

## Diapositive 1.



# Mot de bienvenue et présentations

### **TÉLÉPHONISTE :**

Bonjour et bienvenue au programme d'information par téléphone et en ligne intitulé « Renseignements pour les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique ».

J'ai l'honneur de vous présenter votre modératrice, M<sup>me</sup> Lizette Figueroa-Rivera. Merci. À vous, M<sup>me</sup> Figueroa-Rivera.

### **LIZETTE FIGUEROA-RIVERA :**

Merci et bonjour tout le monde. Au nom de la Société de leucémie et lymphome, je vous souhaite à tous la bienvenue.

Nous avons aujourd'hui plus de 1 200 participants de partout aux États-Unis et de plusieurs autres pays, notamment le Canada, l'Inde, les Pays-Bas, la Suède et la Suisse.

Un grand merci à la D<sup>re</sup> Susan O'Brien qui nous consacre son temps et partage son expertise avec nous aujourd'hui.

Avant de commencer, j'aimerais vous présenter le D<sup>r</sup> Lee Greenberger, premier vice-président et conseiller scientifique en chef de la recherche à la Société de leucémie et lymphome, qui a quelques mots à vous adresser. Lee, la parole est à vous.

# Renseignements pour les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique

Le 19 mai 2016



**l'avenir, c'est maintenant**

**Conférencière :** Susan O'Brien, M.D.

---

## **D<sup>r</sup> LEE GREENBERGER :**

Merci, Lizette. J'aimerais moi aussi souhaiter la bienvenue aux patients, aux proches aidants et aux professionnels de la santé qui participent au programme aujourd'hui.

La Société de leucémie et lymphome vise à trouver des remèdes aux cancers du sang et à favoriser l'accès au traitement pour les patients. Notre vision est simple : un monde sans cancer du sang.

Pendant plus de 60 ans, la SLL a favorisé l'innovation, comme les traitements ciblés et l'immunothérapie, qui ont amélioré les taux de survie et la qualité de vie d'un grand nombre de patients atteints d'un cancer du sang. Jusqu'à présent, nous avons investi plus d'un milliard de dollars dans la recherche afin d'améliorer les traitements et de sauver des vies. Jusqu'à ce qu'il existe un remède, la SLL continuera de financer la recherche prometteuse, du laboratoire jusqu'au chevet du patient.

La SLL représente aussi l'une des principales ressources sur le cancer du sang en offrant gratuitement de l'information, de l'éducation et du soutien. Le présent programme en est un parfait exemple. Nous sommes présents partout aux États-Unis grâce à nos 56 bureaux locaux.

La SLL est également la voix de tous les patients atteints d'un cancer du sang. Nous intervenons en faveur des patients, des survivants et de leur famille, et nous les aidons à traverser les étapes de leur traitement tout en nous assurant qu'ils ont accès à des soins de qualité, abordables et coordonnés.

Aujourd'hui, nous avons la chance d'avoir comme présentatrice la D<sup>re</sup> Susan O'Brien, une sommité aux États-Unis dans le domaine de la leucémie. Elle est directrice adjointe des sciences cliniques pour le Centre global de cancérologie de la famille Chao et directrice médicale pour le Centre Sue et Ralph Stern pour la recherche et les essais cliniques sur le cancer, à l'Université de Californie à Irvine. Chercheuse principale dans plus de 40 essais cliniques, elle est l'auteure de plus de 600 articles scientifiques, a collaboré à de nombreux ouvrages et est une véritable experte dans son domaine.

Nous apprécions son engagement envers notre mission et son dévouement auprès des patients atteints d'un cancer du sang. Je tiens à la remercier pour les renseignements importants qu'elle nous présentera aujourd'hui sur la leucémie lymphoïde chronique, et merci à tous pour votre participation.

Je cède maintenant la parole à Lizette.

## **LIZETTE FIGUEROA-RIVERA :**

Merci, Lee.

Nous tenons à remercier nos commanditaires, Genentech et Biogen, Gilead, Infinity Pharmaceuticals, Pharmacyclics et Janssen, pour leur soutien à ce programme, ainsi que Teva Pharmaceuticals pour sa subvention à l'éducation.

Je suis heureuse de vous présenter la D<sup>re</sup> Susan O'Brien du Centre global de cancérologie de la famille Chao d'Irvine, en Californie. D<sup>re</sup> O'Brien, c'est pour moi un honneur de vous confier la présentation du programme.

## **Note aux lecteurs :**

Certaines des diapositives contiennent des sigles et abréviations de noms de maladies, de traitements et d'organismes, ainsi que des termes liés aux études et aux statistiques mentionnées dans les figures. Le glossaire qui suit vous servira de référence.

# Renseignements pour les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique

Le 19 mai 2016



**l'avenir, c'est maintenant**

**Conférencière :** Susan O'Brien, M.D.

<b>Sigle/abréviation :</b>	<b>Signification :</b>
ALT	alanine transaminase
AST	aspartate transaminase
b.i.d.	abréviation latine pour deux fois par jour
BCR	sigle anglais de récepteur des cellules B
BPCO	bronchopneumopathie chronique obstructive
BR	bendamustine et rituximab
BTK	sigle anglais pour tyrosine kinase de Bruton
CAR-T	sigle anglais pour lymphocyte T modifié par les récepteurs d'antigènes chimériques
CEI	comité d'examen indépendant
CIRS	sigle anglais pour Échelle du pointage cumulatif des maladies
clb	chlorambucil
CTC	sigle anglais pour critères communs de terminologie
dél.	délétion
DNA-PK	sigle anglais pour protéine kinase dépendante de l'ADN
DR	durée de la réponse
ECOG	sigle anglais pour Groupe coopératif d'oncologie de l'Est
EI	effets indésirables
ETm	erreur type de la moyenne
FCR	fludarabine, cyclophosphamide et rituximab
FcεRI	récepteur de haute affinité pour les IgE
FDA	sigle anglais pour Administration des aliments et drogues
fMLP	sigle anglais pour N-formyl-méthionyl-leucyl-phénylalanine
G-clb	GA101 et chlorambucil
GCLLSG	sigle anglais pour Groupe allemand d'étude de la LLC
HSD	hématome sous-dural
i.v.	intraveineux(se)
IC	intervalle de confiance
IDT	intention de traiter
IGHV	sigle anglais pour le gène variable des chaînes lourdes des immunoglobulines
IGHV-M	IGHV muté
IGHV-NM	IGHV non muté
IVRS	infection des voies respiratoires supérieures
IWCLL; iwCLL	sigle anglais pour Groupe de travail sur la leucémie lymphoïde chronique
LLC	leucémie lymphoïde chronique
LMA/SMDsec	leucémie myéloïde aiguë/syndrome myélodysplasique secondaire
LPA	sigle anglais pour acide lysophosphatidique
LPL	lymphome à petits lymphocytes
ME	maladie évolutive
MO	moelle osseuse
MRM	maladie résiduelle minime
MS	maladie stable
mTOR	sigle anglais pour cible de la rapamycine chez les mammifères
N; n	nombre
NA	non atteint
NAL	nombre absolu de lymphocytes
NM	non mesurable
NT	naïf de traitement

# Renseignements pour les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique

Le 19 mai 2016



**l'avenir, c'est maintenant**

**Conférencière :** Susan O'Brien, M.D.

$p$	probabilité
PDGF	sigle anglais pour facteur de croissance dérivé des plaquettes
PI3	sigle anglais de phosphatidylinositol 3
PTI	purpura thrombocytopénique immunologique
R	rituximab
R/R	récidivant/réfractaire
RC	rémission complète
RCi	rémission complète avec récupération hématologique incomplète
R-clb	rituximab et chlorambucil
réfractaire à F	réfractaire à la fludarabine
RGL	ratio de ganglions lymphatiques
RP	rémission partielle
RP+L	réponse partielle avec lymphocytose
RPn	réponse partielle nodulaire
RRI	rapport de risque instantané
SBF	sérum de bovin fœtal
SG	survie globale
SH	sérum humain
SP	sang périphérique
SPD	somme des produits des diamètres
SSP	survie sans progression
SSPm	survie sans progression médiane
Syk	sigle anglais pour tyrosine kinase de la rate
TDM	tomodensitométrie
TR FRET	sigle anglais pour transfert d'énergie de résonance de fluorescence en temps résolu
TRG	taux de réponse globale



# Renseignements pour les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique

Le 19 mai 2016

Conférencière : Susan O'Brien, M.D.



**l'avenir, c'est maintenant**

Diapositive 2.

## Renseignements pour les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique

**Susan O'Brien, M.D.**

*Directrice adjointe des sciences cliniques, Chao Family Comprehensive Cancer Center  
Directrice médicale, Sue and Ralph Stern Center for Clinical Trials & Research  
Professeure de médecine, Division de l'hématologie et de l'oncologie, Faculté de médecine  
University of California  
Irvine, CA*

Le jeudi 19 mai 2016

2

### **D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :**

Bonjour tout le monde. Je vais d'abord faire un survol de la leucémie lymphoïde chronique, puis nous nous attarderons aux options thérapeutiques qui existent.

# Renseignements pour les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique

Le 19 mai 2016

Conférencière : Susan O'Brien, M.D.

---



**l'avenir, c'est maintenant**

Diapositive 3.

**Divuligation**

**Susan O'Brien, M.D.**, a des liens avec AbbVie, Johnson & Johnson, Pharmacyclics (*Bureau des conférenciers*), ainsi que TG Therapeutics, Pfizer, Shire, Pharmacyclics, Regeneron, Pronai, Roche (*Comité consultatif*).

Le jeudi 19 mai 2016 3

**D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :**

Voici les liens d'intérêt que je me dois de divulguer.

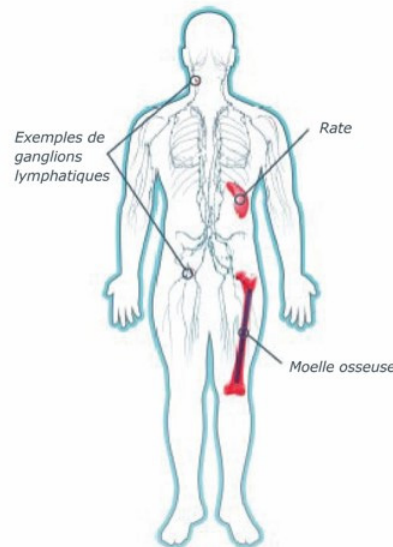
## Diapositive 4.

### Qu'est-ce que la LLC?

LLC est l'abréviation de **leucémie lymphoïde chronique**. C'est un type de cancer du sang qui touche les **lymphocytes**, les globules blancs qui aident à combattre les infections.

Dans la LLC, des lymphocytes anormaux s'accumulent dans le sang et la **moelle osseuse**. Avec le temps, ces cellules anormales envahissent les cellules saines. Il en résulte une diminution du nombre de **plaquettes**, de globules blancs et de globules rouges normaux.

Divers problèmes surviennent alors, comme des infections, de l'**anémie** et l'apparition d'un nombre anormalement élevé d'ecchymoses (des bleus) et de saignements. Des lymphocytes anormaux peuvent aussi s'accumuler dans les **ganglions lymphatiques**, dans le foie ou la **rate**. En réaction, ces organes vont prendre du volume.



4

#### D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :

Qu'est-ce que la LLC? LLC signifie leucémie lymphoïde chronique. Comme son nom l'indique, elle touche les lymphocytes, un type de globules blancs qui aide à combattre les infections. Les neutrophiles sont un autre type de globules blancs.

Donc, ce que l'on observe dans la LLC, c'est que les lymphocytes ne sont pas normaux et qu'ils s'accumulent dans le sang et la moelle osseuse. Il peut arriver que la moelle osseuse, qui est une petite usine à fabriquer les cellules du sang, soit très atteinte par la LLC. Les cellules anormales peuvent envahir les cellules saines, et vous vous retrouvez alors avec de l'anémie, c'est-à-dire une baisse de globules rouges, ou un faible taux de plaquettes, ou constituants du sang qui favorisent la coagulation. Donc, on peut se retrouver avec des problèmes de saignement ou des symptômes d'anémie, comme de la fatigue ou de l'essoufflement, etc.

L'infection est un problème fréquent chez les patients qui en sont à un stade avancé de la LLC parce que, d'une part, les globules blancs normaux ne sont pas complètement normaux, les lymphocytes en tout cas ne le sont pas, et d'autre part, parce que beaucoup des traitements que nous utilisons – j'aurai l'occasion d'en reparler plus tard – peuvent parfois abaisser les autres globules blancs, ou neutrophiles, qui aident à combattre l'infection.

De plus, les lymphocytes peuvent s'accumuler dans les ganglions lymphatiques, qui entraînent une enflure des ganglions, et provoquer aussi une hypertrophie de la rate.

## Diapositive 5.

### **Quels sont les symptômes de la LLC?**

Les patients ne présentent souvent aucun symptôme. Les premiers symptômes sont généralement secondaires à l'enflure des ganglions lymphatiques ou à l'anémie.

#### **Symptômes à surveiller :**

Faiblesse, sensation de fatigue, sensation d'essoufflement, perte de poids, fièvre, sueurs nocturnes

#### **À mesure que la maladie évolue, les symptômes suivants peuvent apparaître :**

- Hausse du taux de lymphocytes;
- Lymphadénopathie évolutive;
- Hypertrophie du foie ou de la rate ou des deux;
- Anémie plus grave;
- Baisse des taux de granulocytes ou de plaquettes.

1. Dierlamm, et coll. *Cancer Genet Cytogenet*, 1997;94:27-35.

#### **D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :**

Quels sont les symptômes de la LLC? Eh bien, beaucoup de personnes qui reçoivent un diagnostic n'ont en fait aucun symptôme. Comment diagnostique-t-on alors la maladie? Je dirais qu'il y a deux scénarios très fréquents. Vous avez en premier lieu un patient qui consulte son médecin pour un examen de routine. Les analyses de sang montrent un taux élevé de lymphocytes. C'est très fréquent. Pourtant, ces personnes n'ont pas nécessairement de symptômes.

En second lieu, le patient peut remarquer une enflure des ganglions lymphatiques, en particulier dans le cou. Pensez à toutes les fois où vous touchez votre cou dans la journée. Vous pourriez très bien découvrir que vos ganglions sont enflés sans pour autant avoir de symptômes.

Au fil du temps et à mesure que la maladie s'installe, des symptômes peuvent apparaître. Le patient peut ressentir de la fatigue, de l'essoufflement (surtout s'il est anémique), présenter une fièvre légère ou des sueurs nocturnes. La maladie se manifeste par une élévation des lymphocytes, parfois par une enflure des ganglions lymphatiques, ou encore du foie ou de la rate. Si les cellules anormales prennent le dessus sur les cellules normales, on peut développer de l'anémie ou avoir un faible taux de granulocytes ou de plaquettes.



## Diapositive 6.

# **Comprendre les tests médicaux utilisés dans la LLC**

La LLC ne peut être diagnostiquée uniquement par les symptômes. Elle est habituellement détectée lors d'un examen de routine ou d'une analyse de sang réalisée pour d'autres problèmes de santé. Les tests médicaux permettent de savoir où se trouve la LLC dans votre corps.

### **Tests fréquemment utilisés pour le diagnostic ou l'évaluation des résultats d'un traitement antérieur :**

- **Examen physique** : le médecin vérifie la présence d'une enflure des ganglions, d'une hypertrophie du foie ou de la rate et d'autres signes de LLC.
- **Numérations globulaires** : le taux de globules blancs est élevé chez les patients atteints d'une LLC.
- **Biopsie**
- **Cytométrie de flux** : test utilisant un échantillon de cellules provenant du sang ou de la moelle osseuse.

### **Autres tests courants :**

- **Examens d'imagerie, comme la radiographie, la tomodensitométrie ou l'échographie**

6

### **D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :**

On ne peut pas diagnostiquer la LLC à partir des seuls symptômes. En général, le médecin procède à un examen physique et vérifie si les organes sont plus volumineux ou si les ganglions lymphatiques sont enflés. Il demandera également, comme nous l'avons dit, une numération sanguine. Il se pourrait enfin que l'on fasse une biopsie des ganglions lymphatiques. Si la numération sanguine montre clairement une hausse des globules blancs, on peut habituellement poser le diagnostic à partir des analyses de sang uniquement, sans avoir besoin de recourir à une biopsie des ganglions lymphatiques.

La cytométrie de flux est un test réalisé sur les lymphocytes du sang périphérique pour savoir si les cellules sont malignes ou pas. Parfois, on fait passer une radiographie ou une tomodensitométrie (un CT scan, comme on l'appelle en anglais) pour rechercher une enflure des ganglions lymphatiques par exemple dans l'abdomen, où ceux-ci sont plus difficiles à évaluer par palpation contrairement aux ganglions plus superficiels du cou, des aisselles ou de l'aîne.

## Diapositive 7.

### **L'âge médian des patients au moment du diagnostic de LLC est de 71 ans, et la plupart ont des comorbidités**

**68 % des patients atteints de LLC sont âgés d'au moins 65 ans<sup>1</sup> :**



- L'âge médian au moment du diagnostic est de 71 ans<sup>1</sup>
- 40 % des patients ont plus de 75 ans<sup>1</sup>

**89 % des patients atteints de LLC ont au moins une comorbidité<sup>2</sup> :**



- 46 % des patients ont au moins une comorbidité MAJEURE<sup>2</sup>

1. Howlader N, et coll. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011*. Accessible à : [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2011/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/). Consulté en février 2015. 2. Thurmes P, et coll. *Leuk Lymphoma*, 2008; 49:49-56.

### **D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :**

Comme on le voit ici, cette maladie touche généralement les gens plus âgés, l'âge médian étant de 71 ans. « Médian » signifie que la moitié des patients ont plus de 71 ans et que l'autre moitié a moins de 71 ans. La médiane est donc la valeur qui sépare une population en deux parties égales. Comme on peut le voir, certaines personnes peuvent donc contracter cette maladie à un âge avancé, c'est-à-dire à plus de 75 ans ou après 80 ans. J'ai même eu des patients de plus de 90 ans. Il s'agit d'un point important parce les comorbidités sont plus fréquentes avec l'âge. Qu'est-ce donc qu'une comorbidité?

## Diapositive 8.

### **Troubles de santé coexistants : effet sur les modalités thérapeutiques**

- Les stratégies thérapeutiques sont déterminées en fonction du stade de la maladie et de la gravité des affections coexistantes.
- Plusieurs outils sont utilisés pour catégoriser les patients; par exemple, le GCLLSG, qui utilise l'Échelle du pointage cumulatif des maladies (la CIRS, d'après le sigle anglais). Chaque groupe de patients est ensuite pris en charge de manière différente.

Patients « go-go »	Patients « slow-go »	Patients « no-go »
<ul style="list-style-type: none"><li>• Patients complètement autonomes</li><li>• Pas d'affection coexistante</li><li>• Espérance de vie normale</li></ul> → Immunochimiothérapie énergique	<ul style="list-style-type: none"><li>• Quelques affections coexistantes</li><li>• Atteinte d'un organe</li><li>• Réduction de l'indice fonctionnel</li></ul> → Approche moins énergique	<ul style="list-style-type: none"><li>• Patients lourdement handicapés</li><li>• Affections coexistantes très graves</li><li>• Diminution de l'espérance de vie</li></ul> → Soins palliatifs

GCLLSG = Sigle anglais pour Groupe allemand d'étude de la LLC

Eichhorst B, et coll. *Leuk Lymphoma*, 2009; 50:171-178.  
Leblond V. *Eur Oncol Haematol*, 2012; 8:52-57.

8

#### **D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :**

En bref, tout autre type de problème médical : hypertension, diabète, fibrillation auriculaire ou rythme cardiaque irrégulier, BPCO chez les fumeurs ou les anciens fumeurs, voilà autant de comorbidités. Je ne vous apprends rien en affirmant qu'avec l'âge, les problèmes de santé s'accumulent.

Et là où je veux en venir, c'est que jusqu'à ces derniers temps, tous les traitements de la LLC, dont je vais parler, reposaient sur la chimiothérapie. Or, chez un patient âgé, et particulièrement chez un patient présentant de nombreuses comorbidités, la chimiothérapie est beaucoup plus difficile à tolérer.

Le Groupe allemand d'étude de la LLC a donc trouvé une façon de départager les patients à une époque où, comme je l'ai dit plus tôt, tous les traitements reposaient sur la chimiothérapie, ce qui n'est plus vrai aujourd'hui. Le Groupe a créé une première catégorie, les patients autonomes, ou « go-go » comme ils l'ont appelée en anglais. Ces patients âgés n'avaient pas de comorbidité; leur espérance de vie était normale; ils étaient en pleine forme; ils s'entraînaient au moins deux fois par semaine. Une deuxième catégorie a été définie : les patients intermédiaires, ou « slow-go ». Ces patients présentaient quelques comorbidités ou une atteinte d'un organe, par exemple un dysfonctionnement rénal. Il était convenu que ces patients recevraient une chimiothérapie moins énergique. Enfin, la dernière catégorie : les patients fragiles, ou « no-go ». Ces patients étaient très âgés; frêles et alités la plupart du temps, et pas assez en forme pour recevoir un traitement quel qu'il soit. Je le répète : quand on a créé ces catégories et jusqu'à ces derniers temps, tous les traitements de la LLC reposaient sur la chimiothérapie.



