

UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER

FACULTÉ DE SANTÉ
DÉPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNÉE : 2024

THESE 2024 TOU3

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

DEREUX GRIDEL FLORIMOND

**Ibrutinib et qualité de vie chez les patients atteints de
leucémie lymphoïde chronique**

Le 14/11/2024

Directeur de thèse : Dr DESPAS Fabien

JURY

Présidente : Pr SALLERIN Brigitte
1^{er} assesseur : Dr MOUCHEL Pierre-Luc
2^e assesseure : Dr DE BARROS Sandra
3^e assesseur : Pr DESPAS Fabien

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 24/08/2024

Professeurs Émérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire	M. PARINI A. Physiologie
M. BENOIST H.	Immunologie	
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie	
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire	
M. SALLES B.	Toxicologie	

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie Thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERA EVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie Pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATT OUX K.	Chimie Analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F. (*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L. (*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.-S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S. (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A.-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A. (*)	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S. (*)	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
Mme ROYO J.	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J.-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A.-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A.	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique
M. GRACIA M.	Pharmacologie
Mme RIGOLOTT L.	Biologie Cellulaire, Immunologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme CROSSAY E.	Pharmacognosie
Mme GRISETI H.	Biochimie
Mme MALLI S.	Pharmacie Galénique
Mme MONIER M.	Microbiologie
Mme MTAT D.	Chimie Pharmaceutique
M. TABTI R.	Chimie Thérapeutique

Table des matières

Remerciements.....	7
Listes des abréviations.....	9
Index des figures.....	11
Liste des tableaux.....	12
Introduction.....	13
I. Les hémopathies.....	15
1.1.1 La pathologie cancéreuse.....	15
1.1.2 Les hémopathies malignes.....	16
1.1.2.1 Généralités.....	16
1.1.2.2 La leucémie lymphoïde chronique.....	18
1.1.2.2.1 Épidémiologie.....	18
1.1.2.2.2 Physiopathologie.....	19
1.1.2.2.3 Évolution et complications.....	22
1.1.2.2.4 Diagnostic et pronostic.....	23
1.1.2.2.4.1 Signes cliniques.....	23
1.1.2.2.4.2 Examens complémentaires.....	23
1.1.2.2.4.3 Facteurs pronostiques.....	24
1.1.2.2.5 Prise en charge thérapeutique.....	26
1.1.2.2.5.1 Ibrutinib.....	27
a. Mécanisme d'action.....	27
b. Efficacité clinique.....	27
c. Profil des effets indésirables.....	29
1.1.2.2.5.2 Vénétoclax.....	30
a. Mécanisme d'action.....	31
b. Efficacité clinique.....	32
c. Profil des effets indésirables.....	33
1.1.2.2.5.3 Les anti-CD20.....	33
1.1.2.2.5.4 Acalabrutinib.....	34
a. Mécanisme d'action.....	34
b. Efficacité clinique.....	34
c. Profil des effets indésirables.....	35
1.1.2.2.5.5 Idélalisib.....	35
a. Mécanisme d'action.....	35
b. Efficacité clinique.....	36
c. Profil des effets indésirables.....	37
1.1.2.2.5.6 Arbre décisionnel.....	37
a. Première ligne.....	37
b. Rechute.....	38
II. Qualité de vie des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique.....	40
1.1.1 Le concept de qualité de vie.....	40
1.1.2 La qualité de vie des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique.....	41
1.1.2.1 Différence liée au genre.....	42
1.1.2.2 Différence liée au traitement.....	42

1.1.3 Outils.....	45
1.1.3.1 EORTC QLQ-C.....	45
1.1.3.2 SF-36.....	46
1.1.3.3 FACT-G.....	46
III. Analyse de la qualité de vie des patients atteints de LLC et traités par ibrutinib.....	47
1.1.1 Justification de recherche.....	47
1.1.1.1 Hypothèses de recherche.....	47
1.1.1.2 Contexte.....	47
1.1.2 Matériel et méthodes.....	48
1.1.2.1 Schéma de la recherche.....	48
1.1.2.2 Objectif de l'étude.....	48
1.1.2.3 Description de l'étude PK-E3i.....	49
1.1.2.4 Déroulement de la recherche.....	49
1.1.2.5 Questionnaire SF-36.....	50
1.1.2.6 Données sociodémographiques.....	52
1.1.2.7 Critères d'inclusion.....	52
1.1.2.8 Critères de non inclusion.....	52
1.1.2.9 Analyse statistique.....	53
1.1.3 Résultats.....	54
1.1.3.1 Description de la population.....	54
1.1.3.2 Evolution de la qualité de vie des patients atteints de LLC traités par ibrutinib.....	55
1.1.3.3 Corrélation score de qualité de vie initiale et données sociodémographiques.....	60
1.1.4 Discussion.....	63
1.1.4.1 Évolution de la qualité de vie des patients atteints de LLC traités par ibrutinib.....	63
1.1.4.2 Corrélation score de qualité de vie initiale et données sociodémographiques.....	64
1.1.4.3 Force de l'étude.....	65
1.1.4.4 Limites de l'étude.....	65
IV. Conclusion.....	66
V. Bibliographie.....	69
VI. Annexes.....	74

Remerciements

Au **Professeur Brigitte SALLERIN**,

Je vous suis reconnaissant de présider le jury de ma thèse et honoré que vous m'accordiez ainsi votre confiance et me donniez la chance de mener à terme mon projet professionnel.

Au **Professeur Fabien DESPAS**,

Je vous remercie d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse et de m'avoir aiguillé tout au long de mes recherches et réflexions, et ce en dépit des contraintes liées à nos emplois du temps respectifs.

Au **Docteur Pierre-Luc MOUCHEL**,

Merci pour votre aide constante tant dans l'élaboration du sujet de cette thèse que dans les conseils et correctifs que vous m'avez apportés.

