monothérapie semble être la cause des mutations décrites à ce jour, **l'association de plusieurs molécules à l'ibrutinib pourrait limiter l'émergence de ce type de résistance.**

Aucune relation entre la présence de ces mutations chez les patients et la transformation en syndrome de Richter n'a été mise en évidence. Ces mutations seraient seulement associées à une progression de la LLC (71).

En cas de mutation C481S, Reiff *et al.* (50) ont montré une activité inhibitrice sur la BTK conservée grâce à une nouvelle molécule (GDC-0853) qui se lierait de façon sélective et réversible et pourrait permettre aux patients atteints de LLC résistants à l'ibrutinib, d'être traités.

4 Perspectives

Nous abordons dans ce dernier chapitre divers aspects résultant de l'introduction de l'ibrutinib dans la prise en charge des patients atteints de LLC.

4.1 Aspect médico-économique et impact

L'intégration des thérapies ciblées dans le traitement des pathologies onco-hématologiques a un impact non négligeable sur les **systemes de santé** des états, mais également sur l'**observance** des patients dans certains cas.

En France, où l'assurance maladie prend en charge totalement ces nouveaux traitements, l'intolérance et les effets indésirables liés à la molécule d'ibrutinib représentent les principales causes d'arrêt du traitement. En revanche, dans les pays où l'ibrutinib n'est pas remboursé, le coût de cette thérapie, qui plus est à vie, est aussi responsable de l'interruption du traitement (51). Cette situation a précédemment été rapportée pour d'autres pathologies, notamment la leucémie myéloïde chronique avec les inhibiteurs de tyrosine kinase.

Le coût d'une boîte d'ibrutinib contenant 90 gélules de 140mg est de 5 873,01 €. La posologie dans la LLC étant de 3 gélules de 140mg par jour, la thérapie revient donc à **5 873,01 € par mois pour un patient** (55).

Pour comparaison, un traitement par immunochimiothérapie (protocole FCR) revient entre 52 000 et 87 000 € pour 6 cycles de cure (72).

La diminution de la posologie, en lien avec une diminution des effets indésirables, pourrait faire baisser le coût annuel de ces thérapies.

Aux Etats-Unis, les prévisions concernant le nombre de patients atteints de LLC montrent une hausse probable de l'incidence de la maladie pour la période 2011 à 2025, allant de 128 000 à 199 000 cas (51). Si ces prévisions s'avèrent exactes, le coût annuel de la prise en charge globale de ces traitements passerait alors de 0,65 à 4,5 milliards d'€.

4.2 Développements en cours

De nombreuses études destinées à améliorer l'efficacité de l'ibrutinib et à la comparer au traitement conventionnel sont encore en cours. Elles portent notamment sur de nouvelles associations thérapeutiques et sur la problématique des patients intolérants à cette thérapie ciblée.

4.2.1 Nouvelles associations thérapeutiques

Nous avons rapporté dans le chapitre précédent les résultats d'essais d'associations médicamenteuses diverses. De nouvelles associations thérapeutiques intégrant notamment des molécules utilisées dans d'autres pathologies onco-hématologiques sont en cours d'études mais les résultats ne sont pas encore publiés.

Il s'agit d'études concernant les associations suivantes :

- **ibrutinib + lénalidomide + rituximab** chez des patients atteints de LLC en **R/R** dans une étude de **phase I** (Numéro ClinicalTrials.gov : NCT02200848) incluant **5 patients**, l'objectif primaire étant de déterminer la dose à utiliser pour une étude de phase II ;
- **ibrutinib + ublituximab** (nouvel anticorps monoclonal anti-CD20) *versus* ibrutinib seul dans l'étude **GENUINE** de **phase III** (Numéro ClinicalTrials.gov : NCT02301156) portant sur **120 patients** avec LLC à **haut risque**, les objectifs primaires étant de d'évaluer le taux de réponse globale et la survie sans progression des patients ;
- **ibrutinib + nivolumab** (anticorps monoclonal anti-Programme cell death 1) chez des patients atteints de LLC en **R/R** ou à **haut risque**. **72 patients** ont été inclus dans cet essai de **phase II** (Numéro ClinicalTrials.gov : NCT02420912) ;
- **ibrutinib + vénétoclax** (inhibiteur de BCL-2) qui constitue l'essai **CLARITY** (Numéro ClinicalTrials.gov : NCT03708003) regroupant **30 patients** atteints de LLC en **R/R** ;

- **ibrutinib + vénétoclax** dans l'essai de **phase II CAPTIVATE** (Numéro ClinicalTrials.gov : NCT02910583) portant sur **164 patients** atteints de LLC traitée en 1^{ère} intention, la date de fin de cette étude étant prévue pour décembre 2020.
- **ibrutinib + vénétoclax + obinutuzumab** : étude de **phase II** (Numéro ClinicalTrials.gov : NCT02758665) incluant **40 patients** et ayant pour objectif affiché de déterminer le taux de réponse complète ;
- enfin, **ibrutinib + rituximab versus** protocole FCR. Cet essai de **phase III** (Numéro ClinicalTrials.gov : NCT02048813) inclut **519 patients** et a pour but de rechercher une amélioration de la qualité de vie des patients et d'étudier la survie sans progression.

4.2.2 *Problématique des patients intolérants à l'ibrutinib*

L'ibrutinib est actuellement le seul inhibiteur de BTK ayant obtenu une autorisation pour le traitement de la LLC.

Depuis 2017, un **inhibiteur de BTK de seconde génération, l'acalabrutinib**, développé dans un but d'amélioration de la sélectivité de l'inhibiteur pour la BTK et de diminution de sa toxicité, a montré des résultats satisfaisants dans le traitement des patients atteints de lymphome à cellules du manteau en R/R. L'acalabrutinib et son utilisation dans le traitement de la LLC font de ce fait l'objet d'études cliniques récentes, après que son efficacité sur la prolifération des cellules de LLC dans des modèles murins précliniques a été démontrée.

Ainsi, l'étude de **phase Ib/II** (Numéro ClinicalTrials.gov : NCT02029443) a testé l'efficacité de l'acalabrutinib chez **35 patients** atteints d'une LLC, ayant arrêté leur traitement par ibrutinib pour cause d'**intolérance** (73). L'âge médian des patients était de **64 ans**. Les caractéristiques détaillées des patients sont présentées en **Annexe 10**. La survie sans progression après 2 ans de suivi est de 75 %.

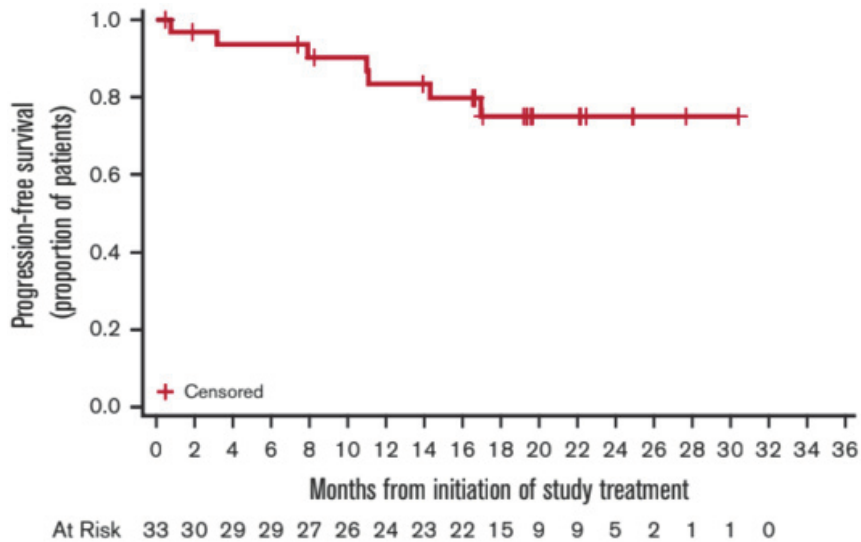


Figure 38 : Courbe de survie sans progression des patients traités par acalabrutinib après intolérance à l'ibrutinib (73).