## Diapositive 9.

### ***Chimio-immunothérapie : chimiothérapie et anticorps monoclonaux***

---

- **FCR : fludarabine, cyclophosphamide et rituximab**
- **BR : bendamustine et rituximab**
- **Obinutuzumab ou ofatumumab et chlorambucil**

9

#### **D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :**

Jetons un coup d'œil aux chimiothérapies offertes : aujourd'hui ce sont presque toutes des chimio-immunothérapies... c'est-à-dire que la chimiothérapie est administrée avec un anticorps monoclonal. L'anticorps n'est pas une chimiothérapie en soi, mais une protéine conçue pour se lier ou se fixer aux cellules malignes. Lorsqu'il est administré avec une chimiothérapie, l'anticorps favorise la destruction des cellules leucémiques par la chimiothérapie.

Donc, le traitement qu'on l'on administrerait en général aux patients autonomes est un protocole de trois médicaments, appelé FCR, soit deux médicaments de chimiothérapie, la fludarabine et la cyclophosphamide, et l'anticorps, le rituximab.

Les patients intermédiaires, donc moyennement en forme et non les patients vraiment frêles, seraient traités par la bendamustine et le rituximab. S'ils sont plus frêles tout en étant assez autonomes, le traitement reposerait sur le chlorambucil. Le chlorambucil est une chimiothérapie plus modérée que l'association fludarabine et cyclophosphamide ou que la bendamustine, et deux anticorps sont généralement utilisés, l'obinutuzumab ou l'ofatumumab.

Le traitement administré est donc une chimiothérapie. J'ai énuméré les médicaments ici en commençant par le protocole le plus énergique, pour finir par le moins énergique. Tous sont combinés à un anticorps.

Que veut-on dire par « énergique »? Qu'arrive-t-il si on prend une chimiothérapie plus puissante? Il y a bien sûr des effets secondaires comme la nausée, etc. Mais les effets secondaires directs de la chimiothérapie ne représentent pas le plus grand risque : le danger est que la chimiothérapie ne soit tout simplement pas assez



# Renseignements pour les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique

Le 19 mai 2016



**l'avenir, c'est maintenant**

**Conférencière** : Susan O'Brien, M.D.

---

spécifique pour cibler les cellules malignes. Des cellules saines pourraient donc être détruites. Si vous commencez la chimiothérapie, votre taux de globules rouges va d'abord diminuer, votre taux de plaquettes va aussi chuter, de même que votre taux de granulocytes, les globules blancs essentiels pour combattre les infections. Ce n'est que l'un des effets secondaires connus de la chimiothérapie.

Si le taux de granulocytes baisse, le plus grand risque est de contracter une infection, et c'est probablement la principale complication de toute chimiothérapie dans la LLC.

Diapositive 10.

## ***Pourquoi ne pas traiter la LLC au moment du diagnostic?***

---

- **Maladie indolente**
- **Souvent asymptomatique**
- **Âge médian : 70 ans ou un peu plus**
- **Les patients ont souvent des comorbidités et meurent d'autres causes**
- **La majorité des patients ne guérissent pas**

10

### **D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :**

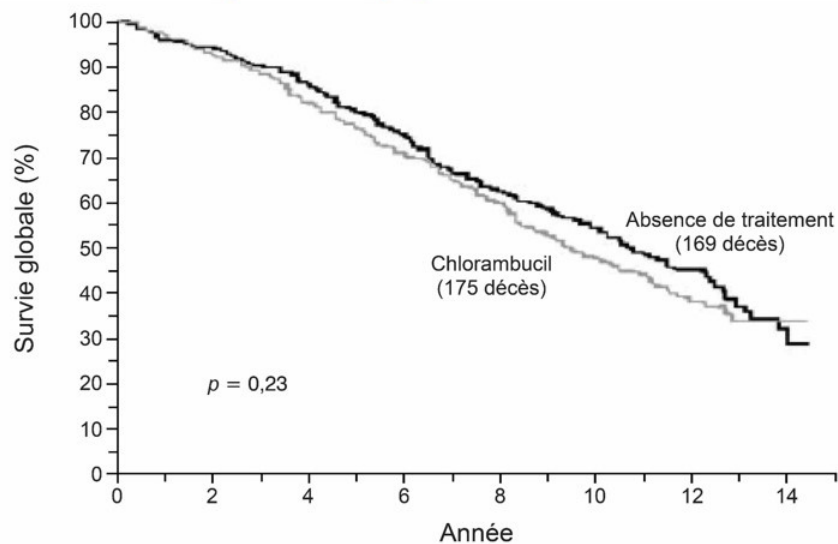
La LLC n'est pas une leucémie comme les autres. Ce n'est pas la seule forme de leucémie, mais nous ne traitons pas nécessairement ces patients au moment où nous posons le diagnostic. Vous vous demandez peut-être alors pourquoi? C'est que, voyez-vous, dans bien des cas, la maladie évolue très lentement. En fait, de 25 à 30 % des patients n'ont jamais besoin d'être traités pour cette maladie et meurent d'autres causes associées au vieillissement : d'un autre cancer, d'une maladie du cœur, d'un AVC, etc.

Nous avons déjà mentionné que beaucoup de personnes n'ont pas de symptômes, alors pourquoi les traiter s'ils se sentent bien? Je le rappelle, la population touchée est en moyenne plus âgée. Nous avons déjà souligné le fait que ces personnes ont des comorbidités. Là encore, si le patient a 80 ans, qu'il a beaucoup d'autres problèmes de santé et que la LLC en est à ses débuts, il y a fort à parier qu'il ne décèdera pas de la LLC. Si, en plus, il n'a pas de symptômes, il n'a pas besoin de traitement. La majorité des patients ne guérissent pas.

Mais là, vous vous dites peut-être, ouais, la D<sup>re</sup> O'Brien est difficile à suivre. On sait que dans le traitement du cancer il faut traiter à un stade précoce, parce que c'est évident que si le cancer est avancé, on ne pourra pas le traiter. Pourquoi dans ce cas prendre la décision d'attendre que la maladie soit plus avancée et que des symptômes apparaissent pour traiter le patient?

Diapositive 11.

## Survie : doses quotidiennes de chlorambucil par rapport à l'observation



NOMBRE À RISQUE

Chlorambucil	301	296	283	277	264	246	230	205	191	179	132	86	54	26	2
Absence de traitement	308	291	284	266	247	230	213	196	179	159	114	70	39	17	7

Dighiero, et coll. *N Eng J.*

11

### D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :

En fait, plusieurs essais cliniques ont été réalisés dans les années 80, dont celui-ci. Je vais vous expliquer cette courbe dans quelques instants. La question de départ de cet essai clinique était la suivante : est-ce qu'un traitement précoce chez des patients ne présentant pas de symptômes serait plus bénéfique que la stratégie habituelle, utilisée encore aujourd'hui et que vous connaissez tous, c'est-à-dire l'attente sous surveillance? Ou comme le diraient certains : l'attente et l'inquiétude.

Il s'agissait d'un essai randomisé, c'est-à-dire que la moitié des patients choisis au hasard ont reçu du chlorambucil, ce médicament plus modéré dont nous avons déjà parlé, tandis que l'autre moitié était en observation jusqu'à ce que leur maladie évolue. Revenons à la courbe. Il s'agit d'une courbe de survie. Chaque fois qu'il y a un décès, la courbe fléchit vers le bas. Comme vous pouvez le voir, au départ, tous les sujets sont en vie et à mesure que le temps passe, des décès surviennent, pas nécessairement en raison de la LLC, mais bien pour toutes sortes de raisons. Là où je veux en venir, c'est qu'il n'y a pas de différence entre ces deux courbes. On pourrait presque les superposer.

Alors, vous savez quoi? Le traitement précoce n'a pas prolongé la vie de ces personnes. Vous allez me dire « mais aujourd'hui, en 2016, ne pensez-vous pas qu'il existe des traitements supérieurs au chlorambucil? ». Oui, il y en a. Et, c'est vrai qu'à l'époque, dans les années 80, il n'y avait pas d'autre option que le chlorambucil. C'est ce qui nous a amenés à la ligne de conduite actuelle de l'attente sous surveillance, qui pourrait changer avec les médicaments de nouvelle génération, bien que ce soit encore la ligne de conduite universelle.

Diapositive 12.

## **Types de réponse dans la LLC**

**RP** : rémission partielle. La maladie répond au traitement; la numération globulaire s'améliore et les ganglions lymphatiques (de même que la rate, si elle était hypertrophiée) diminuent de volume sans toutefois revenir à la normale.

**RC** : rémission complète. La maladie ne peut être détectée; la numération globulaire et l'examen physique sont normaux, tout comme la moelle osseuse.

**MRM** : maladie résiduelle minime. Un test très sensible est utilisé pour détecter la LLC lorsque la numération globulaire et l'examen sont normaux; on peut ainsi détecter une cellule anormale sur 10 000.

Meilleure est la réponse, plus celle-ci est durable.

Une RC dure plus longtemps qu'une RP.

Une MRM peut être présente même en cas de RC. Les rémissions sans MRM durent plus longtemps que les rémissions avec MRM.

12

### **D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :**

J'aimerais vous parler des types de réponses que vous pouvez obtenir avec les traitements de la LLC. Grosso modo, lorsqu'on traite un patient, il se peut que celui-ci ne réponde pas du tout au traitement. Vous vous en doutez, ce n'est pas très fréquent. La plupart des gens vont obtenir une certaine réponse au traitement, surtout s'il s'agit de leur premier traitement. La réponse obtenue peut être une rémission partielle, ce qui reste un peu vague. Cela veut dire que la maladie a clairement régressé, la numération globulaire s'est améliorée, les ganglions lymphatiques ou la rate ont diminué de volume; ils ne sont pas très enflés, mais ils ne sont pas encore revenus à la normale. La rémission est seulement partielle. Une rémission complète signifie par ailleurs que les résultats de l'examen, la numération globulaire et la moelle osseuse sont normaux. Donc, manifestement, la réponse est supérieure à une RP.

Il se peut maintenant que l'on vous parle d'une réponse avec ou sans MRM, c'est-à-dire « maladie résiduelle minime ». On utilise une technique très sensible pour détecter les cellules leucémiques qui passeraient sinon inaperçues. Autrement dit, un test moyen de dépistage de la MRM peut détecter à peu près une cellule maligne sur 10 000, ce que ne pourrait pas faire une analyse standard du sang ou de la moelle osseuse.

Donc, en général, meilleure est la réponse, plus elle a de chances de durer. Ainsi, une rémission complète dure plus longtemps qu'une rémission partielle, et une rémission complète sans MRM, où l'on ne peut même pas détecter une cellule anormale sur 10 000, est généralement très durable, et nettement plus longue qu'une rémission complète avec MRM.

Diapositive 13.

## ***Autres définitions importantes liées aux essais cliniques***

---

**SSP : Survie sans progression (après le traitement); indique le nombre de patients en rémission (sans récurrence) et en vie.**

**SG : Survie globale; indique le nombre de patients qui sont en vie (en rémission ou non). La SG est mesurée à partir du début du traitement.**

13

### **D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :**

Il y a deux concepts incontournables en matière d'essais cliniques et de comparaison des différents traitements. L'un est la survie sans progression. Si un patient répond au traitement et est en rémission, on cherche à savoir combien de temps cette rémission va durer. Avec le concept de survie sans progression, qui indique combien de patients sont en rémission, la maladie n'est pas réapparue et les patients sont en vie. Si une personne décède d'une autre cause, la courbe descend. En cas de récurrence, la courbe descend aussi. Nous essayons de savoir combien de personnes sont toujours en vie et en rémission.

Quant à la survie globale en contexte d'essai clinique, elle évalue combien de personnes sont toujours en vie ou non depuis le début de l'essai.



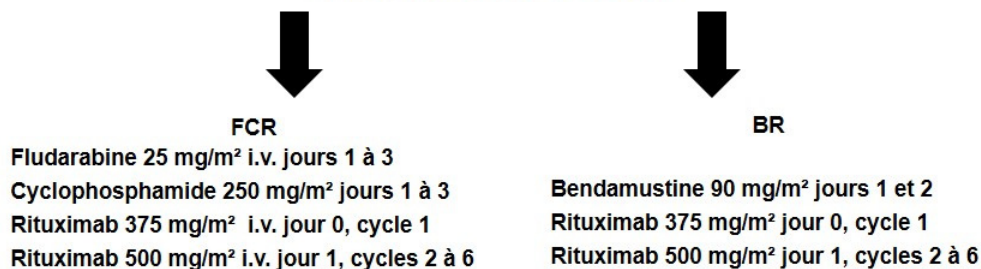
## Diapositive 14.

### **Étude CLL10 : FCR vs BR en traitement de première ligne**

#### Méthodologie

Patients atteints de LLC active, non traitée, sans dél. (17p)  
et en bonne forme physique  
(CIRS ≤ 6, clairance de la créatinine ≥ 70 ml/min)

#### Randomisation



**Non-infériorité de BR par rapport à FCR pour la SSP :  
RRI (λ BR/FCR) inférieur à 1,388**

Eichhorst, et coll. ASH, 2014.

14

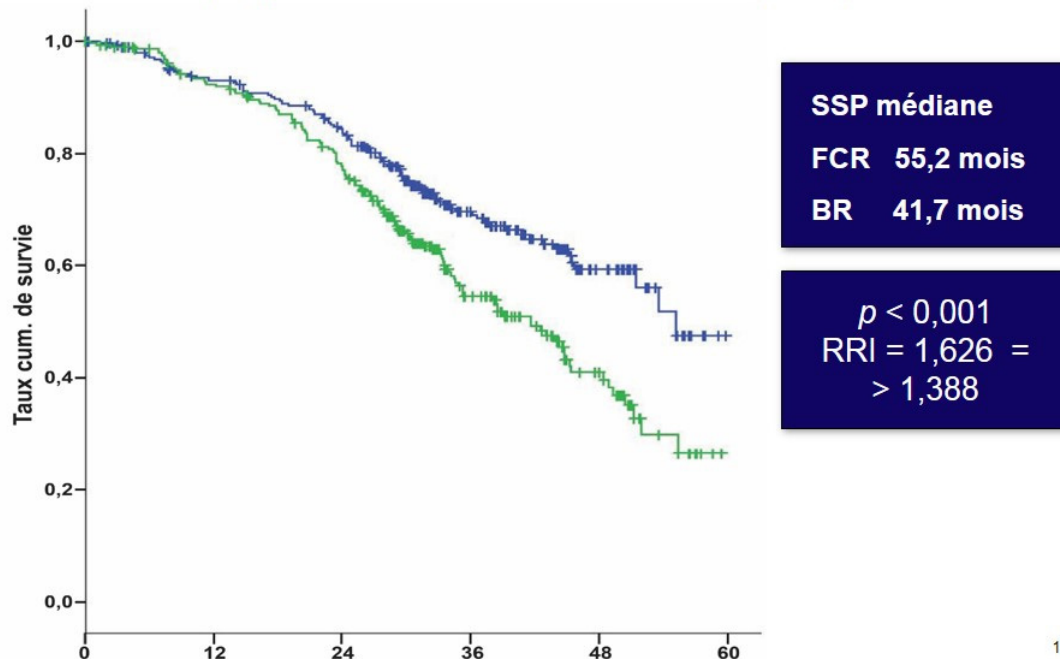
#### D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :

Une étude clinique récente s'est posé la question : quel protocole est supérieur, le FCR ou le BR? J'ai mentionné tout à l'heure que les deux protocoles ont un effet un peu plus puissant sur la numération globulaire que le chlorambucil. Certains aiment le FCR tandis que d'autres préfèrent le BR. Des médecins se disaient que le FCR est peut-être un peu plus toxique, mais qu'il est plus efficace. D'autres, au contraire, trouvaient que le BR était relativement efficace et préféreraient l'utiliser parce qu'il était justement moins toxique.

Diapositive 15.

## Étude CLL10 : FCR vs BR en traitement de première ligne

Survie sans progression = critère d'évaluation principal



15

### D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :

Il s'agit d'une étude allemande. On a réparti les sujets au hasard, comme à pile ou face, dans deux groupes : FCR ou BR. Ce que l'on voit ici est la courbe de survie sans progression. Au départ, on a 100 % des sujets à l'étape 0 de l'évaluation, tous en rémission. Dès qu'une personne a une récurrence ou décède, la courbe fléchit vers le bas. Vous me suivez? Ce que l'on constate, c'est que plus la courbe ne se prolonge, meilleurs sont les résultats. Par exemple, si l'on s'arrête à la marque de 50 % et qu'on trace une ligne, on peut voir qu'après trois ans environ 50 % des sujets traités par le BR, représentés par la courbe verte, sont encore en rémission. Mais si l'on examine la courbe bleue, qu'on trace une ligne à la marque de 50 % et qu'on descend, on arrive à presque cinq ans de survie. Donc, de toute évidence, la courbe bleue est supérieure à la courbe verte, ce qui montre que les rémissions durent plus longtemps avec le FCR.

Diapositive 16.

## Étude CLL10 : FCR vs BR en traitement de première ligne

CTC des événements indésirables °3 - 4 (1<sup>er</sup> cycle jusqu'à la fin de l'étude)

Événement indésirable	FCR (%) N = 279	BR (%) N = 278	Valeur de <i>p</i>
Neutropénie	84,2	59,0	< 0,001
Anémie	13,6	10,4	0,20
Thrombocytopénie	21,5	14,4	0,03
Infection	39,1	26,8	< 0,001
Néoplasme secondaire*	6,1	3,6	0,244
*LMA/SMDsec : FCR = 6, BR = 1			
Mortalité liée au traitement	4,6	2,1	0,107
Infections	2,5	2,1	-
Néoplasme secondaire	1,1	0	-
Autre	1,0		

16

### D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :

Maintenant, cet avantage avait-il un prix? Malheureusement, oui. Comme on pouvait s'y attendre, le FCR a été associé à un taux plus élevé de neutropénie, qui augmente le risque d'infection. Ainsi, 84 % des patients présentaient un très faible taux de neutrophiles – un grade de 3 ou 4 correspond en effet à un niveau très bas –, comparativement à 59 % pour le BR. La valeur de *p* indique si la différence est statistiquement significative. Plus la valeur de *p* est basse, plus la différence n'est significative. Il s'agit donc d'une différence très significative, mais à dire vrai, l'écart est tel que nous aurions pu tirer la même conclusion sans connaître la valeur de *p*.

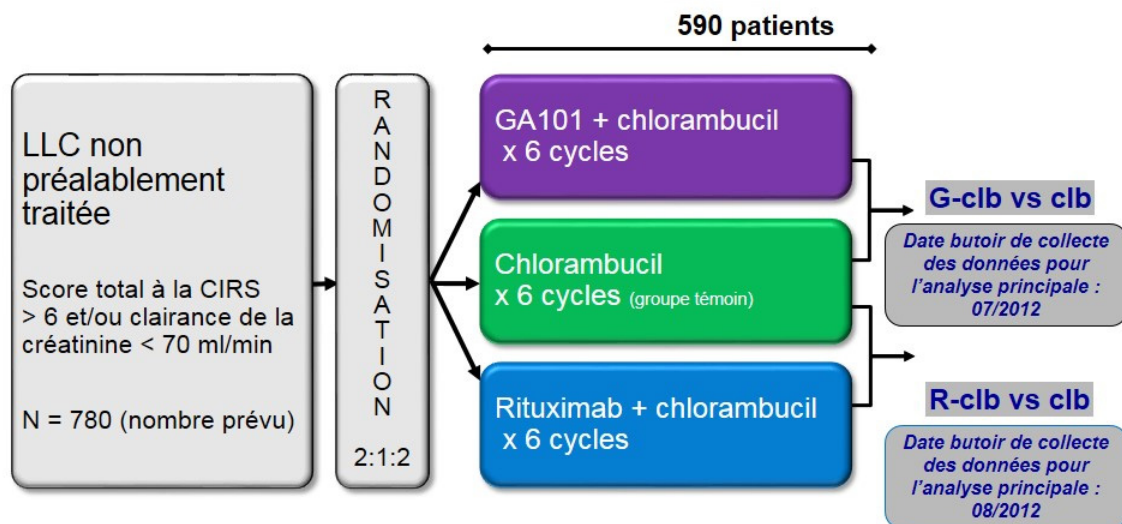
Examinons maintenant le taux d'infection. Comme je l'ai déjà dit, plus le taux de neutrophiles est bas, plus le risque d'infection est élevé. Nous constatons en fait que 39 % des patients qui ont reçu le FCR ont eu une infection de grade 3 ou 4. On ne parle pas ici d'une infection banale, comme un rhume ou quelque chose du genre, mais bien davantage d'une pneumonie ou d'une infection assez grave pour justifier l'hospitalisation du patient. Or, seulement 26,8 % des patients qui ont reçu le BR ont contracté une infection grave.

Par conséquent, le FCR est un traitement plus efficace, mais le BR est souvent mieux toléré par les patients. Très souvent, donc, on choisira le FCR ou le BR en fonction de l'âge et des comorbidités du patient.