Au **Docteure Sandra DE BARROS**,

Votre aide précieuse durant les longues heures de recueil de données a été inestimable et je l'apprécie à sa juste valeur.

À **mes parents**,

Vous m'avez soutenu et aidé durant l'intégralité de mes années d'études, respectant et acceptant mes choix, sachant toujours m'écouter et m'encourager, notamment durant les inévitables moments de doute et de remise en question.

À **Bob**,

Mon regretté grand-père qui m'a transmis son amour de la médecine. Les longues soirées où il me racontait son expérience de médecin généraliste resteront à jamais gravées dans ma mémoire ; elles ont forgé la personne que je suis devenu.

À **Hippo**,

Mon frère, petit frère qui n'a de petit que l'âge. Merci pour tous ces précieux moments de partage, de joie, de rire et de paix.

À **Angélique**,

Ma tante, je te remercie pour avoir corrigé mon travail malgré son contenu souvent incompréhensible pour toi.

À **Charlotte**,

Ma colocataire guyanaise devenue amie. Nous nous sommes mutuellement soutenus pour progresser et faire aboutir nos travaux, toi sur ton mémoire et moi sur ma thèse.

À **mes amis** d'ici et d'ailleurs,

Malgré les années et les trajectoires différentes, vous avez toujours été présents. Merci à vous pour tous ces moments loin des études qui m'ont permis de souffler et de tenir bon.

Listes des abréviations

AC : Anticorps
Acala : Acalabrutinib
ADN : Acide Desoxyribonucléique
AHAI : Anémie hémolytique auto-immune
AMA : Assistance Médicale Ambulatoire
AMM : Autorisation de mise sur le marché
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AP1 : Activating protein 1
ARNm : Acide ribonucléique messenger
ATM : Ataxia telangiectasia mutated
ATP : Adénosine triphosphate
BAD : B-cell lymphoma 2 Associated Agonist Of Cell Death
BAK : B-cell lymphoma 2 antagonist killer 1
BAX : B-cell lymphoma 2 associated X
BCL2 : B-cell lymphoma 2
BCR : Récepteurs à cellules B
BEAM : Protocole de chimiothérapie carmustine-étoposide-cytarabine-melphalan
BRD9 : Bromodomain containing 9
Btk : Bruton's tyrosine kinase
CAR-T cell : Chimeric Antigenic Receptor - T
CD : Clusters de différenciation
CIRS : Cumulative Illness Rating Scale
CLL-IPI : International Prognostic Index for Chronic Lymphocytic Leukemia
CSP : Catégorie socio-professionnelle
CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events
Cys-481 : Résidu cystéine en position 481
DLEU1 : Gènes Deleted In Lymphocytic Leukemia 1
DLEU2 : Gènes Deleted In Lymphocytic Leukemia 2
DYNLL1 : Dynein Light Chain LC8-Type 1
EBV : Virus Epstein-Barr
EDI : Indice de Défavorisation
EGFR : Epithelial Growth Factor Receptor
EI : Effets indésirables
EICS : Événements indésirables chroniques sévères
EMA : European Medical Agency
EORTC : European Organization for Research and Treatment of Cancer
FA : Fibrillations Atriales
FACT-G : Functional Assessment of Cancer Therapy – General
FCR : Fludarabine Cyclophosphamide Rituximab
FDA : Food and Drug Administration
G-CLB : Obinutuzumab+chlorambucil
Grb2 : Growth factor receptor-bound protein 2
HTA : Hypertension Artérielle
iBCL2 : Inhibiteur de B-cell lymphoma 2
iBTK : Inhibiteur de bruton's Tyrosine Kinase
IC : Intervalle de confiance
Idela : Idélalisib
Ig : Immunoglobuline
IgVH : Chaînes lourdes des immunoglobulines

IL : Interleukine
iPI3K : Inhibiteur des PI3K
iPI3K : Inhibiteur phosphatidylinositol 3-kinase p110δ
LAM : Leucémie myéloïde aiguë
LB : Lymphocyte B
LB : Lymphome B
LBDGC : Lymphome B diffus à grande cellules
LCE : Leucémie chronique à éosinophile
LF : Lymphome folliculaire
LH : Lymphome de Hodgkin
LLC : Leucémie lymphoïde chronique
LLC-m : LLC muté
LLC-nm : LLC non muté
LMC : Leucémie à cellule du manteau
LMC : Leucémie myéloïde chronique
LMJ : Leucémie myélomonocytaire juvénile
LNC : Leucémie neutrophilique chronique
LT : Lymphocyte T
Lyn : Lck/Yes-related novel protein tyrosine kinase
LZM : Lymphome de la zone marginale
MAP : Mitogen-activated protein kinases
MFP : Myélofibrose primaire
miRNA : Micro acide ribonucléique
MW : Macroglobulinémie de Waldenström
NF-κB : Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NFAT : Nuclear factor of activated T-cells
NK : Natural Killer
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OR : Odds Ratio
PI3K : Phosphatidylinositol 3-kinase p110δ
PI3K-AKT : Phosphoinositide 3-kinases/protein kinase B
PTI : Purpura thrombopénique immunologique
QdV : Qualité de Vie
R-Ibru : Rituximab-ibrutinib
SCM ou MCS : Score composite mental
SCP ou PCS : Score composite physique
SEPT2 : SEPTIN2 Gene
SEPT6 : SEPTIN6 Gene
SF-36 : Questionnaire 36-Items Short Form Health Survey
SF3B1 : Splicing factor 3b subunit 1
SLL : Lymphome lymphocytaire
SMIC : Salaire minimum interprofessionnel de croissance
SR : Syndrome de Richters
Syk : Spleen tyrosine kinase
Ven : Vénétoclax
WHOQOL : World Health Organization for Quality Of Life