Les données obtenues montrent une bonne tolérance de l'acalabrutinib chez la plupart des patients atteints de LLC ayant développé une intolérance à l'ibrutinib, avec un bénéfice clinique réel. L'efficacité et la sécurité de cette molécule sont en cours d'évaluation dans un essai de phase II (Numéro ClinicalTrials.gov : NCT02717611), focalisé davantage sur l'intolérance.

Enfin, une étude comparant l'administration d'acalabrutinib à l'ibrutinib chez les patients atteints d'une LLC à **haut risque préalablement traités** a été initiée. Cette étude de **phase III** (Numéro ClinicalTrials.gov : NCT02477696) inclut **533 patients**.

4.3 Place actuelle et à venir de l'ibrutinib dans l'arsenal thérapeutique

L'arrivée des thérapies ciblées dans l'arsenal thérapeutique a entraîné bien évidemment une évolution dans la prise en charge thérapeutique des patients atteints de LLC en R/R et des patients porteurs de la délétion 17p.

Les résultats obtenus à ce jour avec les thérapies ciblées et notamment l'ibrutinib remettent tout d'abord en question l'intensification thérapeutique avec support d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dont les indications pourraient être beaucoup plus limitées (74).

A l'heure actuelle, l'ibrutinib commercialisé sous le nom IMBRUVICA® est **remboursée à 100 % en France** par l'Assurance Maladie et agréée aux collectivités dans les indications suivantes :

- En **monothérapie**, dans le traitement des patients adultes atteints d'une **leucémie lymphoïde chronique** ayant reçu **au moins un traitement antérieur**, ou en **1^{ère} ligne** en cas de délétion 17p ou de mutation du gène TP53 chez les patients pour lesquels une immunochimiothérapie est inadaptée.
- Dans le traitement des patients adultes atteints d'un **lymphome à cellules du manteau (LCM) en rechute ou réfractaire**.
- En **monothérapie**, dans le **traitement en 2^{ème} ligne ou plus** des patients adultes atteints d'une **macroglobulinémie de Waldenström**.

Les avis de la Commission de la Transparence (CT) de la Haute Autorité de Santé concernant l'IMBRUVICA®, publiés en 2017 et recensés dans le **Tableau 7** ci-dessous, montrent l'apport important de cette molécule pour le traitement des patients résistants ou non éligibles à l'immunochimiothérapie. Toutefois, celle-ci reste le traitement de choix en 1^{ère} ligne pour les patients éligibles à ce protocole.

L'extension d'indication de l'ibrutinib en 1^{ère} ligne de traitement chez les patients éligibles au protocole d'immunochimiothérapie classique à base de fludarabine est donc actuellement exclue.

Tableau 7 : Avis de la CT de la Haute Autorité de Santé sur l'IMBRUVICA®
en fonction des indications (75).
SMR = Service Médical Rendu

Indications	Avis	Résumé de l'avis	Valeur du SMR
LLC non précédemment traitée	Avis du 08/02/2017	Le service médical rendu par IMBRUVICA est important dans l'extension d'indication « En monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités, non éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose ».	Important
	Avis du 08/02/2017	Le service médical rendu par IMBRUVICA est insuffisant dans l'extension d'indication « En monothérapie, pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) non précédemment traités, éligibles à un traitement à base de fludarabine à pleine dose ».	Insuffisant
	Avis du 17/06/2015	Le service médical rendu par IMBRUVICA est important dans l'indication « traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou en première ligne en cas de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients pour lesquels une immuno-chimiothérapie est inadaptée.	Important

Conclusion

La leucémie lymphoïde chronique constitue la plus fréquente des leucémies affectant l'adulte dans le monde occidental. Le plus souvent silencieuse au début, se manifestant par une lymphocytose périphérique découverte lors d'un examen biologique de routine, la pathologie évolue habituellement lentement mais est toutefois incurable.

Contrastant avec l'attitude du « *watch-and-wait* » généralement adoptée après le diagnostic de LLC pour le suivi de nombreux patients, les efforts intenses réalisés dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques de la maladie ont abouti tout naturellement au développement récent de traitements ciblés dont l'efficacité a été démontrée ces toutes dernières années.

Dans ce travail, nous avons voulu analyser avec le recul existant, certes limité, sur ces thérapies ciblées, l'apport de la molécule ibrutinib, inhibiteur de Bruton Tyrosine Kinase/BTK, enzyme importante de la voie de signalisation du récepteur des cellules B, dans le traitement des patients atteints de LLC.

L'ibrutinib est le 1^{er} inhibiteur de BTK qui a révélé une efficacité en clinique, obtenant ainsi une autorisation pour le traitement de la LLC par la FDA aux Etats-Unis en 2014, et par l'ANSM en France en 2015. Ses indications sont actuellement restreintes et limitées en ce qui concerne la LLC, aux patients sans possibilité thérapeutique autre (intolérants, en rechute/réfractaire, avec délétion 17p ou mutation du gène TP53).

Pour ces indications précises, l'ibrutinib a montré des résultats satisfaisants. Parallèlement, l'ibrutinib a fait et fait encore l'objet de nombreux essais cliniques en 1^{ère} ligne de traitement, que ce soit en monothérapie ou en association avec d'autres molécules telles que le rituximab. Les résultats obtenus à ce jour font apparaître chez des patients de plus de 65 ans, traités avec l'ibrutinib seul ou l'association ibrutinib + rituximab, une survie sans progression significativement plus longue que l'immunochimiothérapie standard à base de fludarabine (92 % *versus* 43 %).

La question de l'indication de l'ibrutinib en 1^{ère} ligne de traitement pour tout patient atteint de LLC est donc désormais posée. Des études complémentaires sont bien évidemment en cours pour statuer sur cette utilisation en 1^{ère} intention, toutefois le protocole d'immunochimiothérapie FCR reste la référence pour les patients éligibles à la fludarabine.

CONCLUSIONS

THESE SOUTENUE PAR: Mademoiselle FLEURIOT ESTELLE

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une hémopathie lymphoïde caractérisée par une prolifération et une accumulation principalement de lymphocytes B monoclonaux dans la moelle osseuse, le sang et les organes lymphoïdes. Elle affecte environ 22 à 30 % des adultes atteints de leucémie.

La prise en charge des patients atteints de LLC n'a cessé d'évoluer au cours des années. Depuis l'avènement du rituximab (anticorps monoclonal anti-CD20) à la fin des années 90, et son association à la fludarabine, les progrès ont été plus rapides aboutissant dans les années 2005-2010 à un protocole associant fludarabine-cyclophosphamide-rituximab (FCR) devenu le traitement de référence pour les patients éligibles à l'immunochimiothérapie. Cependant pour les autres patients, porteurs notamment de la délétion 17p ou de la mutation sur le gène TP53 qui leur confère une résistance à la fludarabine, le choix de traitement de première intention était très limité.

Trouver de nouvelles stratégies thérapeutiques pour ces patients paraissait primordial et s'est donc imposé. Dans ce contexte, l'arrivée sur le marché des thérapies ciblées innovantes – dont l'ibrutinib – a suscité beaucoup d'espoirs.