## Diapositive 17.

### Méthodologie de l'étude CLL11



- GA101 : 1 000 mg jours 1, 8 et 15, cycle 1; jour 1, cycles 2-6, tous les 28 jours
- Rituximab : 375 mg/m<sup>2</sup> jour 1, cycle 1, 500 mg/m<sup>2</sup> jour 1, cycles 2-6, tous les 28 jours
- Chlorambucil : 0,5 mg/kg jour 1 et jour 15, cycles 1-6, tous les 28 jours
- Les patients présentant une maladie évolutive dans le groupe clb pouvaient passer au traitement par G-clb

Goede, et coll. *N Engl J Med*, 20 mars 2014; 370(12):1101-10.

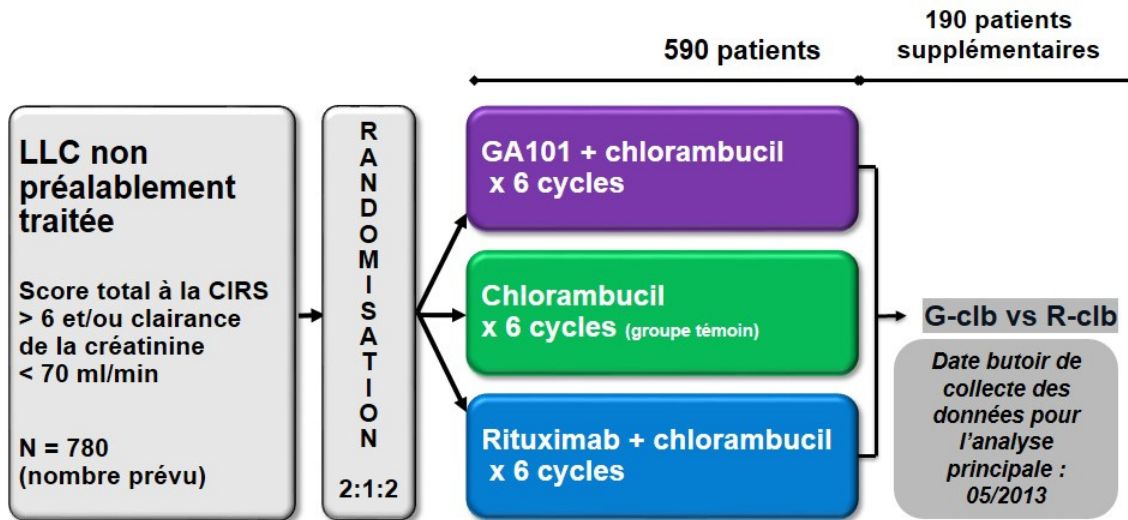
17

#### D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :

Parallèlement à cette étude, qui comparait les deux chimiothérapies plus énergiques ou myélosuppressives, FCR et BR, une autre étude était menée sur le chlorambucil, qui est, comme je l'ai mentionné, un médicament oral, très doux. Il s'agissait là encore d'une étude randomisée, mais à trois groupes cette fois. Les patients pouvaient donc être affectés au hasard à l'un de ces trois groupes : le chlorambucil seul, le chlorambucil et le GA101 qu'on appelle aujourd'hui l'obinutuzumab (on retrouvait cet anticorps sur l'une des diapositives précédentes), ou encore le rituximab et le chlorambucil. La question de départ de l'analyse initiale était celle-ci : si nous ajoutons un anticorps au chlorambucil, le traitement est-il plus efficace?

## Diapositive 18.

### **Méthodologie de l'étude CLL11**



Goede, et coll. *N Engl J Med*, 20 mars 2014; 370(12):1101-10.

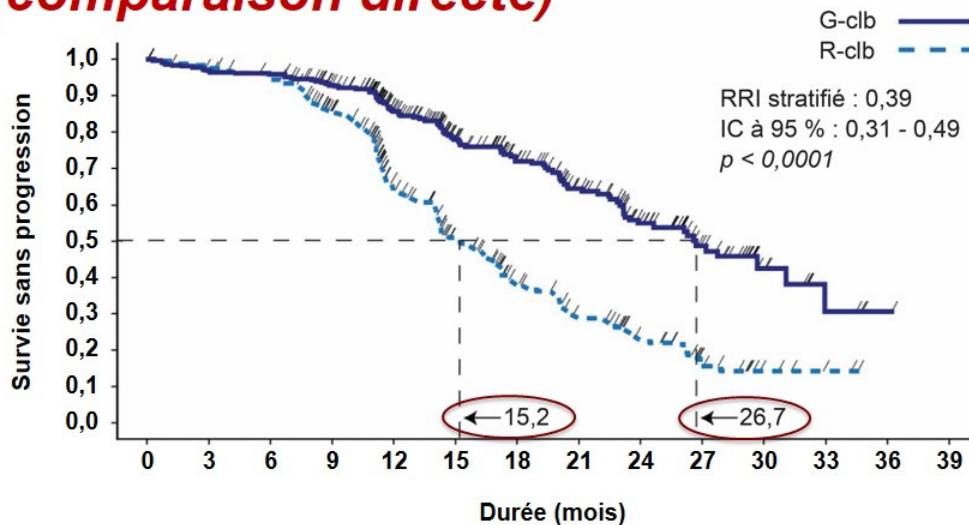
18

### **D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :**

Dans l'analyse secondaire, on s'est demandé quel anticorps était préférable.

Diapositive 19.

## Survie sans progression (comparaison directe)



Nombre à risque

G-clb :	330	307	302	278	213	156	122	93	60	34	12	4	1	0
R-clb :	330	317	309	259	163	114	72	49	31	14	5	2	0	0

Durée d'observation médiane : G-clb, 18,8 mois; R-clb, 18,6 mois

Erreur de type 1 contrôlée par la procédure de tests hiérarchisés; valeur de p du test global < 0,0001

La survie sans progression (SSP) évaluée par le comité d'examen indépendant concordait avec la SSP évaluée par le chercheur.

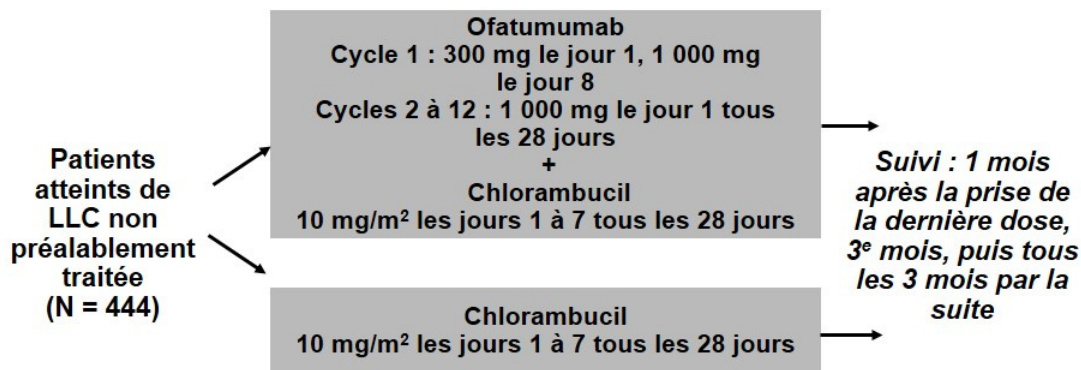
19

**D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :**

On s'est aperçu que, quel que soit l'anticorps utilisé, les patients avaient de meilleures chances de rémission qu'avec le chlorambucil seul. Ce qui revient à dire que l'utilisation d'un anticorps améliore l'efficacité de la chimiothérapie. Dans ce graphique, rappelez-vous que la courbe qui s'étire le plus loin est celle qui montre les meilleurs résultats. Nous avons ajouté les pointillés et les flèches pour mieux vous montrer les résultats. Donc, avec le chlorambucil et le rituximab, environ la moitié des patients étaient en récidence au 15<sup>e</sup> mois, tandis qu'avec l'obinutuzumab et le chlorambucil, il aura fallu plus d'un an pour que la moitié des patients le soient. De toute évidence, la combinaison obinutuzumab-chlorambucil a été supérieure à la combinaison rituximab-chlorambucil, ce qui a mené la FDA (sigle anglais pour Administration des aliments et drogues) des États-Unis à approuver ce traitement.

## Diapositive 20.

### **Étude de phase III COMPLEMENT1 : ofatumumab + chlorambucil vs chlorambucil seul**



\*Minimum de 3 cycles ou jusqu'à l'obtention de la meilleure réponse ou jusqu'à une ME; maximum de 12 cycles; aucune permutation autorisée.

Dose déterminée en fonction de la SSP et du TRG maximums avec le minimum de toxicité comparativement à tout autre traitement par le chlorambucil

Hillmen P, et coll. *Lancet*, 9 mai 2015; 385(9980):1873-83.

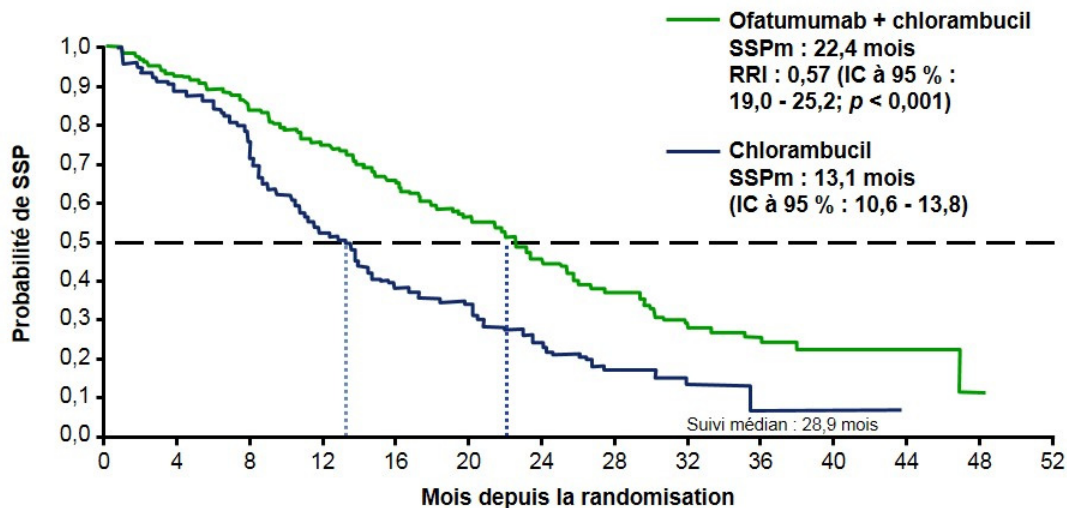
20

#### **D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :**

Une étude similaire, à deux groupes de traitement, a été menée en Europe, principalement en Angleterre. Là encore, les patients étaient généralement plus âgés et recevaient leur premier traitement. Après randomisation, les patients recevaient soit du chlorambucil seul, soit du chlorambucil avec l'autre anticorps dont je vous ai déjà parlé, l'ofatumumab.

Diapositive 21.

## **Ofatumumab + chlorambucil vs chlorambucil seul : SSP\***



\*Évaluée par un comité d'examen indépendant

Hillmen P, et coll. *Lancet*, 9 mai 2015; 385(9980):1873-83.

21

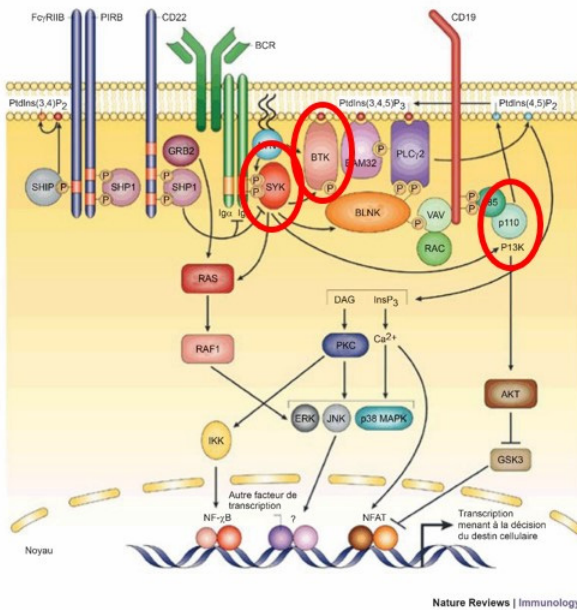
### **D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :**

Ici, nous n'avons plus le rituximab comme comparateur, seulement le chlorambucil par rapport à la combinaison chlorambucil-anticorps. Là encore, les pointillés servent de repères. Avec le chlorambucil seul, environ la moitié des patients avaient connu une récurrence en à peine plus d'un an, tandis qu'avec l'ofatumumab et le chlorambucil, il a fallu presque deux ans pour que la moitié des patients le soient. Il ne fait aucun doute que c'est un traitement très efficace, d'autant plus qu'il est approuvé par la FDA pour le traitement de la LLC. Rappelons toutefois que le chlorambucil est généralement réservé aux personnes qui ne tolèrent pas le FCR ou le BR.



## Diapositive 22.

### **Ciblage de la voie de signalisation des BCR dans la LLC**



- Les kinases associées aux BCR (sigle anglais de récepteur des cellules B) sont les cibles des nouvelles molécules en développement préclinique et clinique
- Inhibiteurs de la Syk (sigle anglais de tyrosine kinase de la rate) : R406, inhibiteurs de la Syk de Portola<sup>1</sup>
- Inhibiteurs de la BTK (sigle anglais de tyrosine kinase de Bruton) : ibrutinib, CC-292, ONO-4059, ACP196
- PI3-kinases (sigle anglais de phosphatidylinositol 3) : inhibiteurs de PI3-kinases pour différentes isoformes<sup>2</sup>, idélalisib, IPI-145, TGR-1202

1. Quiroga MP, et coll. *Blood*, 114(5):1029-37, 7/2009.  
2. Niedermeier M, et coll. *Blood*, 113(22):5549-57, 5/2009.

### D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :

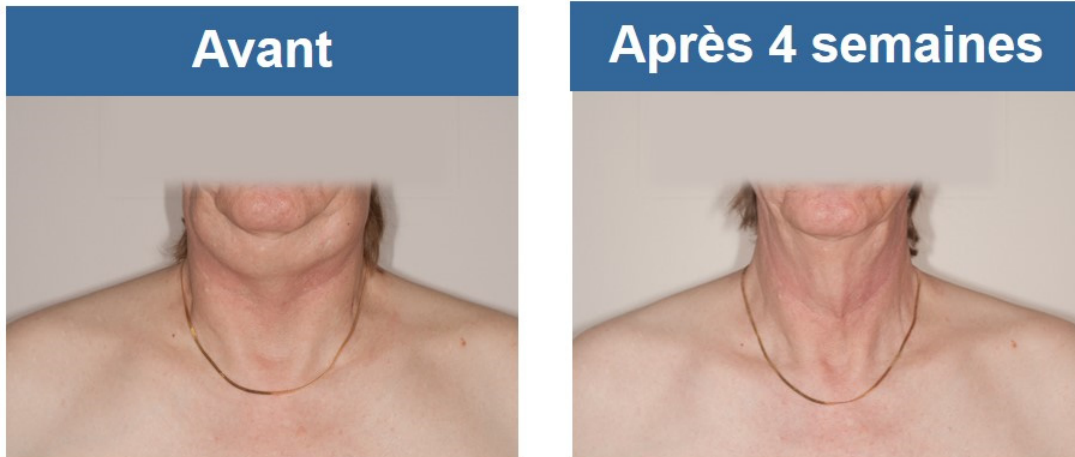
Vous avez probablement tous entendu parler de récents médicaments récents approuvés dans les deux ou trois dernières années et qui suscitent énormément d'enthousiasme. Leur intérêt réside dans le fait que ce ne sont pas des chimiothérapies. Ils n'entraînent donc pas les mêmes effets secondaires que la chimiothérapie et ne posent pas les mêmes risques d'infection. Ils sont administrés par voie orale, ce qui plaît aux patients, qui ne sont pas obligés d'aller à l'hôpital pour un traitement intraveineux comme ils doivent le faire pour le FCR ou le BR ou même pour le chlorambucil, car même si le chlorambucil est administré par voie orale, il est pris avec des anticorps qui, eux, sont administrés par voie intraveineuse. On aime l'idée de ne pas avoir à aller à l'hôpital pour un traitement i.v.

Les deux médicaments dont je vais vous parler aujourd'hui sont des inhibiteurs des récepteurs des cellules B, ou BCR comme on les appelle sur cette diapositive. Que peut-on voir ici? C'est une cellule de LLC. Lorsque le récepteur à la surface de la cellule est activé, un signal est transmis jusqu'au noyau de la cellule. Le noyau se trouve sous les lignes pointillées au bas du schéma. Le signal indique à la cellule de croître et l'aide à proliférer et à survivre. Ce n'est bien sûr pas ce que nous recherchons dans la LLC. Donc, ce que nous allons essayer de faire, c'est d'interrompre la signalisation, en bloquant l'une de ces enzymes, que l'on appelle kinases, juste un autre mot pour désigner une enzyme ou une protéine. Si nous y parvenons, le message ne se rendra peut-être pas jusqu'au noyau, et la cellule ne pourra pas proliférer parce qu'elle ne recevra pas le message.

Trois enzymes sont ainsi ciblées. Elles sont ici encerclées en rouge. Les deux molécules qui sont approuvées sont l'ibrutinib, qui cible la BTK, ou tyrosine kinase de Bruton, et l'idélalisib, qui cible la PI3K ou PI3-kinase. Nous allons maintenant parler de ces deux médicaments.

Diapositive 23.

## ***L'ibrutinib dans la LLC réfractaire avec délétion 11q***



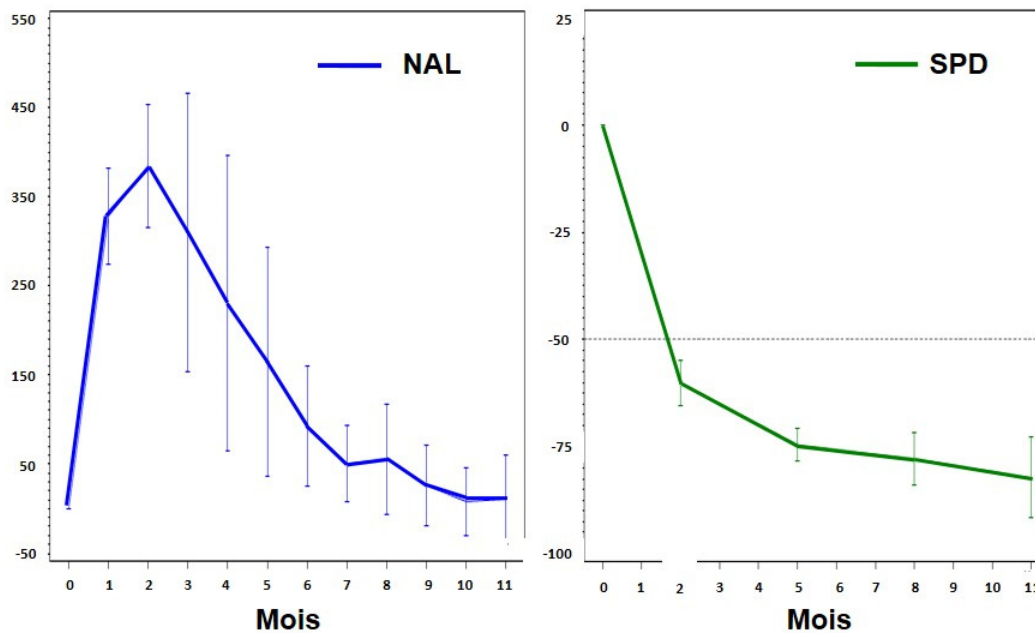
23

### **D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :**

D'abord, ce que nous constatons avec l'ibrutinib, c'est que les ganglions lymphatiques vont très vite désenfler. Cette femme est l'une de mes patientes. Sans même l'examiner, je pouvais voir à quel point ses ganglions lymphatiques étaient enflés. Ils sont carrément saillants dans la photographie de gauche. Après quatre semaines de traitement par l'ibrutinib une fois par jour, l'enflure était pratiquement disparue. Il y a donc eu une réponse très rapide et considérable à en juger par la taille des ganglions lymphatiques.