Index des figures

Figure 1: Taux d'incidence en France selon l'année et par âge	18
Figure 2: Récepteur à la cellule B	20
Figure 3 : Stade de Rai et Binet	25
Figure 4 : Mécanisme d'action potentiel du vénétoclax (ABT-199)	32
Figure 5: Leucémie lymphoïde chronique : algorithme de traitement de première intention 2021	37
Figure 6 : Leucémie lymphoïde chronique : Algorithme de traitement des rechutes 2021-	38
Figure 7 : Évolution du bien-être chez les patients ayant déclaré une qualité de vie initiale dégradée, mesurée par EORTC QLQ-CLL16	44
Figure 8 : Étape 1 : recodage des éléments	51
Figure 9 : Étape 2 : réalisation des moyennes	51

Liste des tableaux

Tableau 1 : Récapitulatif des résultats obtenus lors de l'analyse statistique

Tableau 2 : Récapitulatif des événements indésirables à 1 an des patients

Tableau 3 : Taux d'événements indésirables à 1 an

Tableau 4 : Analyse de corrélation entre PCS > 50 et événements indésirables par test de corrélation de Spearman

Tableau 5 : Analyse multivariée des caractéristiques des patients avec pour variable cible PCS

Tableau 6 : Analyse multivariée des caractéristiques des patients avec pour variable cible MCS

Introduction

Dans le domaine de la prise en charge des cancers, les évolutions thérapeutiques ont connu un tournant avec l'avènement des thérapies dites ciblées. S'intégrant pleinement dans le cadre d'une médecine personnalisée, ces nouveaux traitements ont permis une prise en charge précise et centrée sur les caractéristiques génétiques tumorales du patient. Les améliorations apportées se traduisent également par une thérapeutique plus aisée dans les modalités d'administration avec un profil d'effets indésirables plus avantageux en comparaison des médicaments cytotoxiques. Malgré les efficacités démontrées de ces médicaments, l'aspect pragmatique d'amélioration de la qualité de vie pour les patients est fondamental mais n'est pas systématiquement évalué.

La qualité de vie est un concept médical défini par l'Organisation mondiale de la santé en 2013. Appréhender la qualité de vie d'un patient nécessite de l'interpréter dans son milieu culturel, son système de valeurs et de tenir compte de ses objectifs, attentes, standards et préoccupations. Ce concept englobe l'état de santé psychique et physique du patient mais prend également en considération son environnement socio-économique, ses croyances et son milieu de vie. L'importance de cet élément de la santé du patient se manifeste tout particulièrement dans le cadre de la pathologie cancéreuse. Mesurer la qualité de vie permet d'adapter la prise en charge, notamment pour diminuer les souffrances du patient dans un contexte de soins palliatifs. De plus, de récentes études suggèrent que la qualité de vie initiale des patients avant l'instauration thérapeutique pourrait être un facteur pronostique pour certains cancers. Il est donc tout naturel d'appréhender cette notion au vu des évolutions thérapeutiques apportées par les thérapies ciblées dans le cadre de la Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC).

Autorisé en 2014 par l'EMA par procédure centralisée, l'ibrutinib a fondamentalement bouleversé la prise en charge des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique. C'est en effet le premier inhibiteur de la protéine kinase de Bruton disponible pour ces patients. Associant une efficacité thérapeutique et un profil d'effets indésirables bien différents par rapport aux traitements antérieurs, il est actuellement considéré comme le traitement de référence de la LLC. Malgré ces résultats probants, il n'existe que peu de

données sur l'évolution de la qualité de vie des patients traités par ibrutinib en conditions de vie réelle dans le cadre d'une LLC.

Ce manuscrit de thèse d'exercice expose en première partie les éléments actualisés sur les hémopathies malignes, la LLC et son traitement. La deuxième partie regroupe les éléments de base sur la qualité de vie des patients atteints de cancer et les modalités de mesure. Enfin, la troisième partie présente l'analyse des résultats sur la qualité de vie des patients atteints de LLC traités par ibrutinib et inclus dans l'étude PK-E3i.

I. Les hémopathies

1.1.1 La pathologie cancéreuse

Décrit pour la première fois par Hippocrate, le terme « cancer » tire son origine du mot grec *Karkinos* qui, comme en français moderne, possède trois significations : le crabe, la tumeur et une constellation du zodiaque. L'analogie avec le crustacé provient du fait que l'aspect de la tumeur ressemble au céphalothorax du crustacé, et les rayons qui l'entourent, à des pattes de crabe (1).

Actuellement, ce terme désigne un ensemble très large de pathologies pouvant toucher quasiment tous les tissus de l'organisme. Cependant, le terme « cancer » regroupe un ensemble de pathologies liées à une prolifération cellulaire non contrôlée pouvant envahir d'autres tissus. Ce phénomène peut entraîner la formation de tumeurs disséminées appelées métastases (2).

Avec près de 10 millions de décès en 2020, c'est la première cause de mortalité à l'échelle mondiale (1). Pour l'année 2023, il est dénombré en France près de 433 136 nouveaux cas avec une prédominance de survenue masculine, équivalent à un sex-ratio de 1,3. Toujours pour la même année, le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale est de 354,9 pour 100 000 hommes et de 274 pour 100 000 femmes. Sur la période 2010-2018, le taux de mortalité standardisé a baissé chez les hommes de 2 % alors que chez les femmes, nous retrouvons une augmentation de 0,7 % comparativement aux données de 2005-2012. Ce léger accroissement d'incidence féminine peut s'expliquer par une augmentation du nombre de cancers du poumon (+4,3 %) dont la cause principale est le tabagisme (3). En effet, la prévalence du tabagisme chez les femmes et les hommes tend à se rapprocher au fil des années (4). La diminution globale de la mortalité est due à l'amélioration des techniques de diagnostic et des thérapeutiques (3).

En France, le cancer est la première cause de décès chez l'homme et la deuxième chez la femme. L'augmentation en question présente une relation inverse avec la réduction de 8 % du taux de décès, attribuée à l'amélioration du dépistage. Celle-ci a non seulement conduit à une prise en charge plus précoce des cas, mais elle s'est également accompagnée d'avancées thérapeutiques résultant de l'introduction de nouveaux

médicaments. En d'autres termes, cette hausse est à mettre en contraste avec les progrès observés tant dans la détection précoce que dans les nouvelles options thérapeutiques (5).