Les résultats des essais de traitement par ibrutinib de patients atteints d'une LLC en rechute/réfractaire montrent à 5 ans un taux de survie sans progression de 44 %. De même, en traitement de première intention des patients de plus de 65 ans, l'ibrutinib, avec ou sans rituximab, permet d'obtenir une survie sans progression significativement plus longue que l'immunochimiothérapie standard (92 % *versus* 43 %).

Les principaux effets indésirables décrits concernent la sphère cardiovasculaire, avec notamment une hypertension artérielle et une fibrillation auriculaire. La voie d'administration orale de l'ibrutinib améliore considérablement la qualité de vie des patients. Toutefois, la prise à vie de cette thérapie pourrait être responsable d'effets indésirables non rencontrés à ce jour du fait d'une courte durée de suivi des patients.

Compte tenu des résultats satisfaisants obtenus avec l'ibrutinib pour le traitement des patients atteints de LLC en rechute et pour ceux porteurs de la délétion 17p, l'utilisation de cette molécule reste à l'heure actuelle restreinte à ces deux indications, mais les résultats des études complémentaires en première ligne de traitement sont favorables à une indication de l'ibrutinib chez tous les patients atteints de cette pathologie.

Cependant, la question d'un traitement en seconde ligne pourrait être posée pour les patients qui connaîtraient une rechute de leur LLC, puisque cette pathologie reste incurable malgré l'utilisation des thérapies ciblées. Dans ce cas, l'utilisation de cellules T génétiquement modifiées avec un récepteur chimérique de l'antigène (*CAR-T cells*), technologie actuellement en plein développement, pourrait constituer comme l'ont proposé certains auteurs, une alternative thérapeutique pour les patients résistants ou non répondeurs à l'ibrutinib.

- 3 JUIN 2019

Le Président de la thèse,

Nom :

C. Vinciguerra

Signature :



Vu et permis d'imprimer, Lyon, le
Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et
Biologiques, Faculté de Pharmacie

Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,



Professeure C. VINCIGUERRA

Références bibliographiques

1. Parikh SA, Rabe KG, Kay NE, Call TG, Ding W, Schwager SM, et al. Chronic lymphocytic leukemia in young (≤ 55 years) patients: a comprehensive analysis of prognostic factors and outcomes. *Haematologica*. 2014;99(1):140–7.
2. Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM, Botteman MF, Pashos CL. The clinical and epidemiological burden of chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2004;13(3):279–87.
3. Laboratoire d'hématologie du CHU d'Angers. Leucémie lymphoïde chronique [En ligne]. 2016 [cité le 26 septembre 2018]. Disponible : <http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/62-enseignement-de-lhematologie-cellulaire-les-principales-maladies-hematologiques/pathologie-lymphoide/121-leucemie-lymphoide-chronique-llc>
4. Catovsky D, Wade R, Else M. The clinical significance of patients' sex in chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2014;99(6):1088–94.
5. Mak V, Ip D, Mang O, Dalal C, Huang S, Gerrie A, et al. Preservation of lower incidence of chronic lymphocytic leukemia in Chinese residents in British Columbia: a 26-year survey from 1983 to 2008. *Leuk Lymphoma*. 2014 Apr;55(4):824–7.
6. Tomomatsu J, Isobe Y, Oshimi K, Tabe Y, Ishii K, Noguchi M, et al. Chronic lymphocytic leukemia in a Japanese population: varied immunophenotypic profile, distinctive usage of frequently mutated *IGH* gene, and indolent clinical behavior. *Leuk Lymphoma*. 2010;51(12):2230–9.
7. Monnereau A, Troussard X, Belot A, Guizard A, Woronoff A, Bara S, et al. Unbiased estimates of long-term net survival of hematological malignancy patients detailed by major subtypes in France. *Int J Cancer*. 2013;132(10):2378–87.
8. Burger J, O'Brien S. Evolution of CLL treatment - from chemoimmunotherapy to targeted and individualized therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(8):510–27.
9. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008;111(12):5446–56.

10. Matutes E, Owusu-Ankomahrco K, Morilla R, Garcia Marco J, Houlihan A, Que T, et al. The immunological profile of B cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL. *Leukemia*. 1994;8(10):1640–5.
11. Blaser S, Nagy M, Stirnemann J. Leucémie lymphoïde chronique : quand débiter le traitement ? *Rev Médicale Suisse*. 2013;5.
12. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite E, Chanana A, Levy R, Pasternack B. Clinical staging of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 1975;46(2):219–34.
13. Nguyen-Khac F. Les anomalies cytogénétiques dans la leucémie lymphoïde chronique. *Ann Biol Clin*. 2010;68(3):273–76.
14. Matthews C, Catherwood M, Morris T, Kettle P, Drake M, Gilmore W, et al. Serum TK levels in CLL identify Binet stage A patients within biologically defined prognostic subgroups most likely to undergo disease progression. *Eur J Haematol*. 2006;77(4):309–17.
15. Hilal T, Betcher JA, Leis JF. Economic Impact of Oral Therapies for Chronic Lymphocytic Leukemia—the Burden of Novelty. *Curr Hematol Malig Rep*. 2018;13(4):237–43.
16. O'Brien S, Furman R, Coutre S, Flinn I, Burger J, Blum K, et al. Single-agent ibrutinib in treatment-naïve and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a 5-year experience. *Blood*. 2018;131(17):1910–9.
17. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Kröber A, Bullinger L, et al. Genomic Aberrations and Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2000;343(26):1910–6.
18. Lazarian G, Guièze R, Wu C. Clinical Implications of Novel Genomic Discoveries in Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2017;35(9):984–93.
19. Damle RN, Wasil T, Fais F, Ghiotto F, Valetto A, Allen SL, et al. Ig V Gene Mutation Status and CD38 Expression As Novel Prognostic Indicators in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 1999;94(6):1840–7.
20. on behalf of the European Research Initiative on CLL (ERIC), Baliakas P, Hadzidimitriou A, Sutton L, Rossi D, Minga E, et al. Recurrent mutations refine prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2015;29(2):329–36.
21. Hilal T, Gea-Banacloche JC, Leis JF. Chronic lymphocytic leukemia and infection risk in the era of targeted therapies: Linking mechanisms with infections.

Blood Rev. 2018;32(5):387–99.

22. HAS. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Leucémie lymphoïde chronique [En ligne]. 2011 [cité la 12 décembre 2018]. Disponible : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-09/ald_30__gm_llc_web_2vf.pdf
23. Visco C, Barcellini W, Maura F, Neri A, Cortelezzi A, Rodeghiero F. Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia: Autoimmune Cytopenias in CLL. *Am J Hematol.* 2014;89(11):1055–62.
24. Vidal-Fludarabine [En ligne]. VIDAL. 2013 [cité le 23 octobre 2018]. Disponible : <https://www.vidal.fr/substances/6644/fludarabine/>
25. Chemspider-Fludarabine [En ligne]. Chemspider. 2015 [cité le 23 octobre 2018]. Disponible : <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.28532.html?rid=6a031689-5575-4bc4-92db-570e180a3c76>
26. Vidal-Cyclophosphamide [En ligne]. VIDAL. 2013 [cité le 23 octobre 2018]. Disponible : <https://www.vidal.fr/substances/1145/cyclophosphamide/>
27. Chemspider-Cyclophosphamide [En ligne]. Chemspider. 2015 [cité le 23 octobre 2018]. Disponible : http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.2804.html?rid=e61478a7-1165-4651-a4ab-b3c814fa8136&page_num=0
28. Vidal-Rituximab [En ligne]. VIDAL. 2013 [cité le 23 octobre 2018]. Disponible : <https://www.vidal.fr/substances/18205/rituximab/>
29. Smith MR. Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. *Oncogene.* 2003;22(47):7359–68.
30. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med.* 2014;370(12):1101–10.
31. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2013 update on diagnosis, risk stratification and treatment: Annual Clinical Updates in Hematological Malignancies. *Am J Hematol.* 2013;88(9):803–16.
32. Jacquement S, Certain A. Education thérapeutique du patient: rôles du pharmacien. *Bulletin de l'Ordre* : 2000. :367–9.
33. Ghia P, Rawstron A. Minimal residual disease analysis in chronic lymphocytic leukemia: a way for achieving more personalized treatments. *Leukemia.*

2018;32(6):1307–16.