## Diapositive 24.

### Type de réponse : lymphocytes circulants vs ganglions lymphatiques



24

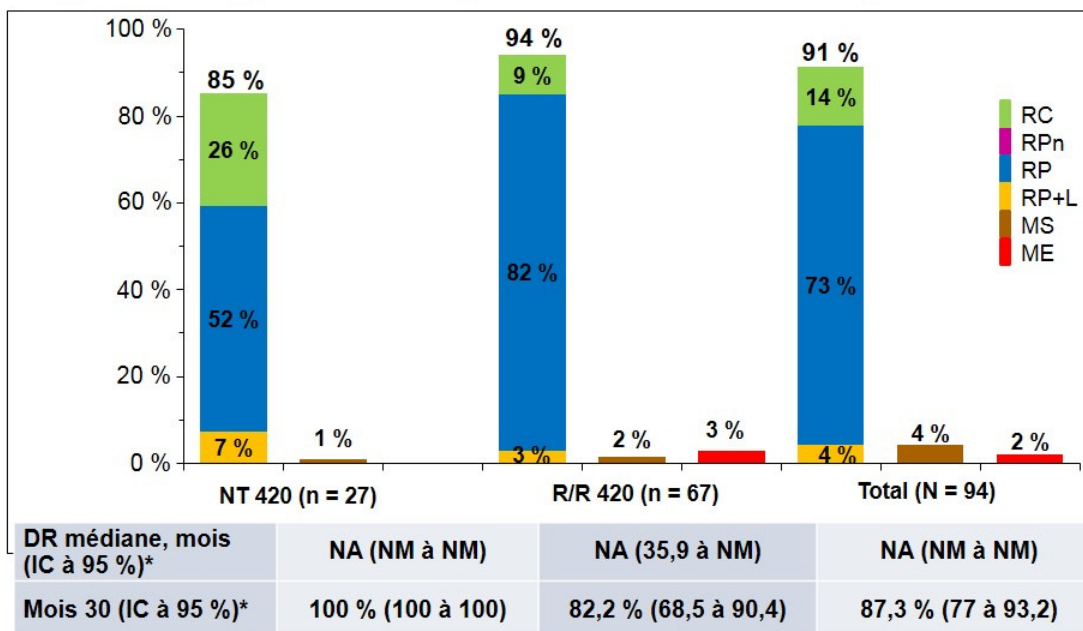
#### D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :

Le schéma à droite représente la taille des ganglions lymphatiques. SPD est le sigle anglais pour la somme des produits des diamètres. On constate une diminution radicale de la taille des ganglions lymphatiques, qui se poursuit au fil du temps. À gauche, on retrouve le nombre absolu de lymphocytes, le NAL. Autrement dit, le nombre de lymphocytes mesuré chez le patient. Voyez comme le nombre de lymphocytes monte en flèche. C'est que ce médicament, voyez-vous, a un effet sur certaines protéines qui maintiennent les cellules à l'intérieur du ganglion lymphatique. Donc, au début, les cellules migrent en grand nombre hors du ganglion lymphatique pour rejoindre le sang périphérique. La bonne nouvelle, c'est que l'on peut avoir un taux très élevé de lymphocytes sans généralement présenter de symptômes. Il n'y a donc pas de souci à se faire, mais il est important de le savoir parce que si vous êtes un patient, que vous prenez le médicament et que vous voyez les résultats d'analyse, vous pourriez vous affoler et vous demander ce qui se passe, pourquoi votre taux de lymphocytes est aussi élevé. C'est seulement la façon dont le médicament agit. Ce que l'on observe, c'est qu'il atteint un pic après un ou deux mois et diminue ensuite progressivement. Le taux de lymphocytes, les ganglions lymphatiques et le sang périphérique finissent par revenir à la normale si vous avez une réponse complète. Mais cela peut prendre plusieurs mois.



Diapositive 25.

## Étude de phase II sur l'ibrutinib : meilleure réponse (évaluée par le chercheur)



\*NT : n = 21, R/R : n = 61, total : N = 82.

25

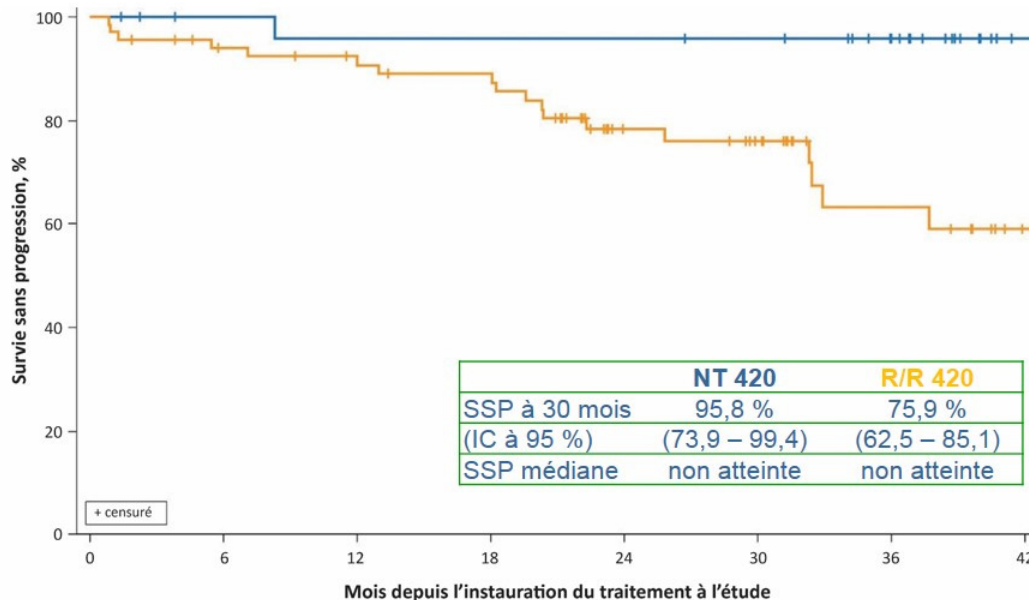
### D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :

Cette étude est la plus longue à avoir été menée sur l'ibrutinib à l'heure actuelle. Elle comprenait deux groupes de patients et n'était pas randomisée. Tous les patients ont reçu de l'ibrutinib. Le groupe appelé NT, pour naïf de traitement, n'avait jamais été traité. Ce sont les patients, tous âgés de 65 ans ou plus, qui n'ont jamais reçu de chimio, mais avaient besoin d'un traitement. Le groupe R/R englobe les patients en récurrence ou réfractaires au traitement. C'est la deuxième colonne. Ces personnes ont déjà été traitées, ont reçu d'autres chimiothérapies, mais la maladie a récidivé. La dernière colonne est simplement la combinaison des deux premières.

Donc, ce qui saute aux yeux lorsqu'on examine ce graphique à barres, et le pourcentage du haut est particulièrement utile à cet égard, c'est de constater à quel point les taux de réponse à ce médicament sont élevés. Quarante-sept pour cent des personnes naïves de traitement et 94 % des personnes en échec après une chimio ont répondu au médicament. L'ibrutinib donne donc des taux de réponse très élevés.

Diapositive 26.

## Survie sans progression



AACR, 2015.

26

### D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :

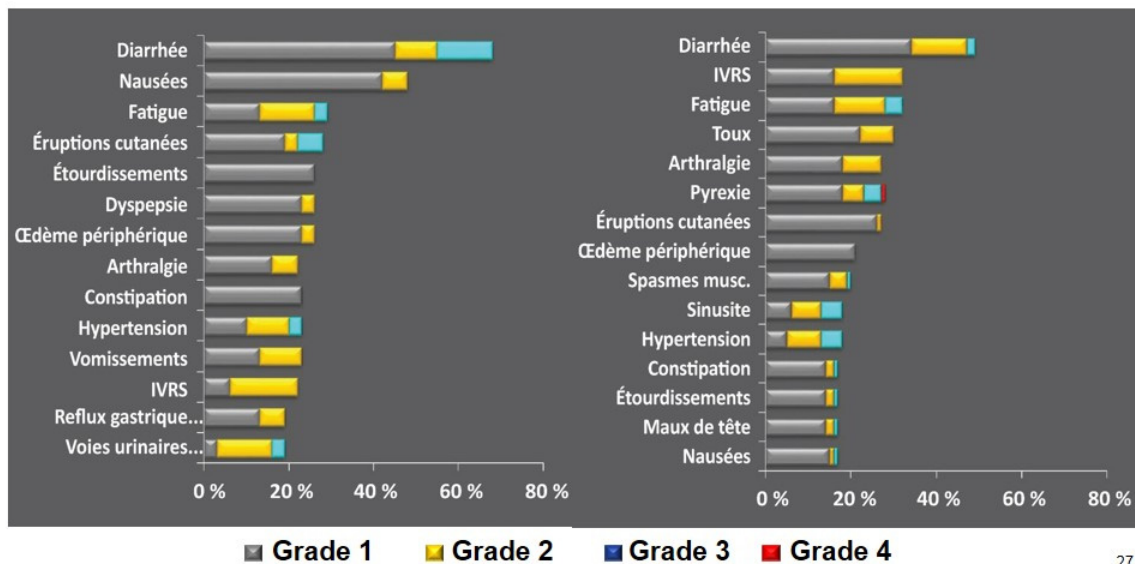
Revoilà notre courbe de survie sans progression. La ligne en bleue représente les patients naïfs de traitement. Sans surprise, ils s'en tirent mieux parce qu'ils n'ont pas encore développé de résistance à la chimiothérapie. Ce sont au départ des patients non traités. Vous remarquerez un dénivelé au début de la courbe : il s'agit d'un patient qui a fait une récurrence au début du traitement. Au bas du graphique, si vous regardez les périodes d'observation, vous constatez que la réponse se maintient au-delà de 36 mois et même de 42 mois jusqu'au bout. Les traits verticaux sur la ligne bleue représentent les personnes qui sont toujours en traitement. Donc, la majorité des patients reçoivent encore ce médicament après quatre ans et sont toujours en rémission. Un seul patient a connu une récurrence au début du traitement. Ces résultats sont plutôt impressionnants.

La ligne jaune, maintenant, montre les patients en récurrence/réfractaires au traitement. Ils s'en tirent plutôt bien. Après 42 mois, 60 % d'entre eux sont toujours en rémission. Les patients de ce groupe avaient reçu en moyenne quatre traitements antérieurs. Si nous avons prescrit une chimiothérapie à ces patients, il y a fort à parier qu'ils auraient eu une rémission de trois à six mois parce qu'ils étaient déjà réfractaires à la chimiothérapie. C'est donc phénoménal comme résultat. Non seulement les taux de réponse sont-ils élevés, mais ils sont assez durables.

La rémission va-t-elle durer 10 ans? À vrai dire, nous n'en savons rien, car les données que je viens de vous présenter correspondent au dernier suivi. En général, les données sont mises à jour tous les ans à l'occasion des congrès scientifiques, et le seront probablement au cours de l'année. Mais nous n'avons pas de données sur 10 ou 15 ans comme c'est le cas avec la chimio; j'y reviendrai d'ailleurs à la fin.

Diapositive 27.

## ***Ibrutinib : EI fréquents (tous grades, sans égard à la cause)***



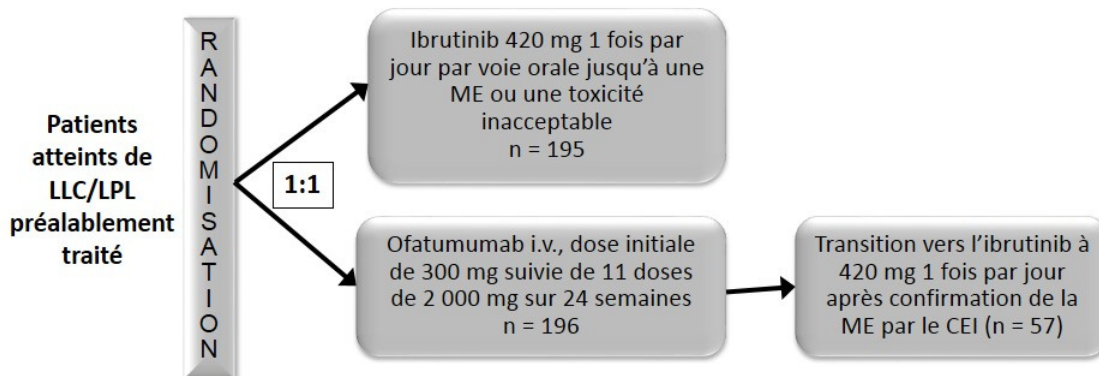
27

### **D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :**

Voici un autre graphique à barres, sauf que celui-ci est à barres horizontales. En gros, les chiffres au bas des graphiques vous indiquent le pourcentage de patients ayant présenté l'effet secondaire, ou effet indésirable (EI) comme nous les appelons. La barre la plus longue est celle correspondant à la diarrhée : c'est donc l'effet secondaire le plus fréquent, et il figure en tête de liste. La diarrhée est généralement de faible intensité, de grade 1 ou 2. La légende au bas indique l'intensité de l'effet secondaire selon un code couleur. On ne voit nulle part d'événement de grade 4. Habituellement, l'effet secondaire disparaît spontanément, c'est-à-dire que beaucoup de patients présentent une légère diarrhée au début du traitement qui finit par se résorber avec la poursuite du traitement.

## Diapositive 28.

### **Méthodologie de l'étude de phase III RESONATE<sup>MC</sup>**



- Paramètre d'évaluation principal : SSP
- Stratification en fonction des critères suivants :
  - Maladie réfractaire à une chimio-immunothérapie par un analogue des purines (absence de réponse ou réponse < 12 mois)
  - Présence ou absence de 17p13.1 (dél. 17p)
- Au moment de l'analyse intermédiaire, la durée médiane de participation à l'étude était de 9,4 mois

Byrd et coll. *N Engl J Med*, 17 juillet 2014; 371(3):213-23.

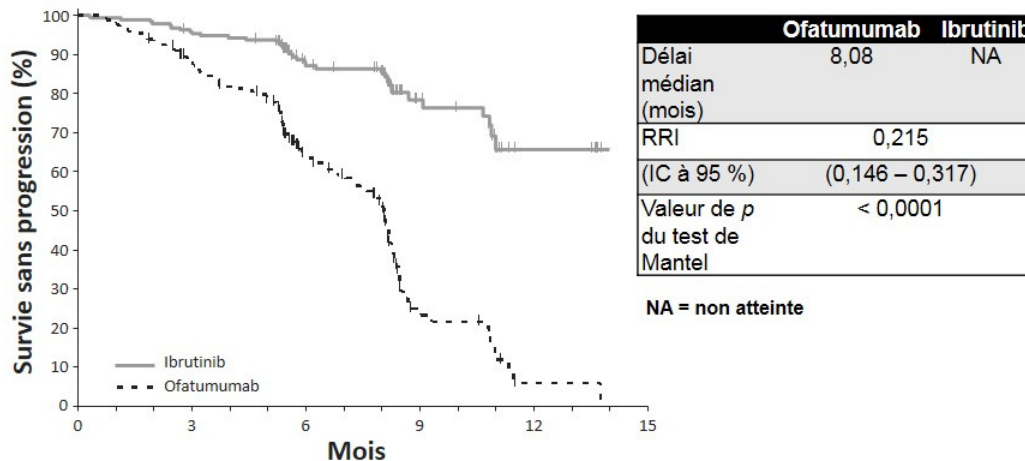
28

#### **D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :**

Il y a donc eu un essai randomisé : la FDA demande généralement à ce qu'un fabricant prouve la supériorité de son médicament par rapport au médicament standard avant de l'approuver. Dans cet essai randomisé, les sujets ont été répartis aléatoirement, comme à pile ou face, pour recevoir soit l'ibrutinib, à la dose qui est aujourd'hui standard de 420 mg une fois par jour, soit l'ofatumumab, l'anticorps.

Diapositive 29.

## Survie sans progression



L'ibrutinib est associé à une réduction de 78 % du risque de ME ou de décès comparativement à l'ofatumumab.

La transformation de Richter a été confirmée chez deux patients de chaque groupe.

Un autre patient du groupe traité par l'ibrutinib a présenté une transformation en leucémie polymphocytaire.

29

**D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :**

Ce que l'on constate ici, c'est que les rémissions ont été beaucoup plus longues avec l'ibrutinib, et à quel point ces courbes sont différentes. L'ibrutinib est manifestement supérieur à un anticorps standard.



## Diapositive 30.

### ***Innocuité : fibrillation auriculaire et effets indésirables de nature hémorragique***

- **Fibrillation auriculaire de tout grade : ibrutinib n = 10, ofatumumab n = 1**
  - Interruption de l'ibrutinib chez un seul patient  
Les patients étaient âgés d'au moins 60 ans (âge médian : 73 ans)  
La majorité présentait des facteurs prédisposants (antécédents de fibrillation auriculaire ou dans le contexte d'une infection pulmonaire)
- **EI de nature hémorragique de tout grade : le plus souvent des pétéchies et des ecchymoses**  
ibrutinib : 44 %, ofatumumab : 12 %
  - Aucune différence pour les épisodes hémorragiques graves/majeurs : ibrutinib n = 2, ofatumumab n = 3, 1 HSD avec l'ibrutinib
  - Un patient a cessé l'ibrutinib en raison d'un EI hémorragique
  - Utilisation concomitante d'antiplaquetaires ou d'anticoagulants 50 % avec l'ibrutinib et 39 % avec l'ofatumumab

Byrd et coll. *N Engl J Med*, 17 juillet 2014; 371(3):213-23.

30

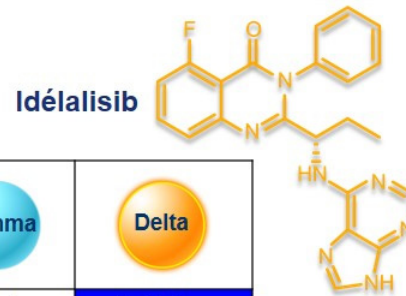
#### **D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :**

On a remarqué lors de cette étude une différence sur le plan de la fibrillation auriculaire – j'en ai parlé un peu plus tôt, il s'agit d'un rythme cardiaque irrégulier. Dix personnes traitées par l'ibrutinib ont présenté ce trouble, contre une seule avec l'ofatumumab. C'est une différence de taille. Cette étude nous a amenés à reconnaître qu'un faible pourcentage de patients présentaient un rythme cardiaque irrégulier avec l'ibrutinib. Comme on peut le voir sur cette diapositive, beaucoup présentaient des facteurs de risque, par exemple des antécédents de fibrillation auriculaire, ou une hypertension ou une forme quelconque de maladie du cœur.

Un autre effet secondaire très fréquent avec l'ibrutinib est de nature hémorragique. Les saignements sont en général très mineurs, on parle de pétéchies ou d'ecchymoses, de simples bleus. On constate que 44 % des personnes traitées par l'ibrutinib présentaient des bleus. Vous savez, à moins de participer à un concours de beauté, ce n'est pas dramatique. Dans le groupe ofatumumab, seulement 12 % des patients ont eu des bleus. Donc, effectivement, les problèmes de saignement sont peut-être plus répandus avec l'ibrutinib, mais les épisodes hémorragiques graves ou majeurs étaient plutôt rares, avec deux cas seulement pour l'ibrutinib et trois pour l'ofatumumab. Il y a donc un risque de saignement grave, mais le nombre de cas est très faible.

## Diapositive 31.

### ***L'idélalisib, une petite molécule biodisponible par voie orale, est un inhibiteur puissant et sélectif de la PI3-kinase delta***



Isoforme PI3-kinase de classe I	Alpha	Bêta	Gamma	Delta
Activité cellulaire	Phosphorylation d'AKT induite par le PDGF	Phosphorylation d'AKT induite par le LPA	Cellules CD63+ induites par la fMLP	Cellules CD63+ induites par le FcεR1
EC <sub>50</sub> (nM)	> 20 000	1 900	3 000	8

Sélectivité en fonction des isoformes de la PI3-kinase de classe I intervenant dans la signalisation de l'insuline et d'autres fonctions physiologiques  
Aucune activité hors cible contre la PI3-kinase de classe II ou III, la mTOR ni la DNA-PK  
Aucune activité hors cible lors du profilage de plus de 350 kinases (Ambit KINOMEScan™)

31

#### D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :

Parlons maintenant de l'idélalisib, l'autre agent qui inhibe la PI3-kinase delta. C'est une enzyme différente, mais qui intervient dans la voie du récepteur des cellules B. Cette molécule a un effet spectaculaire en réduisant très rapidement le volume des ganglions lymphatiques.

Diapositive 32.

## ***Des réductions marquées de la lymphadénopathie périphérique ont été observées***

Avant le traitement

Avec le traitement par l'idélalisib



**Patiente de 38 ans atteinte d' une LLC réfractaire et ayant déjà reçu 5 traitements**

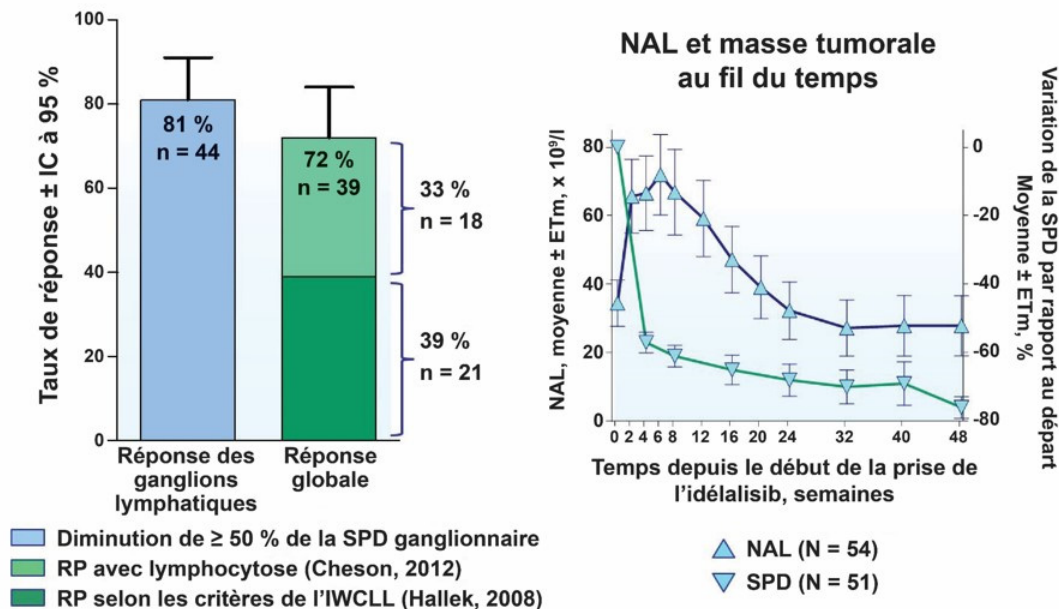
32

### **D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :**

Ici encore, on constate à quel point les ganglions lymphatiques dans le cou de cette patiente sont enflés, et l'effet spectaculaire qu'a eu l'idélalisib. Des résultats, donc, extrêmement impressionnants et des réductions très rapides de l'enflure ganglionnaire avec ce médicament également.