On distingue deux grands types de cancers : les cancers pouvant être à l'origine de formation de tumeurs solides au sein de diverses localisations anatomiques et les cancers d'origine hématologique, dénommés hémopathies malignes.

1.1.2 Les hémopathies malignes

1.1.2.1 Généralités

Les hémopathies malignes sont des cancers se développant à partir des cellules hématopoïétiques.

En France métropolitaine, les hémopathies malignes représentaient, en 2018, 45 000 nouveaux cas avec une prédominance masculine mise en lumière par un sex-ratio de 1,25. Ces résultats ramenés à la totalité des cancers représentaient 12 % des nouveaux cas de cancers (6).

La classification de ces hémopathies repose actuellement sur la classification OMS parue en 2022 (5^e édition) qui tient compte, pour les définir, du tissu d'origine de la prolifération, lymphoïde ou myéloïde, des éléments cliniques, morphologiques ou histologiques, immunophénotypiques, cytogénétiques et moléculaires (7). Compte tenu des avancées continues dans le domaine de la génétique, favorisant une connaissance accrue en termes de physiopathologie et de pronostic, la dernière version de janvier 2022 a démontré une volonté claire de prioriser les anomalies génétiques pour classer les différentes pathologies (8).

La première catégorie regroupe les hémopathies myéloïdes et histiocytaires/dendritiques. Elles proviennent de la multiplication des mastocytes, des macrophages ainsi que des cellules dendritiques. Cet ensemble est subdivisé en différentes sous-catégories dont celle regroupant les tumeurs myéloprolifératives composées de la leucémie myéloïde chronique (LMC), la myélofibrose primaire (MFP), la leucémie neutrophilique chronique (LNC), la leucémie chronique à éosinophiles (LCE) et la leucémie myélomonocytaire juvénile (LMJ). Parmi les autres sous-catégories sont présents les syndromes myélodysplasiques, la

mastocytose, les leucémies myéloïdes aiguës (LAM), les leucémies aiguës de lignée mixte ou ambiguë, les néoplasmes myéloïdes secondaires, les tumeurs des cellules histiocytaires/dendritiques (8).

La seconde catégorie regroupe les hémopathies lymphoïdes provenant de la multiplication des lymphocytes. La particularité de cette nouvelle classification provient de l'inclusion des lésions pseudo-tumorales, mésoenchymateuses spécifiques aux ganglions lymphatiques et à la rate, et des syndromes de prédisposition associés aux hémopathies lymphoïdes. Outre ces ajouts, l'OMS-HAEM5 différencie les proliférations lymphoïdes B et lymphomes B des proliférations lymphoïdes T et/ou Natural Killer (NK), lymphomes T et/ou NK, des néoplasmes dérivés du stroma des tissus lymphoïdes (8).

Plus précisément, à propos des proliférations développées à partir des cellules B, l'organisation de cette catégorie divise les néoplasmes à cellules B en fonction de la maturité de leurs cellules d'origine à partir de précurseurs de cellules matures, et met à part les lésions tumor-like à prédominance B. À l'intérieur des lymphomes et lymphoproliférations qui émergent à partir de cellules B matures, la classification OMS-HAEM5 identifie un ensemble de pathologies spécifiques (8).

Plus particulièrement, on retrouve la leucémie lymphoïde chronique (LLC), caractérisée par une prolifération lente de lymphocytes B matures. Le lymphome à cellule du manteau (LCM) se manifeste par une croissance de lymphocytes B spécifiques. Les lymphomes de Hodgkin (LH), connus pour leurs cellules binucléées de Reed-Sternberg, font également partie de cette catégorie. La subdivision des lymphomes ou lymphoprolifération B comporte les lymphomes de la zone marginale (LZM) qui se développent à partir de cellules B matures situées dans les zones marginales des organes lymphoïdes. Toujours dans la même catégorie figurent les lymphomes folliculaires (LF), caractérisés par une prolifération de cellules B matures dans les centres germinatifs. Également intégrée au sein des lymphomes ou lymphoprolifération B, la macroglobulinémie de Waldenström (MW) ou lymphome lymphoplasmocytaire est une production excessive de protéines par les cellules B matures. Toujours dans cette catégorie, le lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC) est une variante agressive, caractérisée par une prolifération rapide de grandes cellules B matures. On recense également les lymphomes ou leucémies spléniques et le lymphome de Burkitt, reconnu pour sa croissance rapide et ses caractéristiques génétiques spécifiques. Au sein de cette même classification sont distingués les proliférations et lymphomes lymphoïdes à cellules B associés aux virus

KSHV/HHV8. De plus, les proliférations lymphoïdes et les lymphomes liés à une altération du système immunitaire et à sa dysrégulation font partie de cette classification (8).

1.1.2.2 La leucémie lymphoïde chronique

1.1.2.2.1 Épidémiologie

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une pathologie du sujet âgé ne touchant que rarement les patients de moins de 50 ans. Elle est l'hémopathie maligne la plus fréquente en Europe et en Amérique du Nord (9,10).

Selon une étude rétrospective française évaluant la survie des patients atteints de LLC de 1989 à 2018, l'âge médian au diagnostic est de 72 ans et 95 % des patients ont plus de 51 ans. De plus, c'est une pathologie à prédominance masculine avec un sex-ratio de 1,54. Sur cette même période, la survie nette standardisée à 1 an est de 97 % et de 89 % à 5 ans. L'amélioration de la prise en charge ainsi que les évolutions thérapeutiques ont permis une amélioration de la survie nette à 5 ans de + 16 points entre 1990 et 2015 (6).

Le taux d'incidence augmente de manière exponentielle avec l'avancée en âge ; il passe de 1,3 à 40 ans à 45,9 à 80 ans chez l'homme et de 5 à 23,8 chez la femme. Sur la période 1990-2018, les analyses ont mis en évidence une augmentation de l'incidence de 73 % chez l'homme et de 63 % chez la femme. Ce phénomène peut être en partie expliqué par le vieillissement de la population (6).