34. Maloum K. Évaluation de la maladie résiduelle dans la leucémie lymphoïde chronique. *Hématologie*. 2006;12(4):274–81.

35. Hendriks RW. New Btk inhibitor holds promise: Drug discovery. *Nat Chem Biol*. 2011;7(1):4–5.

36. Signalisation intracellulaire et hémopathies malignes B [En ligne]. Janssen. 2016 [cité le 28 mars 2019]. Disponible : <http://www.hemopathies-malignes-b.fr/content/voies-de-signalisation-des-cellules-b>

37. Buggy JJ, Elias L. Bruton Tyrosine Kinase (BTK) and Its Role in B-cell Malignancy. *Int Rev Immunol*. 2012;31(2):119–32.

38. Quinquenel A, Cymbalista F. Signalisation du BCR et rôle du microenvironnement médullaire dans la LLC. *Corresp en onco-hemato*. 2014;9(6).

39. Cymbalista F. Voies de signalisation dans la LLC. *Corresp en onco-hémato*. 2015;10(3):106–8.

40. Pal Singh S, Dammeijer F, Hendriks RW. Role of Bruton's tyrosine kinase in B cells and malignancies. *Mol Cancer*. 2018;17(1).

41. Lindvall JM, Blomberg KEM, Valiaho J, Vargas L, Heinonen JE, Berglof A, et al. Bruton's tyrosine kinase: cell biology, sequence conservation, mutation spectrum, siRNA modifications, and expression profiling. *Immunol Rev*. 2005;203(1):200–15.

42. Chemspider-Ibrutinib [En ligne]. Chemspider. 2015 [cité le 1 mars 2019]. Disponible : http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.26637187.html?rid=70d47b82-36c6-4d7c-aaf4-959b974664bf&page_num=0

43. ANSM [En ligne]. 2017 [cité le 5 février 2019]. Disponible : <https://www.ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Recommandations-Medicaments>

44. Byrd J, Furman R, Coutre S, Flinn I, Burger J, Blum K, et al. Targeting BTK with Ibrutinib in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2013;369(1):32–42.

45. Fornecker L. Ibrutinib dans la LLC : la résistance s'organise! In 2018.

46. Hampel PJ, Larson MC, Kabat B, Call TG, Ding W, Kenderian SS, et al. Autoimmune cytopenias in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with

ibrutinib in routine clinical practice at an academic medical centre. *Br J Haematol*. 2018;183(3):421–7.

47. Mato AR, Nabhan C, Thompson MC, Lamanna N, Brander DM, Hill B, et al. Toxicities and outcomes of 616 ibrutinib-treated patients in the United States: a real-world analysis. *Haematologica*. 2018;103(5):874–9.

48. Leong DP, Caron F, Hillis C, Duan A, Healey JS, Fraser G, et al. The risk of atrial fibrillation with ibrutinib use: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2016;128(1):138–40.

49. Ysebaert L. Side effects with idelalisib and ibrutinib: some knowledge, many questions ... *Corresp en onco-hématologie*. 2015;10(3):114–8.

50. Reiff S, Muhowski E, Guinn D, Lehman A, Fabien C, Cheney C, et al. Noncovalent inhibition of C481S Bruton tyrosine kinase by GDC-0853: a new treatment strategy for ibrutinib-resistant CLL. *Blood*. 2018;132(10):1039–49.

51. Chen L, Bose P, Cruz N, Jiang Y, Wu Q, Thompson P, et al. A pilot study of lower doses of ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2018;132(21):2249–59.

52. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Burger JA, Blum KA, Coleman M, et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood*. 2015;125(16):2497–506.

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

54. Woyach JA. Ibrutinib and Aspergillus: a Btk-targeted risk. *Blood*. 2018;132(18):1869–70.

55. Vidal-ibrutinib [En ligne]. VIDAL. 2013 [cité le 11 janvier 2019]. Disponible : <https://www.vidal.fr/substances/24218/ibrutinib/>

56. Dreger P, Ghia P, Schetelig J, van Gelder M, Kimby E, Michallet M, et al. High-risk chronic lymphocytic leukemia in the era of pathway inhibitors: integrating molecular and cellular therapies. *Blood*. 2018;132(9):892–902.

57. O'Brien S, Jones JA, Coutre SE, Mato AR, Hillmen P, Tam C, et al. Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol*.

2016;17(10):1409–18.

58. Huang X, Qiu L, Jin J, Zhou D, Chen X, Hou M, et al. Ibrutinib versus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a randomized, open-label phase 3 study. *Cancer Med*. 2018;7(4):1043–55.
59. Jaglowski SM, Jones JA, Nagar V, Flynn JM, Andritsos LA, Maddocks KJ, et al. Safety and activity of BTK inhibitor ibrutinib combined with ofatumumab in chronic lymphocytic leukemia: a phase 1b/2 study. *Blood*. 2015;126(7):842–50.
60. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, Fraser G, Silva RS, Grosicki S, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2016;17(2):200–11.
61. Moreno C, Greil R, Demirkan F, Tedeschi A, Anz B, Larratt L, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):43–56.
62. Burger J, Tedeschi A, Barr P, Robak T, Owen C, Ghia P, et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373(25):2425–37.
63. Byrd JC, Furman RR, Coutre S, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, et al. Up to 7 Years of Follow-up of Single-Agent Ibrutinib in the Phase 1b/2 PCYC-1102 Trial of First Line and Relapsed/Refractory Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. *Blood*. 2018;132 Suppl 1:3133.
64. Ahn I, Farooqui M, Tian X, Valdez J, Sun C, Soto S, et al. Depth and durability of response to ibrutinib in CLL: 5-year follow-up of a phase II study. *Blood*. 2018;131(21):2366–77.
65. Gazzé G, Pharm B, Sadeghi N. Nouveautés thérapeutiques pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique. *Pharmactuel*. 2016;49(4):231–40.
66. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, Zhao W, Booth AM, Ding W, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med*. 2018;379(26):2517–28.

67. Beaudry A, Laperrière R, Pellerin M, Grenier L. Ibrutinib en première ligne de traitement de la leucémie lymphoïde chronique pour les patients âgés: étude RESONATE-2. *Pharmactuel*. 2017;50(2).
68. Kaur V, Swami A. Ibrutinib in CLL: a focus on adverse events, resistance, and novel approaches beyond ibrutinib. *Ann Hematol*. 2017;96(7):1175–84.
69. Burger JA, Landau DA, Taylor-Weiner A, Bozic I, Zhang H, Sarosiek K, et al. Clonal evolution in patients with chronic lymphocytic leukaemia developing resistance to BTK inhibition. *Nat commun*. 2016;7.
70. Wiestner A. The role of B-cell receptor inhibitors in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2015;100(12):1495–504.
71. Woyach JA, Johnson AJ. Targeted therapies in CLL: mechanisms of resistance and strategies for management. *Blood*. 2015;126(4):471–7.
72. Chen Q, Jain N, Ayer T, Wierda W, Flowers C, O'Brien S. Economic Burden of Chronic Lymphocytic Leukemia in the Era of Oral Targeted Therapies in the United States. *J Clin Oncol*. 2017;35(2):166–75.
73. Awan FT, Schuh A, Brown JR, Furman RR, Pagel JM, Hillmen P, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia who are intolerant to ibrutinib. *Blood Adv*. 2019;3(9):1553–62.
74. Lemal R, Tournilhac O. Place de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans le traitement de la LLC à l'heure des nouvelles thérapeutiques. *Corresp en onco-hémato*. 2015;10(3):126–30.
75. HAS. Commission de la Transparence Avis 8 février 2017. 2017.
76. Fraser G, Cramer P, Demirkan F, Silva RS, Grosicki S, Pristupa A, et al. Updated results from the phase 3 HELIOS study of ibrutinib, bendamustine, and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Leukemia*. 2019;33(4):969–80.