## **Idélalisib : réponse ganglionnaire et réponse globale**



33

### D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :

Si l'on examine le taux de réponse – et ces données sont celles de l'étude de phase I initiale où l'on a évalué différentes doses et où tous ont reçu de l'idélalisib –, 81 % des patients ont présenté une réduction de plus de 50 % de l'enflure ganglionnaire. Cela se compare donc à ce que nous avons observé avec l'ibrutinib. Par contre, si vous regardez le graphique de droite, le taux de lymphocytes a augmenté comme prévu, puis a graduellement décliné, pour atteindre un plateau. On n'a pas l'impression que les valeurs reviennent à la normale. C'est pourquoi le fabricant a décidé de mettre ce médicament au point en lui adjoignant un anticorps, tout comme on utilise un anticorps avec la chimiothérapie. Si l'ibrutinib est approuvé en monothérapie, l'idélalisib, lui, est approuvé en association avec le rituximab. Je vais maintenant vous parler de l'étude qui a mené à son approbation.

Diapositive 34.

## **Idélalisib : effets indésirables ( $\geq 15\%$ ) et résultats d'analyses anormaux (N = 54)**

El, n (%)	Tout grade (%)	Grade $\geq 3$ (%)
Fatigue	17 (32)	1 (2)
Diarrhée	16 (30)	3 (6)
Pyrexie	16 (30)	2 (4)
Toux	13 (24)	2 (4)
Mal de dos	12 (22)	0
Éruptions cutanées	12 (22)	0
IVRS	12 (22)	0
Pneumonie	11 (20)	10 (19)
Sueurs nocturnes	10 (19)	0
Frissons	9 (17)	0
Résultats d'analyses anormaux, n (%)		
AST, élévation*	13 (24)	1 (2)
ALT, élévation*	10 (19)	1 (2)
*Un total de 15 sujets présentant des élévations des transaminases		

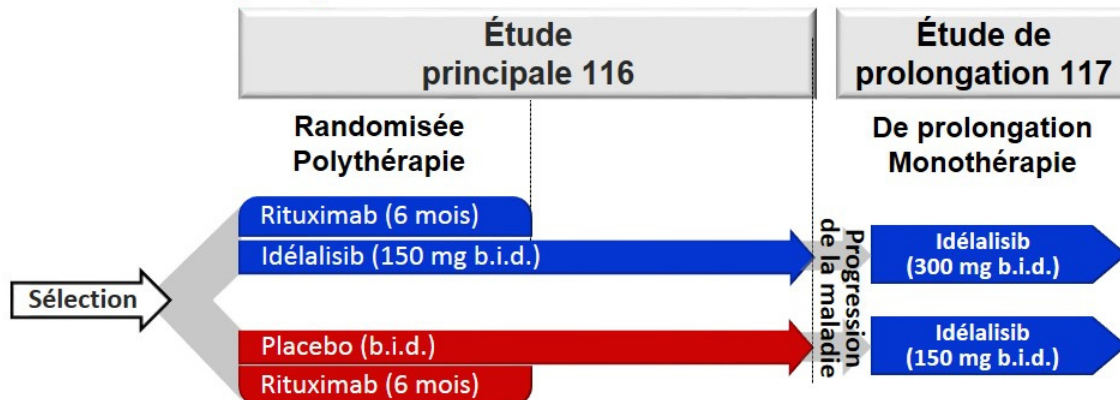
34

### D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :

Voici les effets secondaires. La première colonne de chiffres correspond à des effets de grade 1 ou 2, donc des effets légers. La colonne de droite correspond à des effets plus graves, de grade 3 ou 4. Vous pouvez voir que les effets secondaires plus graves sont assez rares avec ce médicament. Au bas, sous Résultats d'analyses anormaux, on trouve AST et ALT. AST signifie « aspartate transaminase » et ALT, « alanine transaminase » : ce sont des tests d'exploration du foie réalisés à partir d'un échantillon de sang périphérique. Une personne qui présente un taux élevé d'enzymes hépatiques, les enzymes du foie, peut néanmoins se sentir bien. Cet effet secondaire n'est pas nécessairement dérangent, mais il est fréquent avec ce médicament.

## Diapositive 35.

### Étude 116 : étude randomisée, à double insu, contrôlée par placebo



#### Administration de rituximab

- 375 mg/m<sup>2</sup>, puis 500 mg/m<sup>2</sup> toutes les 2 semaines x 4, puis 500 mg/m<sup>2</sup> toutes les 4 semaines x 3

#### Paramètres d'évaluation cliniques

- Paramètre principal : SSP évaluée par le CEI
- Événements : progression de la maladie ou décès
- Paramètres secondaires : TRG, RGL, SG

Analyses provisoires prévues après la survenue de 50 % et de 75 % des événements

Furman, et coll. *N Engl J Med*, 13 mars 2014; 370(11):997-1007.

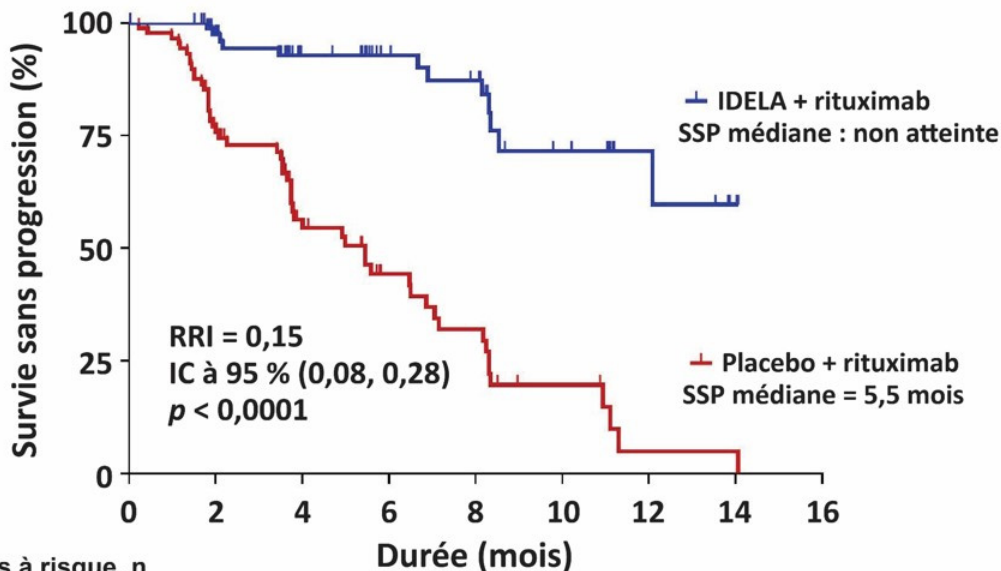
35

#### D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :

Voici l'essai qui a mené à l'approbation du produit. Au risque de me répéter, la FDA aime les essais randomisés, car ils permettent de constater que le nouveau médicament est supérieur au traitement standard. Dans l'étude, on a comparé la combinaison rituximab et idélalisib à la combinaison placebo et rituximab. Les patients recevaient donc soit l'idélalisib soit le placebo. Les patients qui répondaient au rituximab mais qui connaissaient ensuite une récurrence pouvaient passer à l'autre groupe de traitement. Autrement dit, si un patient affecté au placebo répondait au rituximab, mais avait une récurrence par la suite, il pouvait recevoir l'idélalisib.

Diapositive 36.

## Paramètre d'évaluation principal : survie sans progression



Sujets à risque, n		Durée (mois)							
	0	2	4	6	8	10	12	14	16
IDELA + R :	110	69	44	34	30	14	6	2	0
Placebo + R :	110	62	30	18	13	6	1	1	0

36

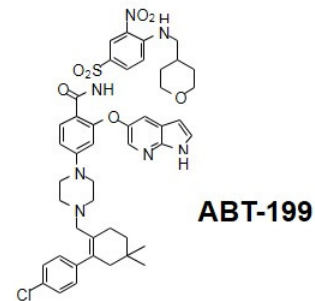
### D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :

Si nous examinons la courbe de survie sans progression, nous remarquons que la ligne bleue est nettement supérieure à la ligne rouge. Il y a eu une amélioration considérable de la survie sans progression avec l'idélalisib comparativement à l'administration de rituximab seul, et c'est ce qui a mené à l'approbation du produit. Mais comme je l'ai mentionné, l'idélalisib doit être administré en association.

## Diapositive 37.

### **Vénétoclax : inhibition puissante et sélective de Bcl-2**

- Petite molécule, biodisponible par voie orale
- Forte affinité pour Bcl-2, affinité moindre pour BCL-x<sub>L</sub>, Mcl-1
- Sélectivité fonctionnelle > 100 fois plus élevée pour Bcl-2 que pour Bcl-x<sub>L</sub> dans les épreuves réalisées sur des lignées cellulaires tumorales



Agents	Affinité				Efficacité cellulaire, EC <sub>50</sub> , nM				
	TR FRET Ki, nM				FL5.12, 3% FBS			Lignées cellulaires tumorales humaines, SH 10 %	
	Bcl-2	Bcl-x <sub>L</sub>	Bcl-w	Mcl-1	Bcl-2	Bcl-x <sub>L</sub>	Sélectivité fonctionnelle	RS4;11 (Bcl-2)	H146 (Bcl-x <sub>L</sub> )
Navitoclax	0,04	0,05	7	> 224	20	13	0,6	110	75
ABT-199	< 0,01	48	21	> 440	4	261	65	12	3 600

S. Jin, P. Kovar, P. Nimmer, M. Smith, Y. Xiao.

37

#### **D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :**

Le dernier médicament dont j'aimerais vous parler a été approuvé par la FDA il y a deux semaines seulement, pour une indication bien précise : les patients atteints de LLC récidivante porteurs d'une délétion 17p. Nous n'en avons pas parlé, mais certains d'entre vous savent probablement que la délétion 17p, qui est une anomalie chromosomique pouvant être présente dans les cellules de LLC, rend ces cellules très résistantes à la chimiothérapie. Les porteurs de la délétion 17p répondent à l'ibrutinib de même qu'à l'idélalisib et au rituximab, mais très mal à la chimiothérapie. Par conséquent, avant le développement de ces nouveaux médicaments, le pronostic était très sombre pour eux, et leur survie était plus courte en raison de leur incapacité à répondre à la chimio.

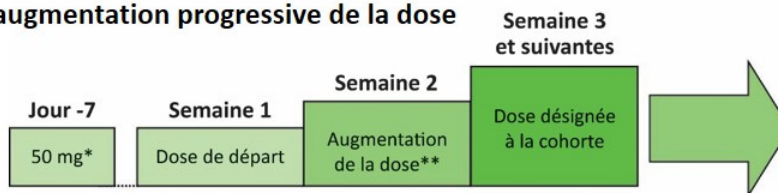
Le vénétoclax n'est pas un inhibiteur des récepteurs des cellules B, c'est un inhibiteur de la protéine Bcl-2. Cette protéine, surexprimée dans la cellule de LLC chez les patients atteints de cette maladie, empêche l'apoptose, ou mort cellulaire. Elle est dite antiapoptotique. Si nous parvenons à abaisser les concentrations de Bcl-2, nous pourrions peut-être provoquer la mort de la cellule de LLC. Ce médicament est administré par voie orale, mais a un mode d'action légèrement différent.



## Diapositive 38.

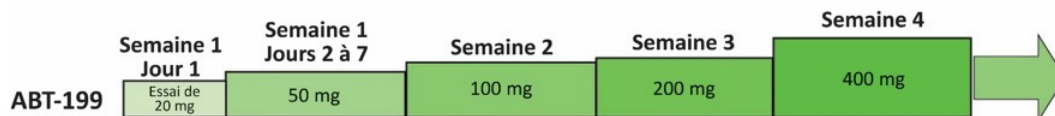
### **Posologie du vénétoclax : augmentation progressive de la dose**

#### Schéma d'augmentation progressive de la dose



\*Trois patients (un dans chacune des cohortes 2, 3 et 5) ont reçu de l'ABT-199 à 20 mg comme dose initiale.  
\*\*Les différents paliers de dose variaient de 100 à 400 mg.

#### Progression de la dose désignée à la cohorte : cohorte de prolongation sur l'innocuité



#### Durée médiane de la participation à l'étude : 10,9 mois

Seymour, et coll. EHA, 2014.

38

#### **D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :**

Avec ce médicament, on n'administre pas tout de suite la dose complète. Le schéma en haut de la diapositive montre comment le traitement a d'abord été instauré. Ce traitement initial est celui qui a été utilisé dans les essais cliniques. On voit en bas le schéma d'administration actuel, celui approuvé par la FDA. Vous remarquerez en examinant les cases vertes que nous commençons par une dose d'essai de 20 mg, puis la dose passe à 50, à 100, à 200, puis à 400 mg, qui est la dose cible. Une fois que le patient atteint le palier de 400 mg, il continue de prendre cette dose indéfiniment. J'oubliais de vous dire, et je vais y revenir à la toute fin, qu'avec ces médicaments à prise orale, le traitement est administré indéfiniment. On maintient ce traitement jusqu'à ce qu'il y ait une récurrence ou jusqu'à ce que le patient présente des effets indésirables qu'il ne peut plus tolérer.

Maintenant, pourquoi augmenter ainsi progressivement les doses de vénétoclax? Parce que l'un des effets secondaires du vénétoclax est le syndrome de lyse tumorale. La lyse tumorale, c'est beaucoup de choses en même temps. Ce pourrait être une bonne nouvelle pour les médecins, car elle signifie que le médicament détruit rapidement les cellules cancéreuses, qui se décomposent et sont libérées dans le sang. La lyse tumorale peut toutefois être dangereuse si les reins ne parviennent pas à évacuer ces substances du sang; une arythmie cardiaque, voire le décès du patient, pourrait survenir. Elle peut donc être un effet secondaire très dangereux.

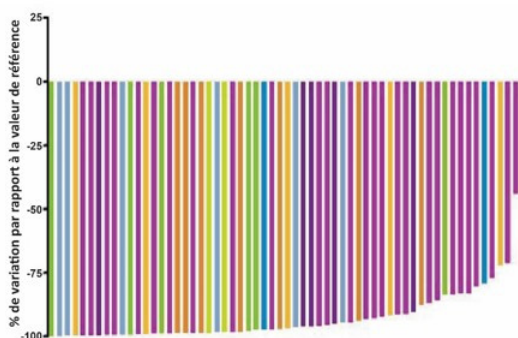
Pour contourner ce problème, au lieu d'administrer la dose de 400 mg dès le début, et de risquer ainsi une destruction massive des cellules et leur accumulation dans la circulation, on augmente progressivement les doses.

## Diapositive 39.

### **Variation maximale (%) par rapport à la valeur de référence dans le taux de lymphocytes et la masse ganglionnaire selon la TDM**

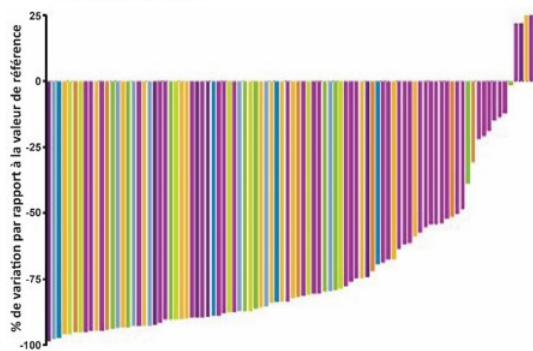
#### Lymphocytes sanguins (n = 60)

- Délai médian avant une réduction de 50 % : 14 jours, min. - max. (1 - 49)



#### Masse ganglionnaire selon la TDM (n = 93)

- Délai médian avant une réduction de 50 % : 1,4 mois, min. - max. (0,65 - 13,7)\*
- 78 (84 %) patients évaluable affichaient une réduction d'au moins 50 % dans la somme des produits des diamètres (SPD) des masses ganglionnaires



#### Dose des cohortes (mg)



Les données représentent les patients ayant un taux de lymphocytes > 5 x 10<sup>9</sup>/l au départ.

Correspond à la première TDM prévue au protocole à 6 semaines.

39

#### D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :

Le diagramme de gauche montre la baisse spectaculaire des taux de lymphocytes. On comprend pourquoi ce type de graphique est appelé graphique en cascade. Chacune des lignes représente un patient distinct; en haut, on peut lire que le délai médian avant une réduction de 50 % du taux de lymphocytes est de deux semaines. Cela veut dire que si vous avez un patient dont le taux de globules blancs ou de lymphocytes est de 200 000 au départ, en deux semaines seulement, ce taux sera déjà de 100 000. Donc, une chute très rapide du taux de globules blancs. Le diagramme de droite, quant à lui, représente les ganglions lymphatiques. Le délai moyen avant que la taille des ganglions lymphatiques diminue de 50 % est de 1,4 mois, soit environ cinq semaines. Là où je veux en venir ici, c'est que, contrairement aux inhibiteurs des récepteurs des cellules B comme l'ibrutinib et l'idélalisib où le taux de lymphocytes monte en flèche au départ pendant que les ganglions lymphatiques perdent du volume, avec ce médicament-ci, tout diminue très rapidement en même temps, aussi bien le taux de lymphocytes que la taille des ganglions lymphatiques. C'est pourquoi ce médicament est associé à un risque de lyse tumorale, parce que tout diminue très vite, ce qui peut provoquer une obstruction de la circulation générale et des reins et un syndrome de lyse tumorale. D'où la nécessité d'augmenter graduellement les doses avec ce médicament.

Diapositive 40.

## Réponses objectives chez les patients traités par le vénétoclax

Réponses	Tous n (%), n = 78	dél. (17p) n (%), n = 19	Réfractaire à F n (%), n = 41	Pas de mutation n (%), n = 24
Réponse globale	60 (77)	15 (79)	31 (76)	18 (75)
Réponse complète (RC/RCi) <sup>#</sup>	18 (23)	5 (26)	9 (22)	7 (29)
Réponse partielle <sup>*</sup>	42 (54)	10 (53)	22 (54)	11 (46)
Maladie stable	10 (13)	2 (11)	7 (17)	2 (8)
Progression de la maladie	2 (3)	1 (5)	1 (3)	2 (8)
Abandon avant l'évaluation <sup>+</sup>	6 (8)	1 (5)	2 (5)	2 (8)

Certains patients pourraient avoir plus d'un marqueur de haut risque.

<sup>#</sup>4 patients ont une RCi; <sup>\*</sup>première évaluation à 6 semaines

<sup>+</sup>3 patients ont eu des évaluations de confirmation par TDM à moins de 8 semaines d'intervalle (5, 6 et 7 semaines).

- Au 9 avril, 78 patients avaient eu deux TDM, réalisées à environ 8 semaines d'intervalle; n = 55 pour la cohorte d'augmentation progressive des doses et n = 23 pour la cohorte de prolongation sur l'innocuité.
- Au total, 26 patients ne sont pas encore évaluable dans la cohorte de prolongation sur l'innocuité (12 patients présentaient une RP lors de leur première TDM, 14 patients n'en étaient pas encore à leur première évaluation).
- La durée médiane de la réponse n'a pas encore été atteinte.

40

### D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :

Dans l'essai initial, le vénétoclax était associé à un taux de réponse globale de 77 %, comme vous pouvez le voir dans la première colonne du tableau. Dans la colonne suivante, on remarque que, chez les patients porteurs de la délétion 17p, le groupe à haut risque dont j'ai parlé plus tôt, 79 % des patients ont obtenu une réponse. C'est un taux de réponse remarquable pour les patients porteurs de la délétion 17p, et avec ce médicament, on remarque aussi qu'environ le quart des patients ont en fait obtenu une réponse complète. Gardons à l'esprit que chez tous ces patients qui ont déjà reçu la chimio sans succès (en moyenne quatre chimiothérapies), le fait d'obtenir une réponse complète, c'est-à-dire que la maladie est devenue indétectable, est tout simplement un exploit. C'est donc un autre médicament spectaculaire, et nous voyons parfois des patients qui le prennent sans aucune maladie résiduelle minime.