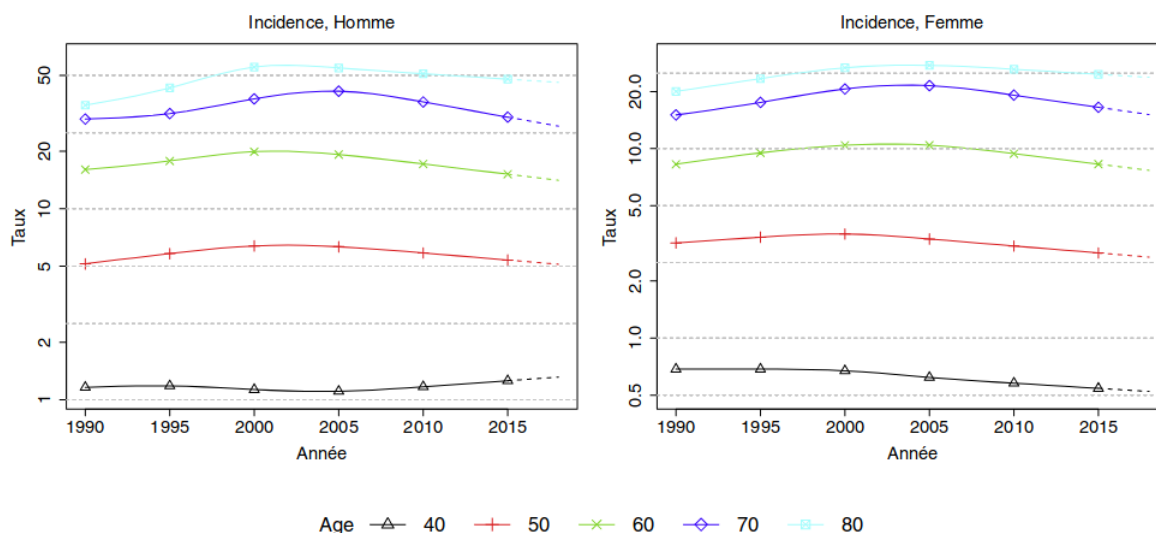


Figure 1: Taux d'incidence en France selon l'année et par âge -

Échelle logarithmique - Leucémie lymphoïde chronique / Lymphome lymphocytaire Orazio S, Cornet E, Maynadié M Mounier M, Troussard X, Monnereau A, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018

1.1.2.2 Physiopathologie

La classification OMS 2022 classe la LLC et le lymphome lymphocytaire (SLL) comme des néoplasmes à cellules B matures (8). Le SLL se caractérise en effet par une prolifération et une accumulation de lymphocytes B (LB) matures semblables phénotypiquement aux LB-LLC. Cliniquement, le diagnostic nécessite la mise en évidence d'adénopathie périphérique sans cytopénie mais avec un pic monoclonal inférieur à 5 G/ μ L (12). Un des critères permettant le diagnostic différentiel entre la LLC et le SLL réside dans la localisation des cellules lymphomateuses. Pour la LLC, les cellules sont retrouvées au niveau du sang et de la moelle osseuse alors que pour le SLL, ces cellules sont retrouvées préférentiellement sur les sites ganglionnaires et spléniques (13).

Les clusters de différenciation (CD) mis en évidence lors d'un immunophénotypage regroupent des marqueurs B classiquement retrouvés sur les lignées saines (CD19, CD20 et CD23) associés à une coexpression de marqueurs T (CD5). Le taux d'expression de ces CD varie aussi, le lymphocyte B exprimant des taux de CD20 et CD79a plus importants que les cellules de la LLC (13).

Semblable à la physiopathologie de nombreux cancers, le développement de la cellule leucémique ne correspond pas à un modèle mono-événement. Parmi les hypothèses quant aux facteurs permettant le développement d'un clone B figure l'apparition de mutations lors de la lymphopoïèse B (13–16). Ce clone néo-formé subirait de nombreuses mutations génétiques et épigénétiques liées à l'interaction avec le micro-environnement tumoral et la surstimulation par le récepteur à cellule B (BCR) (13,16,17).

Au sein de la LLC, deux entités sont identifiables en fonction du statut mutationnel de la partie variable des chaînes lourdes des immunoglobulines (Ig_{VH}). En effet, la découverte d'hyper-mutations somatiques chez plus de 50 % des patients a conduit à définir deux statuts : Ig_{VH} muté correspondant au LLC-m, et Ig_{VH} non muté pour les LLC-nm. La caractérisation de ces deux sous-catégories n'est pas anodine car elle différencie des mécanismes physiopathologiques et pronostiques bien distincts. La LLC-m proviendrait d'un lymphocyte B mémoire CD5+ et CD27+ post-germinatif ayant été préalablement activé par une stimulation antigénique T dépendante. Cette rencontre antigénique conduirait à la formation d'un centre germinatif. Dans la LLC-nm, le lymphocyte B serait pré-germinatif CD5+ et CD27-. Ce clone, même après rencontre antigénique T-indépendante, n'induirait pas de formation de centre germinatif (13,17).