Annexes

Annexe 1 : Caractéristiques des patients inclus dans l'étude comparant l'administration d'ibrutinib chez des patients naïfs de traitement ou en R/R (16).

	TN ≥65 y (n = 31)	R/R (n = 101)	All patients (N = 132)
Median age (range), y	71 (65-84)	64 (37-82)	68 (37-84)
Age ≥70, n (%)	23 (74)	34 (34)	57 (43)
ECOG performance status, n (%)			
0	23 (74)	43 (43)	66 (50)
1	8 (26)	54 (53)	62 (47)
2	0 (0)	4 (4)	4 (3)
Rai stage, n (%)			
0-II	13 (42)	38 (38)	51 (39)
III-IV	17 (55)	58 (57)	75 (57)
Unknown	1 (3)	5 (5)	6 (5)
Bulky disease (lymph nodes), n (%)			
≥5 cm in diameter	6 (19)	55 (54)	61 (46)
≥10 cm in diameter	0	15 (15)	15 (11)
Unmutated <i>IGHV</i> gene, n (%)	15 (48)	79 (78)	94 (71)
Cytogenetic abnormalities, n (%)			
del(17p)	2 (6)	34 (34)	36 (27)
del(11q)	1 (3)	35 (35)	36 (27)
Trisomy 12	8 (26)	12 (12)	20 (15)
del(13q)	17 (55)	47 (47)	64 (49)
Complex karyotype	4 (13)	37 (37)	41 (31)
β ₂ -microglobulin level >3.5 mg/L, n (%)	4 (13)	37 (37)	41 (31)
Median CrCl (range), mL/min	67 (31-156)	81 (36-213)	79 (31-213)
<60 mL/min, n (%)	9 (29)	20 (20)	29 (22)
Median ANC (range), ×10⁹/L	3.9 (0-19.4)	2.5 (0-19)	2.6 (0-19.4)
ANC ≤1.5 × 10 ⁹ /L	1 (3)	34 (34)	35 (27)
Median hemoglobin (range), g/L	122 (77-157)	115 (62-176)	117 (62-176)
≤11 g/dL, n (%)	11 (35)	42 (42)	53 (40)
Median platelets (range), ×10⁹/L	113 (32-217)	105 (2-310)	105 (2-310)
≤100 × 10 ⁹ /L, n (%)	12 (39)	49 (49)	61 (46)
Hemoglobin ≤11 g/dL or platelets ≤100 × 10 ⁹ /L, n (%)	20 (65)	61 (60)	81 (61)
Median ALC (range), ×10 ⁹ /L	41.1 (0.3-240.2)	8.9 (0.1-298.9)	13 (0.1-299)
Median no. of prior therapies, n (range)			
1-2, n (%)	—	4 (1-12)	—
3, n (%)	—	27 (27)	—
≥4, n (%)	—	14 (14)	—
≥4, n (%)	—	60 (59)	—
Types of prior systemic therapy, n (%)			
Chemotherapy	—	101 (100)	—
Nucleoside analog	—	97 (96)	—
Alkylator (including bendamustine)	—	92 (91)	—
Anti-CD20-based regimen	—	99 (98)	—
Anti-CD20-based chemoimmunotherapy	—	97 (96)	—
Alemtuzumab-based regimen	—	23 (23)	—
Idelalisib	—	6 (6)	—

ALC, absolute lymphocyte count; ANC, absolute neutrophil count; CrCl, creatinine clearance; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.

Annexe 2 : Caractéristiques des patients inclus dans l'étude RESONATE-17 (57).

Patients (n=144)	
Diagnosis	
Chronic lymphocytic leukaemia	137 (95%)
Small lymphocytic lymphoma	7 (5%)
Age (years)	
Age ≥65 years	69 (48%)
Rai stage III-IV	
	91 (63%)
Bulky disease	
≥5 cm	71 (49%)
≥10 cm	15 (10%)
Proportion of cells with 17p deletion (%)	
	66% (32-86)
13q deletion	
	106 (74%)
Trisomy 12	
	25 (17%)
11q deletion	
	23 (16%)
IGHV gene	
Not mutated	97 (67%)
Mutated	19 (13%)
Missing, not reported, or polyclonal*	28 (19%)
TP53 gene†	
Mutated	107/116 (92%)
Not mutated	9/116 (8%)
Beta-2 microglobulin (mg/L)	
≥3.5 mg/L	113 (78%)
<3.5 mg/L	27 (19%)
Missing	4 (3%)
Lactate dehydrogenase (μkat/L)	
≥4.17 μkat/L	77 (53%)
Absolute lymphocyte count (×10 ⁹ /L)	
≥25.0 × 10 ⁹ /L	82 (57%)
Haemoglobin (g/L)	
	110 (100-130)
Platelet count (×10 ⁹ /L)	
	112 (75-162)
Number of previous treatments	
≥3	56 (39%)
Types of previous treatments	
Alkylating drug	117 (81%)
Anti-CD20 antibody	120 (83%)
Purine analogue	87 (60%)
Alemtuzumab	32 (22%)
Lenalidomide or thalidomide	7 (5%)
Phosphoinositide 3-kinase inhibitor	3 (2%)
Data are number (%), median (IQR), or n/N (%). *Two patient samples were categorised as polyclonal, in which no single subfamily of the VH3 immunoglobulin gene family was in ≥50% abundance by PCR. †Sample not available or of insufficient quality in 28 patients.	

Annexe 3 : Caractéristiques des patients inclus dans l'étude comparant l'ibrutinib et le rituximab (58).