## Diapositive 41.

### **Maladie résiduelle minime (MRM) : analyses préliminaires**

---

- Évaluation de la MRM chez 11 patients sur 18 ayant obtenu une RC/RCi
- Quantification au moyen d'une cytométrie de flux en 4 couleurs au laboratoire local
- MO : MRM ⊖ = 6  
(3 patients avec un nombre sous-optimal de cellules)  
MRM +  
faible taux = 4 (0,17 %, 0,7 %, 0,75 %, 1,5 %)
- SP : MRM ⊖ = 1 (aucune dans la MO)
- MO MRM ⊖ 1 réfractaire à F, 17p-  
3 réfractaires à F  
1 17p

Seymour, et coll. EHA, 2014.

41

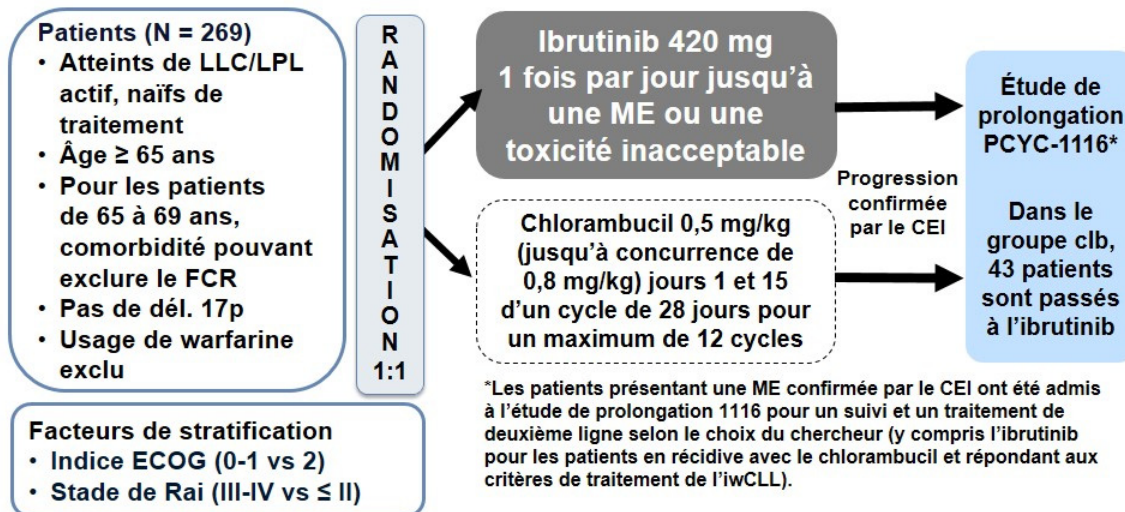
#### **D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :**

Tous ces médicaments, l'ibrutinib, l'idélalisib et le rituximab, de même que le vénétoclax, ont été approuvés pour la LLC récidivante avec une précision supplémentaire pour le vénétoclax, qui doit être administré aux patients qui sont non seulement en récidive, mais qui sont aussi porteurs de la délétion 17p. Je reviendrai tout à l'heure sur cette diapositive.



## Diapositive 42.

### Méthodologie de l'étude RESONATE<sup>MC</sup>-2 (PCYC-1115)



- Étude internationale, multicentrique, ouverte de phase III
- Paramètre d'évaluation principal : SSP évaluée par le CEI (critères de l'iwCLL de 2008)<sup>1,2</sup>
- Paramètres d'évaluation secondaires : SG, TRG, amélioration hématologique, innocuité

1. Hallek, et coll. *Blood*, 2008; 111:5446-5456; 2. Hallek, et coll., *Blood*, 2012; lettre électronique, 4 juin 2012.

### D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :

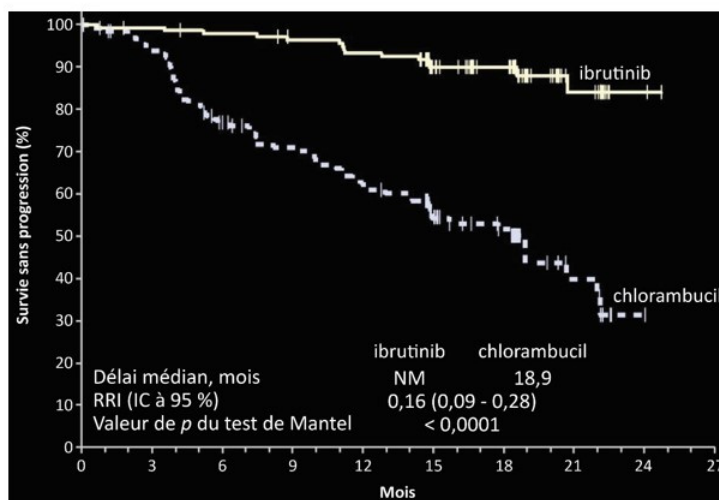
Que signifie vraiment l'approbation de la FDA? Eh bien, une fois qu'un médicament est approuvé, un médecin, un oncologue, peut le prescrire à toute personne qui, selon lui, pourrait en tirer des bénéfices. Le médicament pourrait être approuvé pour une LLC récurrente, mais si vous n'avez encore jamais été traité, vous serez peut-être tenté de prendre ce médicament avant de recevoir la chimiothérapie. Le problème, c'est que même si le médecin peut vous le prescrire, personne ne lui interdisant de le faire, l'assureur doit assumer le coût du médicament. Or, ce sont tous des médicaments très coûteux, et comme je l'ai déjà mentionné, les patients peuvent recevoir le traitement indéfiniment, peut-être pendant des années. Ce que les compagnies d'assurance peuvent faire, et la politique varie beaucoup d'un assureur à l'autre, c'est de dire, eh bien la FDA n'a pas approuvé ce médicament comme traitement initial, donc vous pouvez le prendre si vous le voulez, mais nous n'en assumerons pas les coûts. Voilà pourquoi l'approbation de la FDA est si importante, parce qu'elle a beaucoup d'incidence sur la couverture d'assurance. Rien n'empêche un médecin de prescrire un médicament approuvé par la FDA pour toute indication, mais lorsqu'il s'agit d'un médicament très cher, il est important de savoir si la compagnie d'assurance en absorbera le coût.

Si je soulève ce point maintenant, c'est qu'aucun de ces médicaments n'avait jusqu'à dernièrement été approuvé comme traitement de première ligne. L'ibrutinib est le seul à l'avoir été, ce qui veut dire qu'il peut être utilisé chez les personnes qui ont besoin d'un traitement, mais qui n'ont jamais reçu de chimiothérapie. Cette approbation se fonde, là encore, sur une étude randomisée – je le rappelle, la FDA aime les essais randomisés. Les sujets ont été répartis au hasard, n'avaient jamais été traités et avaient tous plus de 65 ans. Pourquoi cette population? Parce que comme nous l'avons souligné, il est beaucoup plus difficile d'administrer la chimiothérapie chez les personnes âgées atteintes de LLC.



Diapositive 43.

## SSP selon une évaluation indépendante



- Réduction de 84 % du risque de progression ou de décès avec l'ibrutinib
- Taux de SSP à 18 mois : 90 % avec l'ibrutinib vs 52 % avec le chlorambucil
- Suivi médian : 18,4 mois

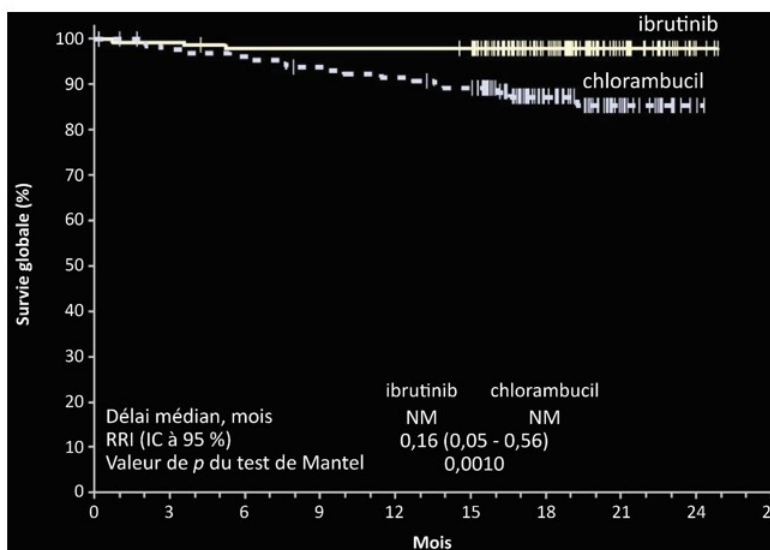
43

### D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :

Les patients ont donc été répartis au hasard pour recevoir soit les doses standard d'ibrutinib de 420 mg une fois par jour, jusqu'à une maladie évolutive ou à une toxicité, soit le chlorambucil, le traitement standard. Ce que l'on a constaté dans cette étude, chez ces patients non prétraités qui recevaient de l'ibrutinib comme traitement initial, c'est que les résultats étaient bien supérieurs à ceux obtenus avec le chlorambucil. Regardez la hauteur de la courbe. Plus de 80 % des sujets sont toujours en rémission après deux ans de traitement environ par l'ibrutinib contre moins de la moitié pour le chlorambucil. C'est ce qui a mené à l'approbation de l'ibrutinib.

Diapositive 44.

## Survie globale



- Réduction de 84 % du risque de décès avec l'ibrutinib
- Taux de SG à 24 mois : 98 % avec l'ibrutinib et 85 % avec le chlorambucil
- 3 décès dans le groupe ibrutinib vs 17 décès dans le groupe chlorambucil

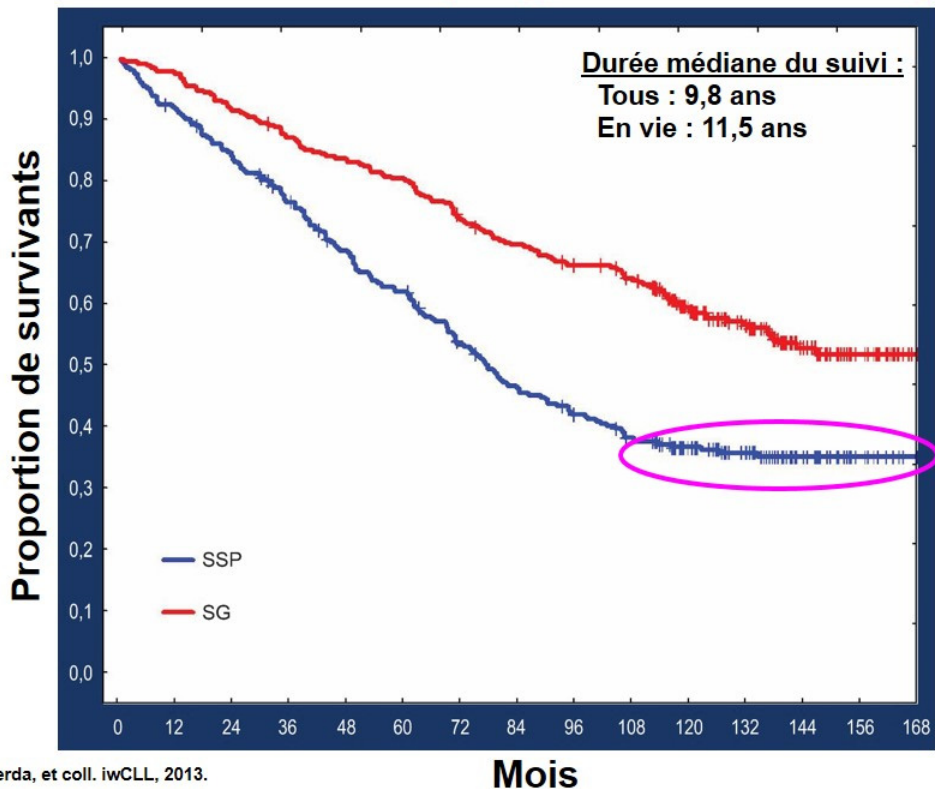
44

### D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :

Cela s'est traduit par un taux de survie supérieur à celui associé au chlorambucil. Je vais ici insister sur un point. Il s'agit d'une étude randomisée dans laquelle l'ibrutinib a été comparé à un agent de chimiothérapie très faible. Vous allez me dire : « Je suis en forme et en bonne santé, et je ne recevrais pas le chlorambucil si j'avais besoin d'un traitement, mais le FCR ou le BR. » Et si on le comparait à ces protocoles? Nous n'avons pas de données à l'heure actuelle. Deux essais cliniques différents sont en cours aux États-Unis : l'un compare l'ibrutinib au BR; l'autre, l'ibrutinib au FCR. Certains d'entre vous participent peut-être à ces études, mais nous n'avons pas encore de données. La seule chose que nous pouvons affirmer avec certitude est que l'ibrutinib est nettement supérieur au chlorambucil. Est-il plus efficace que le FCR ou le BR? Nous ne le savons pas encore. C'est un point important, parce que si d'emblée on ne vous administre pas de chlorambucil, comment cette étude peut-elle vous aider? Eh bien, vous pouvez recevoir l'ibrutinib, parce que l'approbation de la FDA ne comporte pas de limite d'âge. Donc, si vous êtes en forme, que vous avez 55 ans et que vous avez besoin d'un traitement, vous pouvez recevoir l'ibrutinib. La question est de savoir, et je compte y revenir à la fin, comment prendre la décision en l'absence de données.

Diapositive 45.

## **FCR300 : survie sans progression et survie globale**



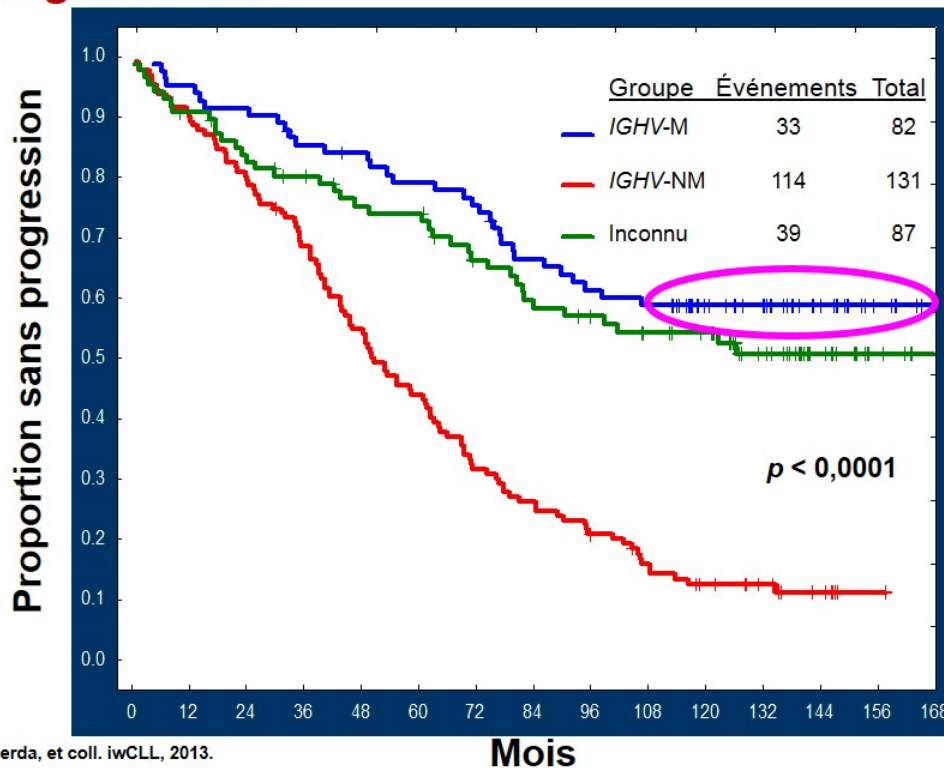
45

**D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :**

Ces données à long terme proviennent du Centre d'oncologie MD Anderson où le protocole FCR a été mis au point et en montrent les résultats à long terme. Si vous regardez au bas de la diapositive sur l'axe des mois, vous remarquerez que la courbe s'étire jusqu'à environ 14 ans. Ce sont vraiment des données à très long terme. Ce que nous constatons aussi, si on examine la courbe bleue, c'est qu'il y a un sous-groupe de patients qui, après 10 à 14 ans, sont toujours en rémission et ne semblent pas être en récurrence, d'où la question : ces personnes pourraient-elles être guéries? Elles n'ont pas de récurrence, comme on peut le voir par le plateau sur la courbe. Le traitement est toujours efficace. Est-ce que ce sous-groupe de patients encerclé en rose pourrait être guéri?

Diapositive 46.

## FCR300 : SSP selon le statut mutationnel du gène IGHV



46

### D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :

MD Anderson étudie actuellement la question, mais il reste que, même s'ils ne sont pas guéris, c'est spectaculaire. Ils ont reçu de la chimio pendant six mois et – j'insiste sur ce point et j'y reviendrai dans la dernière diapositive – c'est tout, ils ne prennent pas de comprimés, ils ne prennent rien, et ils sont toujours en rémission 12 ans plus tard. Que savons-nous de ces personnes? Le sigle IGHV-M en haut de la diapositive indique ce que représente la courbe bleue : ces personnes sont porteuses d'une mutation sur le gène IGHV. Si nous tenons compte de tous les patients de cette étude atteints de LLC, environ la moitié d'entre eux sont porteurs du gène muté. Ceux qui n'obtiennent pas de rémission durable avec le FCR, représentés par la courbe rouge, survivent quelques années, mais finissent par être en récurrence parce que la courbe décroît continuellement. Tandis qu'une partie du groupe portant le gène muté pourrait bien être guérie!

Diapositive 47.

## ***Petites molécules administrées par voie orale dans la LLC***

---

- **L'ibrutinib est approuvé par la FDA :**
  - comme traitement initial;
  - pour une récurrence après la chimiothérapie.
- **L'idélalisib est approuvé par la FDA :**
  - en association avec le rituximab pour une récurrence.
- **Le vénétoclax est approuvé par la FDA :**
  - pour une récurrence chez les patients porteurs de la délétion 17p.

47

### **D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :**

Pour résumer mes deux dernières diapositives, l'ibrutinib est approuvé par la FDA, à la fois comme traitement initial et comme traitement de deuxième ligne. Même si l'essai randomisé a été mené uniquement chez les patients comme traitement initial et uniquement dans une population de plus de 65 ans, à laquelle on prescrirait normalement le chlorambucil plutôt qu'une chimio plus intensive, la FDA n'a pas restreint son approbation. Donc, les médecins peuvent l'utiliser comme traitement initial sans restriction d'âge.

La question que je vais aborder dans la dernière diapositive est celle-ci : si vous êtes jeune, comment choisir entre la chimio et l'ibrutinib?

L'idélalisib est approuvé en association avec le rituximab pour une récurrence et ne sera pas prescrit comme traitement de première ligne.

Ensuite, le vénétoclax, comme je l'ai mentionné, est aussi approuvé pour les patients en récurrence, mais uniquement chez les porteurs de la délétion 17p.



Diapositive 48.

## ***Facteurs déterminants dans le choix d'un traitement initial de la LLC : ibrutinib vs chimio-immunothérapie***

- **Voie orale vs voie i.v.**
- **Durée déterminée du traitement**
  - FCR ou BR : 6 mois
  - Avec chlorambucil : 6 à 12 mois
  - Ibrutinib : indéfinie
- **Résultats à long terme**
  - Ibrutinib : un suivi de 4 ans ne suffit pas pour parler de guérison
  - FCR : plus de 10 ans, guérison possible
- **Coût pour le patient**
  - Chimiothérapie : aucun
  - Ibrutinib : quote-part

48

### **D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :**

Avec la dernière diapositive, je voulais vous aider dans votre réflexion et votre choix comme patient, si vous êtes jeune ou en forme et si vous avez besoin d'un traitement. Si vous envisagez de demander à votre médecin si l'ibrutinib est meilleur ou si vous devriez plutôt opter pour le FCR ou le BR?

Voici quelques facteurs qui devraient orienter votre décision. L'ibrutinib est un comprimé. La chimiothérapie est administrée par voie intraveineuse. La durée de traitement est très variable entre les traitements. Le FCR ou le BR dure six mois. La chimio à base de chlorambucil peut durer de 6 à 12 mois, mais pas plus de 12 mois. La durée de traitement par l'ibrutinib est indéfinie, comme nous l'avons déjà souligné. Trois comprimés par jour indéfiniment. Un excellent médicament, mais à vie.

Qu'en est-il des résultats à long terme? Vous allez me dire : « Très bien, Docteur O'Brien, vous nous avez montré les données à long terme sur le FCR, mais montrez-nous maintenant celles sur l'ibrutinib. » Eh bien, nous n'avons pas de données à long terme. Le médicament est trop récent. Nous avons au maximum quatre ou cinq années de suivi. Nous ne pouvons pas parler de guérison. Une partie des patients pourrait-elle être guérie? Bien sûr. Mais sans suivi à long terme, nous ne pouvons pas le savoir.

Quant au FCR... en passant, je vous ai présenté les données de MD Anderson, mais il y a deux autres publications récentes qui arrivent aux mêmes résultats, c'est-à-dire qu'un sous-groupe de patients traités par le FCR sont toujours en rémission après dix ans, après seulement six mois de chimio.