La signalisation du BCR joue un rôle fondamental dans la survie et la prolifération des cellules LLC (13). Le BCR est composé d'une immunoglobuline de surface associée à un fragment de transduction du signal, lui-même constitué d'un hétérodimère protéique transmembranaire, Ig-alpha CD79a et Ig-beta CD79b. Après fixation d'un antigène sur l'IgM, la transmission du signal passe par l'activation de protéines adaptatrices dotées d'une activité tyrosine kinase, Syk (Spleen tyrosine kinase) et Lyn (Lck/Yes-related novel protein tyrosine kinase). Ces deux protéines entraînent la phosphorylation intracytoplasmique de CD79a et b, recrutant par la suite un signalosome composé de Syk, Lyn Btk (Bruton's tyrosine kinase), Vav et Grb2 (Growth factor receptor-bound protein 2). Ce dernier va permettre l'activation d'une cascade de signalisation induisant un afflux intracellulaire de calcium et une activation de la voie PI3K-AKT (Phosphoinositide 3-kinases/protein kinase B). Parmi d'autres cascades de signalisation, la voie des MAP kinases (Mitogen-activated protein kinases) entre également en jeu et permet l'activation de facteurs de transcription favorisant la survie, la prolifération ou l'apoptose du LB par transcription des facteurs de transcription Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF- κ B), Nuclear factor of activated T-cells (NFAT) ou activating protein 1 (AP1) (12,13,17,18).

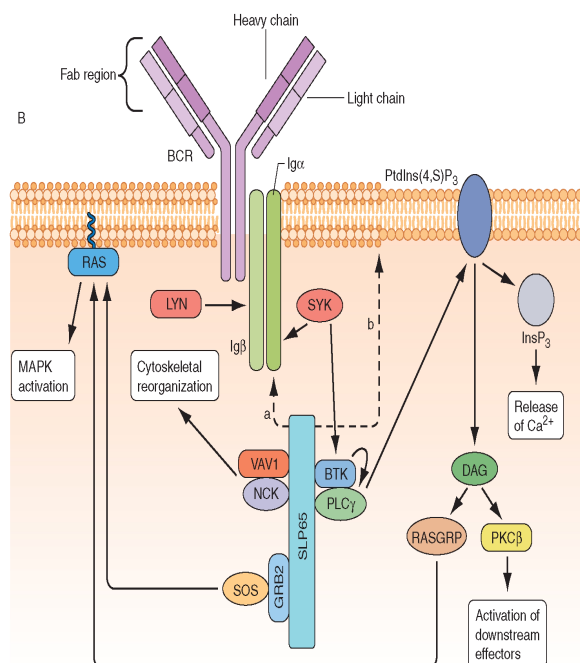


Figure 2: Récepteur à la cellule B

Barton et all 2015 – Introduction to the immun system

Les analyses cytogénétiques de patients réfractaires à la fludarabine ont permis d'identifier des anomalies spécifiques. Splicing factor 3b subunit 1 (SF3B1) est un gène parmi les plus fréquemment muté dans la LLC. En effet, cette mutation concerne 5 à 15 % des patients atteints. Ce gène code pour une ribonucléoprotéine constitutive de l'unité U2 du splicéosome, responsable de l'épissage alternatif de l'ARNm. La famille des protéines SF3B joue un rôle fondamental dans la reconnaissance et la sélection de la branche d'ARNm durant l'épissage. Elles agissent par interaction avec l'ARN premièrement transcrit favorisant la stabilisation de l'ARN. La mutation de SF3B1 engendre une activité néomorphe pro-oncogène du splicéosome qui serait responsable de l'oncogenèse de nombreux cancers, y compris de la LLC. Cette anomalie favorise un épissage aberrant dans au moins 46 gènes identifiés dont BRD9 (bromodomain containing 9), SEPT6 (SEPTIN6 Gene) et 2 (SEPTIN2 Gene) et DYNLL1 (Dynein Light Chain LC8-Type 1) dans la LLC (13,19,20).

La délétion 13q14 représente à elle seule 50 % des atteintes cytogénétiques retrouvées chez les patients atteints de LLC. Cette anomalie chromosomique est fréquemment associée à une perte de matériel au niveau des gènes Deleted In Lymphocytic Leukemia 1 (DLEU1) et DLEU2. Cependant, le rôle dans l'oncogenèse de ces deux régions est discuté. Ces deux portions ne sont pas les seules affectées par la délétion. Récemment, la découverte de gènes codant pour deux micro-ARN (miRNA) miRNA-15 et 16-1 a mis en évidence la possible implication de ces anomalies dans le processus de lymphomatogénèse. Des modèles murins ont donc été étudiés afin de déterminer le rôle de ces deux miRNA. Les souris sauvages ou exprimant Dleu2 ont présenté davantage de proliférations cellulaires que le groupe surexprimant ces deux miRNA. Leurs expressions permettent un contrôle du cycle cellulaire et favorisent une stabilisation cellulaire dans la phase G0-G1 (21). D'autres analyses génomiques ont mis en évidence que dans le cadre de la délétion 13q14, ces miRNA sont inactifs, favorisant donc l'expression de BCL2 qui interagit avec DLEU7. Cette coopération engendre une activation des voies NF- κ B et NFAT. En plus de cette découverte, une analyse précise de l'inhibition engendrée par l'expression de ces miRNA a montré que le gène TP53 est inhibé par ces derniers et la protéine p53 activerait leur transcription (13,21,22). Ainsi, toutes ces données ont permis d'établir un modèle murin de LLC à partir d'une délétion 13q14 (13).

1.1.2.2.3 Évolution et complications

Les complications infectieuses sont inhérentes à la physiopathologie de la LLC. Les processus identifiés sont les hypogammaglobulinémies, les anomalies des sous-ensembles de lymphocytes T ainsi que les anomalies de l'activité du complément et de la fonction des neutrophiles/monocytes (14,23–25).

L'hypogammaglobulinémie est liée à un dysfonctionnement des LT ainsi que des LB non clonaux CD5 négatifs. Elle survient chez la quasi-totalité des patients et a tendance à augmenter significativement avec la durée de la pathologie. La diminution du taux sérique d'IgA et IgG4 engendre un déficit de la réponse immunitaire muqueuse. La réduction de ces gammaglobulines favorise ainsi les infections localisées au niveau des voies respiratoires (26). Les infections des voies respiratoires inférieures représentent la majorité des infections de cette zone anatomique (27). Parmi les pathogènes les plus cités, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenza B* semblent être responsables de la majorité des pneumonies (28).

Plus rarement, des complications herpétiques virales, des infections néphro-urinaires et des otites aiguës ont été mises en évidence (26,27).