	Ibrutinib (n = 106)	Rituximab (n = 54)	Total (N = 160)		Ibrutinib (n = 106)	Rituximab (n = 54)	Total (N = 160)
Age				ECOG performance status, n (%)			
Category, n (%)				0	54 (50.9)	23 (42.6)	77 (48.1)
<65	52 (49.1)	23 (42.6)	75 (46.9)	1	52 (49.1)	31 (57.4)	83 (51.9)
≥65 to 69	22 (20.8)	12 (22.2)	34 (21.3)	Bulky disease, n (%)			
≥70	32 (30.2)	19 (35.2)	51 (31.9)	Yes (≥5 cm)	42 (39.6)	28 (51.9)	70 (43.8)
Mean (SD)	63.6 (10.4)	63.6 (13.0)	63.6 (11.3)	No (<5 cm)	64 (60.4)	26 (48.1)	90 (56.3)
Median	65	67	66	Chromosome 11q deletion, n (%)			
Range	(39, 87)	(21, 86)	(21, 87)	Yes	22 (20.8)	12 (22.2)	34 (21.3)
Sex, n (%)				No	84 (79.2)	42 (77.8)	126 (78.8)
Female	29 (27.4)	18 (33.3)	47 (29.4)	Chromosome 17p deletion, n (%)			
Male	77 (72.6)	36 (66.7)	113 (70.6)	Yes	23 (21.7)	13 (24.1)	36 (22.5)
Race, n (%)				No	83 (78.3)	41 (75.9)	124 (77.5)
Chinese	91 (85.8)	45 (83.3)	136 (85.0)	IGVH status, n (%)			
White	14 (13.2)	8 (14.8)	22 (13.8)	Mutated	33 (31.1)	16 (29.6)	49 (30.6)
Asian, not Chinese	1 (0.9)	0	1 (0.6)	Unmutated	63 (59.4)	35 (64.8)	98 (61.3)
Other	0	1 (1.9)	1 (0.6)	Unevaluable	10 (9.4)	3 (5.6)	13 (8.1)
Initial diagnosis to randomization (months)				Cytopenia at baseline^a, n (%)			
Mean (SD)	54.7 (57.8)	64.9 (58.7)	58.1 (58.1)	Yes	82 (77.4)	43 (79.6)	125 (78.1)
Median	40.1	45.9	41.1	Platelet count	69 (65.1)	32 (59.3)	101 (63.1)
Range	(0.0, 405.4)	(3.8, 283.5)	(0.0, 405.4)	≤100,000/μL			
Initial diagnosis, n (%)				Hgb ≤11 g/dL	49 (46.2)	32 (59.3)	81 (50.6)
CLL	100 (94.3)	51 (94.4)	151 (94.4)	ANC ≤1500/μL	15 (14.2)	18 (33.3)	33 (20.6)
SLL	6 (5.7)	3 (5.6)	9 (5.6)	No	24 (22.6)	11 (20.4)	35 (21.9)
Baseline Rai stage (CLL only), n (%)							
N	99	51	150				
0	0	0	0				
I	9 (9.1)	11 (21.6)	20 (13.3)				
II	11 (11.1)	3 (5.9)	14 (9.3)				
III	18 (18.2)	9 (17.6)	27 (18.0)				
IV	61 (61.6)	28 (54.9)	89 (59.3)				
Baseline Binet stage (CLL only), n (%)							
N	100	51	151				
A	2 (2.0)	4 (7.8)	6 (4.0)				
B	25 (25.0)	10 (19.6)	35 (23.2)				
C	73 (73.0)	37 (72.5)	110 (72.8)				
Prior purine analog therapy, n (%)							
Yes	69 (65.1)	42 (77.8)	111 (69.4)				
Failed to respond	28 (26.4)	12 (22.2)	40 (25.0)				
Relapse <6 months	9 (8.5)	7 (13.0)	16 (10.0)				
Relapse ≥6 to <12 months	5 (4.7)	6 (11.1)	11 (6.9)				
Relapse ≥12 to <24 months	13 (12.3)	6 (11.1)	19 (11.9)				
Relapse ≥24 months	10 (9.4)	9 (16.7)	19 (11.9)				
Not evaluable/unknown	4 (3.8)	2 (3.7)	6 (3.8)				
No	37 (34.9)	12 (22.2)	49 (30.6)				
Number of prior CLL/SLL therapies							
N	105	54	159				
Category, n (%)							
1	55 (52.4)	23 (42.6)	78 (49.1)				
2	24 (22.9)	11 (20.4)	35 (22.0)				
≥3	26 (24.8)	20 (37.0)	46 (28.9)				
Mean (SD)	2.0 (1.7)	2.2 (1.4)	2.1 (1.6)				
Prior rituximab treatment, n (%)							
	34 (32.1)	24 (44.4)	58 (36.3)				

ANC, absolute neutrophil count; CLL, chronic lymphocytic leukemia; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; Hgb, hemoglobin; IGVH, immunoglobulin heavy chain variable region; ITT, intent-to-treat; SD, standard deviation; SLL, small lymphocytic lymphoma.

^aCytopenia defined as platelet count ≤100,000/μL, Hgb ≤11 g/dL, or ANC ≤1500/μL.

Percentages were calculated with the number of patients in the ITT analysis set in each treatment group with nonmissing values for that parameter as the denominator.

Annexe 4 : Caractéristiques des patients inclus dans l'étude RESONATE (53).

Characteristic	Ibrutinib (N=195)	Ofatumumab (N=196)
Patients with small lymphocytic lymphoma — no. (%)	10 (5)	8 (4)
Median age (range) — yr	67 (30–86)	67 (37–88)
Male sex — no. (%)	129 (66)	137 (70)
Cumulative Illness Rating Scale score >6 — no. (%)†	38 (32)	39 (32)
Creatinine clearance <60 ml/min — no. (%)	62 (32)	61 (31)
Median hemoglobin (range) — g/dl	11 (7–16)	11 (6–16)
Median platelet count (range) — per mm ³	116,500 (20,000–441,000)	122,000 (23,000–345,000)
Median lymphocyte count (range) — per mm ³	29,470 (90–467,700)	29,930 (290–551,030)
ECOG performance status — no. (%)‡		
0	79 (41)	80 (41)
1	116 (59)	116 (59)
Bulky disease ≥5 cm — no. (%)§	124 (64)	101 (52)
Interphase cytogenetic abnormalities — no. (%)		
Chromosome 11q22.3 deletion	63 (32)	59 (30)
Chromosome 17p13.1 deletion ¶	63 (32)	64 (33)
β ₂ -microglobulin >3.5 mg/liter — no. (%)	153 (78)	145 (74)
Previous therapies		
Median no. (range)	3 (1–12)	2 (1–13)
≥3 — no. (%)	103 (53)	90 (46)
Type of therapy — no. (%)		
Alkylator	181 (93)	173 (88)
Bendamustine	84 (43)	73 (37)
Purine analogue	166 (85)	151 (77)
Anti-CD20	183 (94)	176 (90)
Alemtuzumab	40 (21)	33 (17)
Allogeneic transplantation	3 (2)	1 (1)
Median time from last therapy (range) — mo	8 (1–140)	12 (0–184)
Resistance to purine analogues — no. (%)	87 (45)	88 (45)

* There were no significant differences between the two groups at baseline, except with respect to the presence of bulky disease of 5 cm or more (P=0.04) and the median time from last therapy (P=0.02).

† Scores on the Cumulative Illness Rating Scale range from 0 to 52, with higher scores indicating worse health status. Scores on this test were required only for patients 65 years of age or older, and coexisting illnesses were not included in the scoring.

‡ Scores on the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status range from 0 to 5, with higher scores indicating greater disability.

§ Measurement was based on the largest diameter of the longest lymph node at screening, according to the assessment of the independent review committee.

¶ Patients were stratified at randomization according to the presence or absence of this genetic abnormality.

|| Resistance was defined as no response or a relapse within 12 months after the last dose of a CD20-based chemoimmunotherapy regimen that included a purine analogue.

Annexe 5 : Caractéristiques des patients inclus dans l'étude sur l'association ibrutinib + ofatumumab (59).