# Renseignements pour les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique

Le 19 mai 2016



**l'avenir, c'est maintenant**

**Conférencière** : Susan O'Brien, M.D.

---

Le coût est un problème de taille. Avec les traitements à base de chimiothérapie, les assureurs paient généralement le coût total. Avec les médicaments administrés par voie orale, la majorité des patients ont une quote-part à verser. Ces médicaments sont très chers, mais les fabricants offrent généralement des programmes d'aide. Certaines personnes n'y sont toutefois pas admissibles. Votre revenu pourrait être au-dessus du seuil de pauvreté, et la quote-part que vous versez pourrait être substantielle pour un médicament aussi coûteux.

Je pense que c'est un sujet dont vous devriez discuter avec votre médecin, si vous êtes jeune et en forme et qu'un jour, vous avez besoin d'un traitement. Tous ces éléments doivent être pris en considération, et vous devez demander l'avis de votre médecin.

Ce que je n'ai pas encore dit, c'est que le choix du traitement peut dépendre du statut de la LLC, tout comme du statut mutationnel. Vous devez là encore en discuter avec votre médecin. Ce ne sont là que quelques points pour alimenter votre réflexion en attendant que nous ayons les données des études randomisées comparant l'ibrutinib au FCR ou au BR.

Et c'est ma dernière diapositive. Je cède la parole à Lizette.

## Diapositive 49.

# Séance de questions

Les diapos et les transcriptions de cette présentation, ainsi que d'autres de la SLL, peuvent être téléchargées sur [www.LLS.org/programs](http://www.LLS.org/programs)

La page Web est en anglais, mais des versions françaises de certains documents des programmes éducatifs sont disponibles en français.

49

### **LIZETTE FIGUEROA-RIVERA :**

Merci beaucoup, D<sup>re</sup> O'Brien, pour ce tour d'horizon très complet et très sympathique de la LLC. Nous pouvons maintenant passer à la période de questions.

Nous prendrons la première question de notre public en ligne. Question de Kathy : « D<sup>re</sup> O'Brien, est-il vrai que les femmes qui sont atteintes de LLC sont plus susceptibles de souffrir de fatigue chronique, et comment faire pour gérer cette fatigue? »

### **D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :**

Je ne pense pas que les femmes soient plus sujettes à la fatigue chronique. Les hommes aussi peuvent en souffrir. La fatigue est un symptôme assez difficile parce qu'il est plutôt vague. Je connais plein de gens, y compris moi parfois, qui n'ont pas la leucémie et qui sont fatigués. Lorsque je parle à un patient qui n'a pas vraiment d'autres symptômes, dont la masse tumorale est assez faible et sans autres symptômes que la fatigue, je m'assure qu'aucune autre cause ne peut l'expliquer. Les gens présument parfois que, parce qu'ils ont la leucémie, il est normal qu'ils se sentent fatigués. Ce n'est pas toujours vrai, en particulier si la LLC est très limitée.

Je vérifie donc toujours, par exemple, la fonction thyroïdienne. Environ 20 % de la population américaine souffre d'hypothyroïdie, qui est une cause très fréquente de fatigue. Chez les hommes, je vérifie le taux de testostérone, les concentrations de vitamine D... On peut ressentir de la fatigue pour toutes sortes de raisons. Est-ce que cela veut dire que la fatigue n'est pas causée par la LLC? Non. Ce peut effectivement être le cas. Ce que j'essaie

# Renseignements pour les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique

Le 19 mai 2016



**l'avenir, c'est maintenant**

**Conférencière :** Susan O'Brien, M.D.

---

d'expliquer, c'est que si la fatigue est telle qu'un traitement est nécessaire, nous voulons nous assurer qu'elle est vraiment attribuable à la LLC, parce que nous ne voulons pas donner à quelqu'un un traitement dont il n'a pas besoin. Si la fatigue est un problème majeur, cela peut être un signe qu'il faut commencer à traiter la maladie sous-jacente.

**LIZETTE FIGUEROA-RIVERA :**

Merci pour la question, Kathy, et merci, Docteure. Nous prenons la prochaine question par téléphone.

**TÉLÉPHONISTE :**

Elle nous parvient de Richard, de New York. Vous pouvez poser votre question.

**RICHARD :**

Oui, bonjour. On vient juste de me prescrire de l'ibrutinib, mais je ne l'ai pas encore commencé en raison d'un mal de gorge. Je me suis fait enlever une dent le 4 mai, et j'ai mal à l'oreille et à la gorge. J'ai appelé mon oncologue et il veut me voir demain, mais j'aimerais juste avoir votre avis. Devrais-je consulter un ORL pour écarter toute infection? Et si j'ai une légère infection, disons un mal de gorge, devrais-je attendre que l'infection ou le mal de gorge disparaisse avant de commencer le traitement?

**D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :**

Votre oncologue fait preuve de prudence. En général, avec la LLC, il n'y a pas d'urgence à traiter, et nous n'aimons pas en général instaurer un traitement chez un patient qui présente un autre problème. Nous préférons généralement attendre que le problème soit réglé. Cela me semble très raisonnable. Quant à la consultation auprès d'un spécialiste, je pense que vous devriez consulter votre médecin et s'il juge que le problème ne relève pas de sa compétence, il vous dirigera vers un spécialiste. C'est quelque chose dont vous devriez parler avec votre médecin. Selon moi, il est très raisonnable d'attendre un peu que l'infection soit guérie avant de commencer le traitement.

**LIZETTE FIGUEROA-RIVERA :**

Merci, Docteure. La question suivante provient du public en ligne. Question de Fred : « J'ai reçu mon dernier traitement il y a six ans et je suis en rémission. Est-ce normal d'avoir encore des sueurs nocturnes et les sens suraiguïsés? »

**D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :**

Les sueurs nocturnes peuvent aussi avoir d'autres causes. Par exemple, les femmes peuvent, bien sûr, avoir des bouffées de chaleur pendant la ménopause et des années plus tard, donc la LLC n'est pas toujours en cause. Chez les hommes, la baisse des taux de testostérone avec l'âge peut aussi parfois s'accompagner de sueurs. Et certaines personnes ont naturellement tendance à avoir des sueurs. Là encore, certains symptômes, même les sueurs, ne sont pas spécifiques et ne sont pas toujours associés à la LLC, même s'ils peuvent l'être. Si vous êtes en rémission et n'avez aucun signe de maladie, je rechercherais une autre cause pour expliquer la situation.

**LIZETTE FIGUEROA-RIVERA :**

Merci, Docteure. Notre prochaine question provient du public en ligne. Question de Daryl M. : « Est-ce qu'il y a des études sur les patients au stade zéro, et nos enfants ou nos frères et sœurs sont-ils à risque? »

**D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :**

Je vais d'abord répondre à la deuxième partie de la question, si vous le voulez bien. Chez environ 5 % des patients, la LLC est d'origine familiale. On n'hérite toutefois pas de la maladie comme on hérite d'yeux bleus ou d'yeux bruns. Une personne peut avoir la maladie, mais pas ses enfants; par contre, un cousin peut être atteint. Il y a donc des personnes qui ont des antécédents familiaux de LLC. Cela ne représente toutefois que 5 % environ de la population totale atteinte de LLC. En règle générale, je répondrais que non, vos enfants n'ont pas à

# Renseignements pour les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique

Le 19 mai 2016



**l'avenir, c'est maintenant**

**Conférencière :** Susan O'Brien, M.D.

---

s'inquiéter. Par contre, si plusieurs autres personnes dans votre famille ont la maladie, il se pourrait qu'elle soit d'origine familiale. Beaucoup de recherches sont menées par les Instituts nationaux de la santé sur les origines familiales de la maladie, mais nous ne savons pas vraiment pourquoi certaines familles sont prédisposées.

Maintenant, y a-t-il des études sur le stade zéro? Je sais que beaucoup d'études sont en cours aux États-Unis, et je n'ai pas la prétention de les connaître toutes. Le personnel de la SLL pourrait en fait peut-être répondre à votre question. Je crois comprendre pourquoi vous vous posez la question. J'ai expliqué plus tôt que notre stratégie est d'observer et d'attendre parce que les essais menés dans les années 80 n'ont pas montré d'avantage par rapport à un traitement initial par le chlorambucil. Or, l'ibrutinib est de toute évidence bien supérieur au chlorambucil, vous l'avez constaté avec l'étude randomisée dont je vous ai parlé, et c'est un médicament beaucoup plus efficace. On devrait donc se demander s'il faudrait refaire ces études randomisées et prescrire de l'ibrutinib à des patients qui n'ont pas de symptômes, ou observer et attendre et se poser la même question, mais en actualisant l'étude pour le 21<sup>e</sup> siècle alors que nos traitements sont plus efficaces?

Je sais qu'une étude en Allemagne tente justement de répondre à cette question. Je ne sais pas pour les États-Unis. Là encore, je pense que la SLL peut vous aider à trouver des études. Comme ça, au pied levé, je ne saurais vous dire s'il y a une étude aux États-Unis qui porte précisément sur le traitement de la LLC asymptomatique au stade précoce.

## **LIZETTE FIGUEROA-RIVERA :**

En effet, Docteure O'Brien, nous avons à notre Centre de ressources des spécialistes de l'information que vous pouvez contacter par téléphone ou en ligne et qui peuvent effectuer des recherches personnalisées sur les essais cliniques en cours. Je vous donnerai plus tard les coordonnées pour que vous puissiez communiquer avec eux.

Nous prendrons la prochaine question de notre public au téléphone.

## **TÉLÉPHONISTE :**

Merci! Elle nous parvient de Trudi, de la Floride. Vous pouvez poser votre question.

## **TRUDI :**

Oui, bonjour. J'ai deux questions. La première : l'œdème de Quincke est-il courant chez les personnes atteintes de LLC? Et la deuxième : avec la LLC, y a-t-il un lien entre la colite ulcéreuse et l'œdème de Quincke?

## **D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :**

Certaines personnes atteintes de LLC présentent ce que nous appelons un syndrome paranéoplasique. Il s'agit de symptômes auto-immuns comme ceux décrits par notre auditrice, dont l'œdème de Quincke, qui est une forme d'urticaire, et la colite ulcéreuse, qui survient en dehors de la LLC. Pour une raison X, le système immunitaire de la personne s'attaque à ses propres défenses et provoque ces effets secondaires. Dans la colite ulcéreuse, il se produit une inflammation du côlon, et dans l'œdème de Quincke, on observe essentiellement une enflure soudaine des lèvres ou de la bouche, ou ailleurs. Il n'y a pas de lien spécifique entre ces deux troubles et la LLC, si ce n'est que les syndromes paranéoplasiques, et ils sont nombreux, peuvent être associés à la LLC. C'est tout ce que je peux vous dire à ce sujet. Si vous me demandez s'il y a une corrélation connue entre la colite ulcéreuse, par exemple, et la LLC, je vous répondrai non. Mais il y a des gens qui présentent des manifestations auto-immunes inhabituelles qui peuvent ou non être liées à la LLC.

## **LIZETTE FIGUEROA-RIVERA :**

Merci! La prochaine question, Docteure, provient du public en ligne. Deena s'interroge sur les taux de globules blancs : à partir de quel seuil les symptômes commencent-ils à se manifester?



# Renseignements pour les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique

Le 19 mai 2016



**l'avenir, c'est maintenant**

**Conférencière :** Susan O'Brien, M.D.

---

## **D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :**

En général, nous n'attendons pas que des symptômes se manifestent pour intervenir. Ce que je veux dire, c'est qu'il est probable que des complications surviennent lorsque le taux de globules blancs, qui varie d'une personne à l'autre, est vraiment élevé; mais je dirais qu'en général, vous ne verrez pas de complications à un taux inférieur à 600 000. Toutefois, je ne laisserais pas le taux de lymphocytes grimper aussi haut. Je vous explique pourquoi.

Qu'arrive-t-il si votre taux de lymphocytes s'élève à 700 000, 800 000, 900 000 et même un million? J'ai déjà vu des patients atteindre le cap de 1 million sans avoir reçu de diagnostic, mais c'est rare. Pensez au nombre de cellules qui circulent dans votre sang. Qu'arrive-t-il alors? Votre sang prend un peu la consistance de la boue. Partout où les vaisseaux sanguins sont petits, particulièrement dans le cerveau, le sang circule alors difficilement. La personne peut avoir des étourdissements, de la confusion aussi, parce que la circulation est compromise dans les petits vaisseaux. Il y a un risque de crise cardiaque si un vaisseau coronaire est obstrué. On ne veut donc pas que le taux de globules blancs atteigne un niveau aussi élevé.

En général, on commence le traitement lorsque le taux de globules blancs est plus bas, mais j'ajouterai que les personnes qui ont besoin d'un traitement uniquement en raison de leur taux de globules blancs sont très rares. J'en ai vu, bien sûr, mais globalement, lorsque le taux de lymphocytes monte, les ganglions enflent, et un problème plus grave que le seul taux de lymphocytes se pose, comme vous pouvez l'imaginer : si le taux de lymphocytes atteint un niveau aussi élevé, la moelle osseuse ne suffira pas à la tâche. Le problème majeur, donc, celui qui nous amènera à intervenir bien avant que le taux de lymphocytes atteigne le cap des centaines de milliers, c'est que le patient souffrira d'anémie ou que son taux de plaquettes diminuera; un traitement sera alors clairement indiqué. Nous ne voulons pas que les patients deviennent anémiques, essoufflés, fatigués, cloués au lit, etc.

Si je me fie à mon expérience, ce n'est pas une élévation des lymphocytes qui nous incite généralement à intervenir, mais bien le fait qu'avec l'élévation des lymphocytes et la progression de la maladie, le taux de globules rouges ou de plaquettes commence à diminuer, et c'est là que nous intervenons.

## **LIZETTE FIGUEROA-RIVERA :**

Merci, Docteur. Nous prendrons la question suivante du public au téléphone.

## **TÉLÉPHONISTE :**

Merci! Notre prochaine question nous parvient de Gloria, du Wisconsin. Vous pouvez poser votre question.

## **GLORIA :**

Est-ce bon de prendre de la curcumine ou du MSM et du sulfate de glucosamine avec l'ibrutinib?

## **D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :**

Je sais que beaucoup de personnes aiment prendre ce genre de produits. Je ne sais pas s'il y a un risque d'interactions avec ces suppléments, mais certains médicaments élèvent les concentrations de l'ibrutinib lorsqu'ils sont pris en concomitance. Les antifongiques sont un exemple très fréquent. Je ne peux vous indiquer de mémoire le risque d'interactions associé à tel ou tel médicament, mais si vous commencez à prendre quelque chose, vous devez absolument en discuter avec votre médecin. Il peut y avoir des interactions avec certains produits, ce qui pourrait augmenter la concentration du médicament, ce qui équivaldrait en fait à prendre une dose plus forte du médicament. Certains produits, même si c'est plus rare, peuvent abaisser les concentrations de l'ibrutinib : votre dose pourrait alors être inefficace. Il est donc très important de faire attention aux interactions. Je ne connais pas le risque d'interactions associé à la curcumine en particulier, mais dès que vous décidez de prendre un nouvel agent, obtenu en vente libre ou sur ordonnance, vous devez absolument en discuter avec votre médecin avant de le prendre.

# Renseignements pour les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique

Le 19 mai 2016



**l'avenir, c'est maintenant**

**Conférencière :** Susan O'Brien, M.D.

---

**LIZETTE FIGUEROA-RIVERA :**

Merci pour la question, Gloria. Docteure, la prochaine question a été transmise en ligne par Dennis : « Quelle est la différence entre la LLC et le lymphome non hodgkinien? »

**D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :**

Il y a beaucoup de types différents de lymphome non hodgkinien. C'est une catégorie très large qui signifie simplement, comme son nom l'indique, que ce n'est pas un lymphome de Hodgkin. Il existe une forme de lymphome non hodgkinien qui est essentiellement une LLC sans atteinte hématologique; on l'appelle le LPL, le lymphome à petits lymphocytes. Si, par exemple, un patient consulte pour une enflure des ganglions lymphatiques, mais que le sang paraît normal, le médecin réalisera une biopsie sur le ganglion lymphatique pour savoir ce qui se passe. Si vous examinez le ganglion lymphatique d'une personne atteinte de LPL, il aura toutes les apparences du ganglion lymphatique d'un patient atteint de LLC. Par définition, cependant, pour qu'une LLC soit confirmée, les cellules malignes doivent être présentes dans le sang puisqu'il s'agit d'une leucémie, d'un cancer du sang. Il s'agit donc grosso modo de la même maladie. Si elle est localisée uniquement dans les ganglions lymphatiques sans être présente dans le sang, on l'appelle un LPL. Il évolue essentiellement comme la LLC. Les traitements sont les mêmes. Voilà pourquoi très souvent, lorsque vous parcourez les essais cliniques en cours, sur [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), par exemple, vous verrez parmi les critères d'admissibilité LLC/LPL ensemble (ou bien CLL/SLL, en anglais), parce que le lymphome à petits lymphocytes est essentiellement une LLC sans atteinte hématologique. Il y a de nombreux autres types de lymphomes non hodgkiniens. Nous ne parlons ici que d'une petite catégorie, le LPL, qui représente probablement 5 % de tous les lymphomes. Le lymphome folliculaire ou le lymphome à grandes cellules sont plus fréquents.

Mais c'est une bonne question, car bien des gens ne savent pas à quoi s'en tenir. Un médecin peut leur dire qu'ils ont un lymphome, et un autre, la leucémie. Si, à la première consultation, la maladie n'était pas localisée dans le sang, on leur a sans doute dit qu'ils avaient un lymphome. Si le sang est atteint, on parlera alors de leucémie, mais c'est essentiellement la même maladie.

**LIZETTE FIGUEROA-RIVERA :**

Merci, Docteure. Nous prendrons la question suivante du public au téléphone.

**TÉLÉPHONISTE :**

Merci! Elle nous parvient de Rita, du Missouri. Allez-y.

**RITA :**

Merci, Docteure O'Brien. Je suis atteinte de LLC/LPL dont vous venez juste de parler, depuis 22 ans. J'ai reçu mon diagnostic en 1994. En 1999, j'ai appris que j'avais un cancer du côlon. J'ai eu une résection intestinale, mais pas de traitement. Je prends de l'Imbruvica® depuis deux ans, et je dois composer avec la diarrhée et tout le reste. Je vais bien. Je dois bientôt avoir une coloscopie, et dans quelques semaines, j'aurai 83 ans. Je me demande si la coloscopie est toujours nécessaire. Ça ne m'a jamais posé de problèmes, mais comme je prends de l'Imbruvica, j'ai régulièrement des épisodes de diarrhée ou de constipation. Un médecin me le déconseille parce que j'ai 83 ans, et un autre me dit que je devrais en passer une dernière. Je n'y tiens vraiment pas et la préparation me fait peur. Avez-vous eu des patients qui ont eu une coloscopie alors qu'ils prenaient de l'Imbruvica?

**D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :**

En général, lorsqu'une personne doit passer une coloscopie, c'est pour savoir s'il faut faire une biopsie d'un polype ou de tissus. Nous demandons aux patients de cesser de prendre l'Imbruvica, qui est, pour ceux qui ne le savent pas, le nom commercial de l'ibrutinib. Vous devez m'excuser si j'utilise les noms génériques, car en médecine universitaire, nous n'utilisons pas les marques de commerce. En parlant des marques de commerce, le nom commercial de l'idélalisib est Zydelig®.

# Renseignements pour les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique

Le 19 mai 2016



**l'avenir, c'est maintenant**

**Conférencière :** Susan O'Brien, M.D.

---

Parce qu'il y a un risque de saignement avec l'ibrutinib que j'ai déjà évoqué, et qu'il est possible qu'un patient qui passe une coloscopie ait une biopsie, nous demandons aux patients d'arrêter le médicament environ sept jours avant et de le reprendre sept jours après la coloscopie.

Maintenant, si vous prenez le médicament depuis des années, vous pouvez sans crainte l'interrompre pendant 7 à 14 jours. Il n'y a aucun risque à l'arrêter temporairement. Ce n'est donc pas une raison pour ne pas avoir de coloscopie. Compte tenu de votre situation particulière, de votre âge, etc., je pense que vous devriez vraiment en discuter avec votre médecin, parce qu'il connaît les autres problèmes médicaux que vous pourriez avoir et tout votre dossier, et sera mieux en mesure de vous conseiller. Mais en général, et c'est un bon point à souligner, si vous devez avoir une intervention chirurgicale, vous ne devez pas prendre l'Imbruvica sept jours avant et sept jours après l'intervention.