Concernant les anomalies auto-immunes, les cytopénies sont fréquentes. Des études récentes suggèrent que le risque global de complications auto-immunes chez les patients atteints de LLC se situe aux alentours de 10 % (29). L'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) est la plus courante, avec une fréquence de 5 à 10 % de ces complications. Le mécanisme responsable de ces atteintes est majoritairement lié à la perte de l'auto-tolérance des LT polyclonaux. L'AHAI et le purpura thrombopénique immunologique (PTI) sont liés à la production d'anticorps (AC) pathogènes IgG polyclonaux produits par les LB non malins dans 95 % des cas. L'AHAI est une anémie régénérative généralement symptomatique, d'apparition brutale ou progressive. Le PTI représente 1 à 5 % de l'ensemble des complications des patients LLC (30). L'érythroblastopénie et la neutropénie auto-immunes sont également des désordres hématologiques possiblement constatables, bien que plus rares (24,31).

Le risque de cytopénie auto-immune chez les patients LLC est cumulatif, il augmente avec le taux de lymphocytes et l'âge. C'est également un critère d'instauration thérapeutique (9,12,15,24,31).

Le syndrome de Richter est la transformation d'une LLC en lymphome de haut grade. Cette transformation, pour le LBDGC, concerne 2 à 10 % des LLC/SLL et s'effectue plus rarement vers un lymphome de Hodgkin. Elle est associée à un très mauvais pronostic avec une médiane de survie des patients < 1 an. La forme LBDGC représente 95 % des syndromes de Richter (SR). Les facteurs favorisant ce syndrome sont fortement liés à des paramètres génétiques mais aussi viraux. L'infection par EBV (virus d'Epstein-Barr) semble favoriser la pathogenèse de LBDGC SR (32).

1.1.2.2.4 Diagnostic et pronostic

1.1.2.2.4.1 Signes cliniques

Dans la majorité des cas, le patient est asymptomatique au moment du diagnostic. Cependant, chez les patients symptomatiques, l'adénopathie reste le signe clinique le plus fréquent. Ces adénopathies périphériques sont généralement superficielles, indolores et non compressives. La présence d'hépatomégalie dans la LLC reste rare. Le patient peut également présenter un ensemble de symptômes B regroupant une fièvre inexplicée pendant plus de deux semaines, une perte de poids de l'ordre de 10 % durant les six derniers mois et des sueurs nocturnes profuses depuis plus d'un mois (12,14,15,23,25,33). La présence de ces signes B est un facteur favorisant la possible transformation en LBDGC ou en syndrome de Richter (32). Dans les stades plus avancés de la pathologie, une infiltration de la moelle osseuse peut être responsable de cytopénies (9,15,23).

1.1.2.2.4.2 Examens complémentaires

La suspicion diagnostique sera faite devant toute hyperlymphocytose périphérique persistante > $5 \times 10^9/L$ et d'autant plus après 60 ans (9,10,12,14,15,23–25,33). La confirmation diagnostique se fait par un immunophénotypage via cytométrie en flux afin de déterminer le score de Matutes. Ce score évalue l'expression de marqueurs antigéniques spécifiques des lymphocytes B LLC tels que le CD5 et le CD23. Ainsi, le diagnostic de LLC est posé pour tous les scores compris entre 4 et 5. En cas de score strictement inférieur à 3, le diagnostic est écarté. Pour un score égal à 3, le diagnostic de LLC est

possible et sera confirmé par la mise en parallèle des données cytogénétiques et de l'état clinique du patient (9,24).

Il est possible de retrouver des patients présentant une ou plusieurs adénopathies avec un taux de LB élevé mais inférieur à 5 G/L. Dans ce cas, on parle de lymphome lymphocytaire. La prise en charge reste inchangée par rapport à la LLC. En cas d'absence d'adénopathie, on parle de lymphocytose B monoclonale (12,14,15,25,33).

1.1.2.2.4.3 Facteurs pronostiques

Une fois le diagnostic posé, il est essentiel de réaliser un test de stratification des patients afin de déterminer la pertinence de l'instauration d'un traitement. Deux classifications sont actuellement utilisées, Rai et Binet. Pour chacun de ces deux systèmes, les patients sont répartis en trois groupes pronostiques (12,14,15,23,25). En France, la classification de Binet est privilégiée (34). Elle est basée sur le nombre d'aires ganglionnaires hypertrophiques palpables de diamètre supérieur à 1 cm, sur la présence ou non d'une anémie et/ou d'une thrombopénie. Les aires ganglionnaires incluses dans la classification regroupent :

- Tête et cou ainsi que l'anneau amygdalien de Waldeyer
- Axillaire
- Aine et fémorale superficielle
- Rate palpable
- Foie palpable (12,14,15,23,25).

Les patients avec un stade A ne nécessitent pas de traitement. Une surveillance est donc mise en place avec le médecin généraliste sous forme de consultation trimestrielle ou biannuelle. L'instauration d'un traitement est réalisable pour des patients avec un stade B en cas de présence de maladie évolutive, symptomatique ou dont le temps de dédoublement est inférieur à 6 mois (12,14,15,23–25).

Stades selon Rai	Stades selon Rai modifiés	
0	Bas risque	Lymphocytose (sang ou moelle) seule
1	Risque intermédiaire	Lymphocytose et adénopathie
2		Lymphocytose et splénomégalie et/ou hépatomégalie
3	Haut risque	Lymphocytose et anémie (hémoglobine < 110 g/l)
4		Lymphocytose et thrombopénie (plaquettes < 100 G/l)
Stades selon Binet		
A	Bas risque	Adénopathies (< 3 aires ganglionnaires)
B	Risque intermédiaire	Adénopathies (≥ 3 aires ganglionnaires)
C	Haut risque	Hémoglobine < 100 g/l ou plaquettes < 100 G/l

Figure 3 : Stade de Rai et Binet (36)

Ces deux classifications occupent une place de choix dans le domaine clinique en raison de leur grande fiabilité et facilité d'usage. Les récentes avancées sur la prise en charge thérapeutique ont permis de déterminer de nouveaux systèmes de classification encore plus précis (10,12). En effet, les nouveaux processus de stratification des patients prennent en compte, en plus des données cliniques et biologiques, des données génétiques. Le score pronostique le plus pertinent est le CLL-IPI (International Prognostic Index for Chronic Lymphocytic Leukemia) qui utilise cinq facteurs pronostiques indépendants : la délétion ou mutation TP53, le statut mutationnel Ig_{VH}, le taux de bêta-2-microglobuline sérique, le stade clinique et l'âge du patient (12,14,24).