	Group 1: ibrutinib → ofatumumab (N = 27)	Group 2: ibrutinib/ofatumumab (N = 20)	Group 3: ofatumumab → ibrutinib (N = 24)	All patients (N = 71)
Median age (range), years	66 (51-85)	63 (48-75)	63 (50-71)	64 (48-85)
≥65 years	14 (52)	8 (40)	9 (38)	31 (44)
≥70 years	12 (44)	4 (20)	1 (4)	17 (24)
Diagnosis, n (%)				
CLL	22 (82)	19 (95)	24 (100)	65 (92)
SLL	1 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
PLL	1 (4)	1 (5)	0 (0)	2 (3)
Richter's transformation	3 (11)	0 (0)	0 (0)	3 (4)
ECOG performance status, n (%)				
0	10 (37)	8 (40)	5 (21)	23 (32)
1	16 (59)	11 (55)	15 (63)	42 (59)
2	1 (4)	1 (5)	4 (17)	6 (9)
Bulky disease, n (%)				
Lymph nodes ≥5 cm	19 (70)	13 (65)	21 (88)	53 (75)
Lymph nodes ≥10 cm	3 (11)	3 (15)	5 (21)	11 (16)
Rai risk classification,* n (%)				
Low risk	1 (4)	0 (0)	1 (4)	2 (3)
Intermediate risk	11 (41)	5 (25)	8 (33)	24 (34)
High risk	14 (52)	14 (70)	15 (63)	43 (61)
Not reported	1 (4)	1 (5)	0 (0)	2 (3)
Cytopenia at baseline, n (%)				
ANC ≤1500/μL	5 (19)	6 (30)	9 (38)	20 (28)
Hemoglobin ≤11 g/dL	11 (41)	12 (60)	10 (42)	33 (47)
Platelets ≤100 000/μL	13 (48)	12 (60)	11 (46)	36 (51)
Prognostic factors, n (%)				
Unmutated IGHV	20 (74)	13 (65)	17 (71)	50 (70)
Del17(17)(p13.1)	10 (37)	9 (45)	12 (50)	31 (44)
Del(11)(q22.3)	9 (33)	6 (30)	7 (29)	22 (31)
β2-Microglobulin >3 mg/L	15 (56)	12 (60)	13 (54)	40 (56)

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.

*Low risk, stage 0; intermediate risk, stage I or II; high risk, stage III or IV.

Annexe 6 : Caractéristiques des patients inclus dans l'étude HELIOS (76).

Patient status, <i>n</i> (%)	Ibrutinib+BR (<i>n</i> = 289)	Placebo+BR (<i>n</i> = 289)	Total (<i>N</i> = 578)
Median months on study (95% CI)	35.1 (33.7–35.9)	34.5 (33.8–35.5)	34.8 (34.1–35.5)
Study treatment phase disposition, <i>n</i> (%)			
Did not receive study drug	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
Ongoing	171 (59.2)	0	171 (29.6)
Discontinued study treatment	116 (40.1)	287 (99.3)	403 (69.7)
Primary reason for discontinuation ^a			
Adverse event	47 (16.3)	34 (11.8)	81 (14.0)
Death	14 (4.8)	9 (3.1)	23 (4.0)
Lost to follow-up	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.3)
Progressive disease or relapse	27 (9.3)	148 (51.2)	175 (30.3)
Investigator or sponsor decision	9 (3.1)	83 (28.7)	92 (15.9)
Withdrawal of consent	20 (6.9)	14 (4.8)	34 (5.9)
Follow-up phase disposition, <i>n</i> (%)			
In follow-up phase	46 (15.9)	194 (67.1)	240 (41.5)
Post-treatment, prior to follow-up visit ^{b,c}	4 (1.4)	1 (0.3)	5 (0.9)
Pre-progressive disease follow-up	14 (4.8)	47 (16.3)	61 (10.6)
Post-progressive disease follow-up	28 (9.7)	146 (50.5)	174 (30.1)
Crossover to ibrutinib ^c		160 (55.4)	
Death during crossover period		23 (8.0)	
Discontinued study	72 (24.9)	95 (32.9)	167 (28.9)
Primary reason for discontinuation			
Withdrawal of consent	16 (5.5)	21 (7.3)	37 (6.4)
Lost to follow-up	5 (1.7)	2 (0.7)	7 (1.2)
Death	51 (17.6)	72 (24.9)	123 (21.3)

Annexe 7 : Caractéristiques des patients inclus dans l'étude iLLUMINATE (61).

	Ibrutinib plus obinutuzumab group (n=113)	Chlorambucil plus obinutuzumab group (n=116)
Age		
Median, years	70 (66-75)	72 (66-77)
65 years or older	91 (81%)	92 (79%)
Sex		
Female	46 (41%)	37 (32%)
Male	67 (59%)	79 (68%)
Ethnicity		
White	109 (96%)	111 (96%)
Black or African-American	2 (2%)	2 (2%)
Asian	1 (1%)	2 (2%)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (1%)	1 (1%)
ECOG performance status		
0	57 (50%)	53 (46%)
1	52 (46%)	56 (48%)
2	4 (4%)	7 (6%)
Diagnosis		
Chronic lymphocytic leukaemia	107 (95%)	107 (92%)
Small lymphocytic lymphoma	6 (5%)	9 (8%)
Rai stage III or IV	60 (53%)	59 (51%)
Bulky disease of at least 5 cm	30 (27%)	44 (38%)
High-risk features		
Del17p, TP53 mutation, del11q, or unmutated IGHV	73 (65%)	75 (65%)
Del17p or TP53 mutation	18 (16%)	23 (20%)
Del17p	14 (12%)	18 (16%)
TP53 mutation*	13/112 (12%)	16/110 (15%)
Del11q†	13 (12%)	22 (19%)
Unmutated IGHV	66/107 (62%)	57/107 (53%)
Cytopenia at baseline		
Any cytopenia	63 (56%)	62 (53%)
Haemoglobin 11 g/dL or less	51 (45%)	50 (43%)
Platelet count 100 x 10 ⁹ per L or less	28 (25%)	22 (19%)
Absolute neutrophil count 1.5 x 10 ⁹ cells per L or less	7 (6%)	4 (3%)
Median absolute lymphocyte count, x 10 ⁹ cells per L	59.7 (28.4-118.8)	48.9 (14.4-101.3)
Cumulative illness rating scale for geriatrics score		
Median	4.0 (2.0-7.0)	4.0 (2.0-7.0)
Greater than 6	37 (33%)	36 (31%)
Creatinine clearance		
Median, mL/min	72.0 (61.2-94.2)	69.6 (55.8-89.4)
Less than 60 mL/min	26 (23%)	38 (33%)
Median time from initial diagnosis, months	29.6 (10.5-55.6)	36.5 (11.8-71.7)

Data are median (IQR), n (%), or n/N (%). ECOG= Eastern Cooperative Oncology Group. *Irrespective of del17p (four of 112 patients in the ibrutinib-obinutuzumab group and five of 110 patients in the chlorambucil-obinutuzumab group had TP53 mutations in the absence of del17p); †Without del17p (hierarchical categories according to Dohner classification).

Annexe 8 : Caractéristiques des patients inclus dans l'étude comparant l'ibrutinib à l'immunochimiothérapie (62).