**LIZETTE FIGUEROA-RIVERA :**

Merci, Docteur. Dillard a une autre question sur l'ibrutinib ou Imbruvica. La voici : « L'ibrutinib peut causer un hématome sous-dural. Puisque les symptômes peuvent être non spécifiques, devrait-on réaliser régulièrement une IRM ou une TDM s'il y en a quelques-uns, mais qu'ils ne sont pas concluants? »

**D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :**

Nous parlons ici d'un syndrome appelé « hématome sous-dural ». Un hématome n'est rien de plus qu'un caillot sanguin, et l'espace sous-dural est situé à l'extérieur du cerveau. Il peut donc se former un caillot sanguin entre le crâne et le cerveau. La plupart du temps, l'hématome sous-dural, lorsqu'il est assez important, provoque des symptômes comme on peut s'y attendre, des symptômes neurologiques, de la confusion ou de la faiblesse, des troubles de ce genre. Dans de rares cas, il peut être asymptomatique. S'il est asymptomatique et mineur, on n'intervient pas. Le caillot se résorbera lentement avec le temps. L'hématome sous-dural résulte habituellement d'un traumatisme, d'un coup porté à la tête, mais il arrive aussi à l'occasion, et c'est la question de notre auditeur, qu'il soit asymptomatique et qu'on le découvre de manière fortuite dans d'autres circonstances. Puisque l'on n'intervient pas, il n'y a pas vraiment de raison d'effectuer des examens d'imagerie et d'exposer régulièrement la personne à des rayonnements pendant une période prolongée. Rappelez-vous que vous pouvez prendre de l'Imbruvica pendant des années. Si, en plus, il n'y a pas de symptômes, le médecin ne va probablement pas intervenir de toute façon. On pourrait envisager d'arrêter la médication si on pense qu'elle a contribué à créer l'hématome, mais pour ce qui est de traiter le caillot lui-même, on ne le fera pas s'il n'y a pas de symptômes. Et c'est très rare. Compte tenu de la rareté de l'événement et du fait qu'on l'on devrait exposer des milliers de personnes à des rayonnements pendant des années et des années, ce n'est vraiment pas une option à envisager.

**LIZETTE FIGUEROA-RIVERA :**

Merci, Docteur. Nous prendrons la question suivante du public au téléphone.

**TÉLÉPHONISTE :**

Merci! Mary, de la Pennsylvanie, vous pouvez poser votre question.

**MARY :**

Bonjour Docteur. J'ai 55 ans et j'ai récemment appris que j'avais une LLC, et je n'ai pas de symptômes. La seule chose que j'ai remarquée, c'est que j'attrape continuellement des rhumes et des infections dès que je côtoie d'autres personnes. Y a-t-il quelque chose à faire? D'abord, est-ce normal, et y a-t-il des précautions à prendre pour éviter que cela se produise? Merci!

**D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :**

Certaines personnes atteintes de LLC sont très sujettes aux infections, d'autres, non, et on ne s'explique pas toujours pourquoi. Il y a cependant une chose que votre médecin peut faire, c'est de vérifier vos taux de

# Renseignements pour les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique

Le 19 mai 2016



**l'avenir, c'est maintenant**

**Conférencière :** Susan O'Brien, M.D.

---

gammaglobuline, surtout si vous êtes sujette aux sinusites ou aux infections pulmonaires. Chez une personne qui ne présente pas de symptômes et qui n'a jamais été traitée, il est peu probable que ces taux soient bas, mais cela est possible. Chez les patients qui ont reçu beaucoup de traitements, c'est-à-dire avec le temps, les taux de gammaglobuline sont très souvent bas. Si le taux d'immunoglobuline G, un type précis de gammaglobuline, est bas et que la personne est sujette aux infections, surtout des sinusites ou des infections pulmonaires, nous pouvons lui administrer des gammaglobulines. Elles sont administrées par perfusion intraveineuse pendant deux heures environ.

Si votre taux de gammaglobulines n'est pas particulièrement bas, la seule précaution que vous pouvez prendre, et vous y avez fait allusion, c'est d'essayer d'éviter les lieux ou les situations propices à la transmission d'une infection. Si c'est un problème, vous pouvez demander à votre médecin de vérifier votre taux de gammaglobulines.

## **LIZETTE FIGUEROA-RIVERA :**

Merci, Docteur. Nous avons une question de notre public en ligne. Une question de Donna : « Une carence en fer est-elle un symptôme courant de la LLC? J'ai eu deux épisodes graves dans les cinq dernières années. Tous mes autres résultats se situent dans la plage des valeurs attendues pour une personne atteinte de LLC. »

## **D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :**

Je ne suis pas sûre à 100 %. Les personnes atteintes de LLC peuvent présenter une anémie, mais ce n'est pas une carence en fer. Comme nous l'avons souligné, les cellules malignes empiètent sur les globules rouges sains. L'anémie peut aussi être hémolytique. Chez les personnes atteintes de LLC et d'hémolyse, le système immunitaire est dérégulé, il perçoit ses globules rouges comme étrangers et se met à les détruire. Si cela se produit, les personnes peuvent devenir anémiques. On peut habituellement les traiter par la prednisone uniquement sans traiter nécessairement la LLC sous-jacente. On peut donc être anémique pour toutes sortes de raisons, mais si une carence en fer a été confirmée, non, il n'y a pas de lien avec la LLC. Les règles sont la première cause d'une carence en fer chez les femmes plus jeunes. Il n'est pas rare que les femmes qui ont encore leurs règles présentent une certaine carence en fer étant donné qu'elles perdent du sang tous les mois. Chez une patiente plus âgée qui a une carence en fer, on doit habituellement évaluer l'appareil digestif. Une femme ménopausée, qui ne devrait donc plus avoir de perte de sang, ne devrait pas normalement avoir une carence en fer à moins d'avoir un régime alimentaire inhabituel et redoutable. Donc, si une femme plus âgée présente une carence en fer, on lui fera habituellement passer une endoscopie et une coloscopie pour écarter toute perte de sang dans les voies gastro-intestinales basses pouvant découler, par exemple, d'un cancer du côlon non diagnostiqué.

En définitive, il est important de savoir si l'on a vraiment affaire à une carence en fer ou à d'autres causes de l'anémie fréquentes chez les personnes atteintes de LLC. Mais, non, la LLC ne cause pas d'anémie due à une carence en fer.

## **LIZETTE FIGUEROA-RIVERA :**

Merci, Docteur. Nous prendrons la question suivante du public au téléphone.

## **TÉLÉPHONISTE :**

Merci! Elle nous parvient de Jim, du Connecticut. Vous pouvez poser votre question.

## **JIM :**

À quel seuil commencez-vous le traitement? À quel taux de plaquettes?

## **D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :**

Il n'y a pas nécessairement de chiffre fixe, à moins que le taux soit vraiment bas. Nous essayons normalement de

# Renseignements pour les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique

Le 19 mai 2016



**l'avenir, c'est maintenant**

**Conférencière :** Susan O'Brien, M.D.

---

déterminer l'évolution dans le temps. Chez certaines gens, le système immunitaire s'attaque à leurs propres globules rouges, comme dans l'hémolyse dont j'ai déjà parlé. Il y a un phénomène similaire appelé PTI, pour purpura thrombocytopénique immunologique, un mot bien compliqué où « purpura » désigne simplement l'apparition d'ecchymoses et « thrombocytopénique immunologique » évoque une baisse des plaquettes.

Certaines personnes présentent un PTI de bas grade et arrivent à maintenir leur taux de plaquettes à environ 90 000. En passant, la normale est de plus de 140 000 et on commence à parler d'un bas taux de plaquettes lorsqu'il est inférieur à 100 000. À 90 000 plaquettes, la plupart des gens n'ont pas de problèmes de saignement. Si le taux demeure à 90 000 avec le temps, donc il est faible mais très stable, nous n'intervenons généralement pas. Il n'y a pas de chiffre fixe, ce qui compte c'est l'évolution dans le temps. Si la numération plaquettaire est de 90 000 et passe ensuite à 80 000, puis à 70 000, et qu'il y a manifestement une baisse, la première chose que doit faire le médecin est de vérifier s'il s'agit de PTI. Le système immunitaire s'attaque-t-il aux plaquettes, ou le patient a-t-il tellement de cellules malignes que les plaquettes sont en diminution dans la moelle osseuse, auquel cas la stratégie sera très différente? Si c'est le système immunitaire qui est en cause et détruit les plaquettes, tout comme pour les globules rouges, nous administrerons généralement de la prednisone pour empêcher la destruction immunitaire des globules rouges ou des plaquettes; ou nous aurons recours au rituximab, un anticorps, à cette fin. Ce qu'il faut savoir, c'est qu'il n'est pas nécessaire de déployer tout l'arsenal thérapeutique contre la LLC si c'est le système immunitaire qui est le grand responsable. Si ce n'est pas le cas et que la moelle osseuse est gravement atteinte, le traitement de la LLC sous-jacente s'impose pour corriger le problème. Mais, je le répète, il n'y a pas de chiffre précis, c'est généralement la tendance qui dicte la ligne de conduite.

## **LIZETTE FIGUEROA-RIVERA :**

Merci, Docteure. Notre prochaine question provient du Web. Jean aimerait connaître votre opinion sur l'immunothérapie, par exemple l'étude sur le traitement par CAR-T menée à Philadelphie et à San Diego.

## **D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :**

Plusieurs études sur le CAR-T sont en cours dans presque toutes les grandes villes des États-Unis. Ce traitement consiste à prélever les lymphocytes T du patient, qui font partie de son système immunitaire et non de la leucémie... On prélève donc ces lymphocytes T pour produire un récepteur d'antigènes chimériques, ou CAR d'après l'acronyme en anglais. Autrement dit, on fait en sorte que les lymphocytes T du patient expriment une protéine qui se fixera sur les cellules leucémiques et les détruira une fois réintroduits chez le patient. Il s'agit essentiellement de diriger ou de réveiller le système immunitaire du patient. Cette technique est très efficace. Des personnes qui avaient jusqu'alors échoué à tous les traitements répondent à celui-ci. On applique cette technique dans la LLC, dans la leucémie aiguë lymphoblastique et dans le lymphome. Comme je l'ai dit, de nombreux essais sont en cours.

L'un des problèmes liés à ce traitement est qu'environ 25 % des patients présentent des réactions graves. Avec la prolifération des lymphocytes T, les patients peuvent avoir de la fièvre, des frissons ou une baisse de tension artérielle, ou se retrouver sous respirateur aux soins intensifs – dans le pire des cas, cela ne touche pas tout le monde – et devoir prendre des médicaments contre l'hypotension le cas échéant. Ils peuvent aussi présenter des effets secondaires neurologiques comme de la confusion ou même un coma, toujours dans le pire des cas.

Un autre aspect de ces thérapies est qu'elles ne peuvent être administrées que dans certains centres, qui doivent avoir les ressources pour réagir si, disons, 25 % des patients présentent une réaction grave. Ces thérapies sont-elles très efficaces? Elles peuvent l'être, oui. Je pense que la technologie est très prometteuse, mais selon moi, elle en est encore à ses débuts. Je ne recommanderais certainement pas un traitement par CAR-T comme traitement initial de la LLC. Je pense que les personnes qui participent aux essais sont généralement des personnes qui sont prêtes à courir le risque parce qu'elles ne répondent pas à certains des agents dont nous disposons, et qu'elles peuvent tirer de grands bénéfices d'un nouveau traitement. Mais je ne m'empresserais pas de choisir ce traitement alors que nous avons le FCR, l'ibrutinib et d'autres. Je le réserverais aux personnes qui



# Renseignements pour les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique

Le 19 mai 2016



**l'avenir, c'est maintenant**

**Conférencière :** Susan O'Brien, M.D.

---

ont moins d'options, peut-être, jusqu'à ce que j'estime que la technologie est plus simple à administrer.

**LIZETTE FIGUEROA-RIVERA :**

Merci, Docteur. John aimerait savoir si les greffes de cellules souches peuvent donner de bons résultats à long terme dans la LLC.

**D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :**

Nous utilisons encore les greffes de cellules souches, mais mon discours ressemble un peu à celui sur la thérapie par CAR-T. Si un patient a une maladie à très haut risque, nous pouvons envisager cette option... S'il est jeune et suffisamment en forme, nous pourrions recommander une greffe de cellules souches. Cela se produit de moins en moins souvent, par contre, parce que chaque fois qu'on approuve un nouveau médicament, nous disposons d'une nouvelle option de traitement. Nous avons donc tendance à attendre avant de procéder à une greffe de cellules souches. Nous n'attendons pas, bien sûr, que les patients soient sur leur lit de mort, parce qu'on ne pourra pas le faire si la maladie est à un stade aussi avancé. Mais nous ne le faisons pas non plus au stade précoce parce que nous avons une panoplie de bons traitements plus faciles à administrer.

Le problème avec les greffes de cellules souches, et j'en ai parlé avec le traitement par CAR-T, c'est le risque qui y est associé. L'un des plus grands risques est la maladie du greffon contre l'hôte, qui a entraîné des décès ou beaucoup d'autres problèmes. La maladie du greffon contre l'hôte atteint-elle tous les patients? Non. Comme ce n'est pas tout le monde qui présente les effets secondaires des traitements par CAR-T. Les risques sont, par contre, assez élevés même s'il s'agit d'un très bon traitement qui pourrait même guérir le patient. On ne veut pas l'administrer à quelqu'un qui vient de recevoir le diagnostic. Pourquoi administrer un traitement extrême quand on a la chimio, le FCR, l'ibrutinib, Zydelig, etc.?

Pour les patients à haut risque, et il faudrait savoir si les facteurs pronostiques sont jugés à haut risque, c'est un sujet que l'on doit absolument aborder avec son médecin. Pour les patients à faible risque, je ne pense pas que l'on devrait parler d'une greffe de cellules souches. Chez les patients à haut risque qui ont plusieurs facteurs de mauvais pronostic, cette option mérite d'être envisagée pourvu qu'ils soient en forme et capables de recevoir la greffe. On ne veut pas prendre de décision précipitée et la prescrire comme traitement initial en raison du risque de décès. Il ne faut pas non plus attendre que quelqu'un soit, comme je l'ai dit, cloué au lit, parce qu'on ne pourra plus le faire à ce stade. Il y a un intervalle de temps à l'intérieur duquel cette option est viable, mais là encore, on la réserve généralement aux patients à haut risque qui ont moins de chances d'obtenir de bons résultats ou dont la rémission pourrait ne pas durer avec les médicaments dont nous disposons.

**LIZETTE FIGUEROA-RIVERA :**

Merci pour cette explication, Docteur. Dans la prochaine question, Betty demande ce que signifie la surexpression de ZAP-70 sur le plan des résultats à long terme du traitement.

**D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :**

ZAP-70 est un autre facteur pronostique. Nous avons mentionné que la présence de la délétion 17p est un facteur de haut risque, et je viens juste de parler des patients à haut risque et à faible risque. Nous avons des données sur ZAP-70, qui est une protéine à l'intérieur de la cellule leucémique. En général, la présence de cette protéine est un facteur de mauvais pronostic. Autrement dit, chez les personnes qui viennent de recevoir le diagnostic et sont porteuses de ZAP-70, le délai avant qu'un traitement soit nécessaire tend à être court, et elles ne répondent généralement pas aussi bien à la chimiothérapie. Tout cela pourrait être appelé à changer, cependant, parce que jusqu'à présent, aucune donnée, disons sur Imbruvica, n'indique qu'elles s'en tirent moins bien. Les facteurs de pronostic, et nous n'en sommes pas toujours conscients, peuvent donc changer avec le traitement. Par exemple, si 100 % des personnes répondent à un traitement, les facteurs de pronostic ne tiennent plus, parce que tous les patients répondent. Et aucun facteur n'indique si vous allez répondre ou non.

# Renseignements pour les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique

Le 19 mai 2016



**l'avenir, c'est maintenant**

**Conférencière :** Susan O'Brien, M.D.

---

Les facteurs de pronostic peuvent donc s'appliquer à un type de traitement en particulier. Si vous êtes porteur d'un marqueur comme ZAP-70, vous ne répondrez peut-être pas aussi bien à la chimio, mais vous répondez peut-être très bien jusqu'à présent à Imbruvica. Certains de ces facteurs ne sont peut-être plus aussi pertinents, et je vais apporter un autre commentaire à ce sujet. Le test de détection de ZAP-70 n'est pas très fiable. C'est pourquoi la plupart des médecins choisissent souvent de ne pas utiliser ZAP-70 comme marqueur pronostique. Ils utiliseront un test beaucoup plus fiable que l'on appelle le statut mutationnel. Par conséquent, vous entendrez probablement parler davantage du statut mutationnel que de ZAP-70, parce que les tests de détection de ZAP-70 sont relativement compliqués et pas entièrement fiables.

**LIZETTE FIGUEROA-RIVERA :**

Merci, Docteur. Et la dernière question provient de Teresa : « Dans quelle mesure est-il important de consulter un hémato-oncologue plutôt qu'un oncologue? »

**D<sup>re</sup> SUSAN O'BRIEN :**

C'est une question intéressante. La majorité des oncologues en pratique clinique ne voient pas beaucoup de cas d'hématologie. L'explication est simple : à moins d'être spécialisés dans les cancers du sang, la plupart des médecins en pratique privée voient davantage de patients atteints d'autres formes de cancer plus fréquentes, soit le cancer du côlon, du poumon, du sein, de la prostate, beaucoup plus répandues que les leucémies et les lymphomes. Beaucoup plus. Sans sous-estimer la compétence de ces médecins dans leur collectivité, leur expérience en matière de leucémies est beaucoup plus limitée que celle d'un spécialiste du domaine qui pratique en médecine universitaire.

À mon avis, si vous souffrez d'un cancer moins fréquent comme une LLC, vous devriez toujours obtenir une seconde opinion d'un spécialiste, d'un hématologue, comme vous l'avez mentionné. Est-ce que cela veut dire que vous devriez cesser de consulter votre médecin? Non. J'irais voir mon médecin, mon oncologue, si je m'entends bien avec lui, pour obtenir son avis, puis j'irais chercher une seconde opinion pour m'assurer que le spécialiste est du même avis. Si leurs avis concordent, vous saurez que votre médecin est sur la bonne voie et vous pourrez continuer à le voir près de chez vous. J'ai toutefois la conviction que la majorité des médecins en pratique clinique n'ont pas l'expertise nécessaire, car ils ne voient pas autant de cas qu'un autre médecin spécialisé dans les formes rares de cancer.

Car, croyez-le ou non, chaque type de leucémie est essentiellement une forme rare de cancer. Si vous connaissez beaucoup de gens atteints d'une LLC, vous ne vous rendez peut-être pas compte à quel point l'incidence de ce cancer aux États-Unis est faible comparativement à l'incidence du cancer du sein, du côlon ou autre. C'est pourquoi les médecins qui pratiquent dans la collectivité n'ont généralement pas l'expertise nécessaire pour traiter les cancers rares, parce qu'ils ne voient tout simplement pas assez de patients qui en souffrent. Je pense donc que c'est une très bonne idée d'obtenir une seconde opinion auprès d'un spécialiste en hématologie.

**LIZETTE FIGUEROA-RIVERA :**

Merci, Docteur. Et merci à tous les participants pour vos questions. Docteur O'Brien, merci infiniment pour votre engagement continu envers les patients. Et à vous tous qui avez participé au programme aujourd'hui, nous espérons que les renseignements présentés vous aideront, vous et vos familles dans les étapes suivantes.

## Diapositive 50.

### Voici ce que vous offre la Société de leucémie et lymphome :

- **Clavardage en ligne** : Forums de clavardage animés en ligne : [www.LLS.org/chat](http://www.LLS.org/chat) (en anglais)
- **Quelles questions poser** : Questions à poser à votre équipe de traitement : [www.LLS.org/whattoask](http://www.LLS.org/whattoask) (en anglais)
- **Documentation gratuite** : [www.LLS.org/booklets](http://www.LLS.org/booklets) (la page Web est en anglais, mais certaines des publications sont disponibles en français)
- **Anciens programmes de formation sur la LLC** : [www.LLS.org/programs](http://www.LLS.org/programs) (la page Web est en anglais, mais des versions françaises de certains documents des programmes sont disponibles en français)
- **Leukemia Links** : Publication mensuelle en ligne qui présente l'actualité et les liens sur les dernières recherches et études sur la leucémie : [www.LLS.org/signup](http://www.LLS.org/signup) (en anglais)
- **Centre de ressources** : Discutez directement avec un spécialiste de l'information qui peut vous aider à faire face à un traitement contre le cancer, à des problèmes financiers et à des difficultés sociales.

➤ **COURRIEL** : [infocenter@LLS.org](mailto:infocenter@LLS.org)

**NUMÉRO SANS FRAIS** : 800 955-4572 (États-Unis seulement)

**APPELS INTERNATIONAUX** : 1 914 821-8811

50

### LIZETTE FIGUEROA-RIVERA :

Si nous n'avons pu prendre votre question aujourd'hui, veuillez appeler les spécialistes de l'information de la Société de leucémie et lymphome au 1 800 955-4572 entre 9 h et 21 h HNE ou leur envoyer un courriel à [infocenter@LLS.org](mailto:infocenter@LLS.org). Les spécialistes de l'information sont à votre disposition pour répondre à vos questions sur le traitement, notamment sur les essais cliniques, ou toute autre question sur le soutien et l'aide financière au traitement. Des services d'interprétation sont offerts sur demande aux appelants qui ne parlent pas anglais.

La Société de leucémie et lymphome a un programme d'aide au paiement de quotes-parts pour les patients atteints de LLC. Pour savoir si vous y êtes admissible, composez le 1 877 557-2672 et un spécialiste des quotes-parts vous répondra, ou vous pouvez faire une demande en ligne sur le site [www.LLS.org/copay](http://www.LLS.org/copay) (la demande en ligne est en anglais seulement).

Docteur O'Brien, un grand merci pour nous avoir consacré du temps aujourd'hui.

Au nom de la Société de leucémie et lymphome, nous vous remercions tous d'avoir participé à ce programme. Au revoir et bonne chance.

**FIN**