Characteristic	All Patients (N=547)	Bendamustine+ Rituximab (N=183)	Ibrutinib (N=182)	Ibrutinib+ Rituximab (N=182)	P Value*
Age — yr					0.53
Median	71	70	71	71	
Range	65–89	65–86	65–89	65–86	
Male sex — no. (%)	367 (67)	119 (65)	123 (68)	125 (69)	0.75
High-risk disease according to modified Rai stage — no. (%)	296 (54)	99 (54)	99 (54)	98 (54)	0.99
ECOG performance-status score — no. (%)†					0.06
0	271 (50)	98 (54)	87 (48)	86 (47)	
1	259 (47)	75 (41)	90 (49)	94 (52)	
2	17 (3)	10 (5)	5 (3)	2 (1)	
FISH analysis according to hierarchical classification of Döhner et al. — no./total no. (%)‡					0.99
Del(17p13.1)	34/542 (6)	14/181 (8)	9/181 (5)	11/180 (6)	
Del(11q22.3)	105/542 (19)	33/181 (18)	35/181 (19)	37/180 (21)	
Trisomy 12	118/542 (22)	40/181 (22)	40/181 (22)	38/180 (21)	
None	90/542 (17)	29/181 (16)	32/181 (18)	29/180 (16)	
Del(13q14.3)	195/542 (36)	65/181 (36)	65/181 (36)	65/180 (36)	
Mutated <i>TP53</i> — no./total no. (%)	51/510 (10)	16/174 (9)	15/168 (9)	20/168 (12)	0.60
Complex karyotype — no./total no. (%)§	143/499 (29)	44/166 (27)	39/165 (24)	60/168 (36)	0.04
Unmethylated <i>ZAP70</i> — no./total no. (%)	287/546 (53)	95/182 (52)	96/182 (53)	96/182 (53)	0.99
Unmutated IgVH gene — no./total no. (%)¶	218/360 (61)	71/123 (58)	77/122 (63)	70/115 (61)	0.69

* All P values are for comparisons across all three treatment groups and are two-sided. P values for continuous variables were calculated with the use of the Kruskal–Wallis test, and P values for categorical variables were calculated with the use of the chi-square test or Fisher's exact test.

† Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status scores range from 0 to 5, with higher scores indicating greater disability.

‡ Central fluorescence in situ hybridization (FISH) analysis was performed with the use of the hierarchical classification method established by Döhner et al.²⁰

§ Complex karyotype was defined as the presence of at least three unrelated abnormalities as assessed by central review.

¶ IgVH denotes immunoglobulin variable heavy chain.

Annexe 9 : Caractéristiques des patients inclus dans l'étude RESONATE-2 (67)

Characteristic	Ibrutinib (N = 136)	Chlorambucil (N = 133)
Age		
Median (range) — yr	73 (65–89)	72 (65–90)
≥70 yr — no. (%)	96 (71)	93 (70)
Male sex — no. (%)	88 (65)	81 (61)
ECOG performance-status score — no. (%)†		
0	60 (44)	54 (41)
1	65 (48)	67 (50)
2	11 (8)	12 (9)
Diagnosis — no. (%)		
Chronic lymphocytic leukemia	123 (90)	126 (95)
Small lymphocytic lymphoma	13 (10)	7 (5)
Rai stage III or IV — no. (%)	60 (44)	62 (47)
Bulky disease ≥5 cm — no. (%)‡	54 (40)	40 (30)
Chromosome 11q22.3 deletion — no. (%)	29 (21)	25 (19)
Unmutated <i>IGHV</i> — no. (%)	58 (43)	60 (45)
Cytopenia at baseline — no. (%)		
Any cytopenia	72 (53)	73 (55)
Hemoglobin ≤11 g/dl	51 (38)	55 (41)
Platelet count ≤100,000/mm ³	35 (26)	28 (21)
Absolute neutrophil count ≤1500/mm ³	10 (7)	7 (5)
Lactate dehydrogenase		
Median (range) — U/liter	199 (52–1188)	195 (110–1347)
>250 U/liter — no. (%)	39 (29)	31 (23)
β₂-Microglobulin		
Median (range) — mg/liter	5 (2–20)	5 (1–39)
>3.5 mg/liter — no. (%)	85 (62)	89 (67)
Cumulative Illness Rating Scale score >6 — no. (%)§	42 (31)	44 (33)
Creatinine clearance <60 ml/min — no. (%)	60 (44)	67 (50)
Median time from initial diagnosis (range) — mo	31 (1–241)	31 (1–294)

Annexe 10 : Caractéristiques des patients inclus dans l'étude testant l'efficacité de l'acalabrutinib chez les patients intolérants à l'ibrutinib (73).

Characteristic	n or n/N (%)
Age, y	
Median	64
Range	50-82
Male sex	20 (61)
ECOG performance status ≤ 1	32 (97)
Rai stage III-IV	9 (27)
Bulky disease ≥ 5 cm	10/32 (31)
β_2 -microglobulin >3 mg/L	21/27 (78)
No. of prior therapies	
Median	4
Range	2-13
Ibrutinib as most recent prior therapy*	30 (91)
Duration of prior ibrutinib treatment, mo	
Median	12
Range	1-62
Time from ibrutinib end to acalabrutinib start, d	
Median	47
Range	3-331
Baseline cytopenias	
ANC $\leq 1.5 \times 10^9/L$	4 (12)
Hemoglobin ≤ 11.0 g/dL	9 (27)
Platelets $\leq 100 \times 10^9/L$	13 (39)
Genomic status	
del(11q)	7/32 (22)
del(17p)	12/32 (38)
del(13q)	21/27 (78)
TP53 mutation	8/27 (30)
NOTCH1 mutation	2/27 (7)
SF3B1 mutation	4/27 (15)
Unmutated IGHV	25/31 (81)

ANC, absolute neutrophil count; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.

*Other most recent prior therapies: venetoclax, n = 1; methylprednisolone with rituximab, n = 1; investigational drug (TG02), n = 1.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

FLEURIOT Estelle

Apport de la thérapie ciblée par ibrutinib dans la prise en charge thérapeutique de la leucémie lymphoïde chronique : résultats en 2019 et perspectives.

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2019, 112 p.

RÉSUMÉ

La leucémie lymphoïde chronique représente la plus fréquente des leucémies de l'adulte dans le monde occidental, affectant préférentiellement le sujet âgé.

Au cours des années, les connaissances n'ont cessé de progresser sur cette pathologie reconnue depuis 1976 comme une entité clinique, caractérisée par une accumulation progressive de lymphocytes matures.

Sur le plan pronostique, c'est la mise en évidence, dans les années 90, du statut mutationnel de la région variable des chaînes lourdes d'immunoglobuline, et plus récemment, grâce à l'émergence des technologies de séquençage de nouvelle génération, la découverte de diverses mutations spécifiques récurrentes telles que TP53 qui constituent des étapes essentielles.

Sur le plan thérapeutique, les progrès sont tout aussi spectaculaires, mais la pathologie reste toutefois incurable. L'immunochimiothérapie associant la fludarabine, le cyclophosphamide et le rituximab (anticorps monoclonal anti-CD20), protocole FCR ou traitement de référence largement utilisé au cours de cette dernière décennie, est depuis peu complétée par de nouvelles molécules bloquant notamment des enzymes spécifiques de la voie de signalisation du récepteur antigénique des cellules B (BCR).

Dans ce travail, nous décrivons *l'ibrutinib*, première molécule ciblée développée pour inhiber la tyrosine kinase de Bruton, protéine importante de la voie de signalisation du BCR. Les principaux résultats obtenus à ce jour montrent que la survie sans progression à 5 ans des patients sous ibrutinib est globalement supérieure à celle des patients traités par le protocole FCR (92 % pour les patients traités en première ligne et 44 % pour les patients en rechute/réfractaire *versus* 43 % pour les patients traités par FCR).

L'ibrutinib bouleverse l'arsenal thérapeutique de la leucémie lymphoïde chronique, mais la place de cette option thérapeutique additionnelle dans la prise en charge des patients reste encore difficile à préciser.

MOTS CLÉS Leucémie lymphoïde chronique
Thérapies ciblées
Ibrutinib

JURY Mme VINCIGUERRA Christine, Professeur des Universités
Mme DURAND Brigitte, Maître de Conférences des Universités
Mme BUONO-FOUCHER Barbara, Docteur en Pharmacie
M. GASTAUD Lauris, Docteur en Médecine

DATE DE SOUTENANCE Vendredi 5 juillet 2019

ADRESSE DE L'AUTEUR 331 avenue du Général de Gaulle – 69500 BRON