TP53 est une protéine possédant un rôle majeur dans l'arrêt du cycle cellulaire, l'apoptose et la réparation de l'ADN. La présence d'une anomalie au niveau de ce gène est un facteur de mauvais pronostic ainsi qu'une moins bonne réponse aux chimiothérapies (12,14,15,25).

Les mutations du gène codant les parties variables des chaînes lourdes sont un facteur tout aussi essentiel dans la détermination du pronostic de la pathologie et dans sa prise en charge. En effet, la présence de mutations Ig_{VH} représente un facteur protecteur sur la survie globale ainsi qu'un recours plus tardif à la chimiothérapie (12,14,25).

Ces dernières années, d'autres facteurs sont à l'analyse afin de prédire avec davantage de précision le pronostic de la maladie. La délétion 11q22-q23 est une anomalie génétique fréquemment retrouvée dans la LLC. Le gène en question code pour ATM (ataxia telangiectasia mutated). Cette sérine thréonine kinase est nécessaire pour le contrôle du cycle cellulaire, la réponse au dommage de l'ADN ainsi que dans la stabilité du génome.

La mutation du gène ATM est responsable d'adénopathie importante et elle est synonyme d'une évolutivité particulièrement défavorable, surtout si celle-ci est biallélique (12,14,15,25).

L'analyse cytogénétique du caryotype des patients atteints de LLC revêt une importance capitale. Un caryotype complexe est défini par la présence d'au moins trois anomalies numériques ou structurales dans au moins deux métaphases du même clone. De récentes études suggèrent que le caryotype complexe est associé à une survie globale plus courte et à un pronostic défavorable en cas de trisomie 12 ou de translocation 14q32 (35).

1.1.2.2.5 Prise en charge thérapeutique

L'initiation thérapeutique va dépendre de critères définis en 2008 par l'International Workshop CLL. Ce groupe de chercheurs internationaux préconise la mise en place d'un traitement en cas de :

- Signes généraux B ou d'asthénie intense permanente
- Stade C de Binet
- Dédoublé de la lymphocytose en moins de 2 mois avec un syndrome ganglionnaire
- Syndrome tumoral profond compressif ou menaçant
- Splénomégalie supérieure à 6 cm de débord.

Un temps de dédoublement rapide de la lymphocytose (6 mois), à partir de 30 000 lymphocytes circulant par litre, n'est pas un critère d'initiation thérapeutique, mais reste fortement incitatif (12,14,25,33,36).

En cas d'absence de critère de traitement, l'approche Watch and Wait est adoptée. Celle-ci consiste en une surveillance trimestrielle ou biannuelle du malade pour détecter l'apparition de facteurs favorisant l'instauration d'une thérapie. En cas d'hypogamaglobulinémie chez des patients traités, une prophylaxie antivirale et anti-pneumocystose est systématiquement mise en place. En cas d'apparition chez des patients non traités, une surveillance renforcée est instaurée (37).

1.1.2.2.5.1 Ibrutinib

Autorisé depuis 2014, l'ibrutinib a révolutionné la prise en charge de la LLC. C'est le premier inhibiteur de BTK (iBTK) disponible pour le traitement de la LLC naïve ou en rechute. Initialement indiqué dans le traitement de la LLC et dans le lymphome à cellule du manteau (LCM), son autorisation de mise sur le marché (AMM) a profité d'une extension permettant son usage en monothérapie afin de traiter la MW (38). Il est maintenant considéré comme le traitement de première intention chez les patients sans anomalie de TP53 et éligibles physiquement ou non au protocole Fludarabine-Cyclophosphamide-Rituximab (FCR), qu'il soit seul ou en association avec le rituximab dans la LLC. En cas de mutation TP53, l'ibrutinib est indiqué comme traitement de première intention (39).

a. Mécanisme d'action

L'ibrutinib est un iBTK de première génération se fixant de façon irréversible et covalente. Cette liaison est réalisée au niveau du résidu cystéine (Cys-481) situé au sein du site actif de la BTK. Empêchant la fixation de l'adénosine triphosphate (ATP), l'ibrutinib inhibe son activation. Les données d'évaluation de l'ibrutinib ont identifié des effets dits off-target sur neuf kinases présentant également une cystéine dans leur site actif (40). La BTK est une kinase de la famille TEC qui, comme précisé précédemment, joue un rôle fondamental dans l'activation du BCR. Inhibée, elle empêche l'activation de NF- κ B et par conséquent l'activation de la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR (40,41). Ainsi inactivée, l'ibrutinib permet une diminution du taux moyen de prolifération des cellules. L'inhibition de la BTK permet également une action sur le micro-environnement tumoral en diminuant la formation des chimiokines et de leurs récepteurs (40).

Lors de l'instauration thérapeutique, une hyperlymphocytose est observable avec l'ibrutinib (38). Cette lymphocytose est transitoire et son degré est soumis à une grande variabilité inter-individuelle. Elle semblerait être associée à une survie sans progression similaire voire même supérieure à celle des patients sans hyperlymphocytose. Les données à ce sujet sont contradictoires (40).

b. Efficacité clinique

L'analyse des données fournies par l'étude RESONATE a permis de montrer l'intérêt de l'ibrutinib dans la prise en charge des patients atteints de LLC/SLL réfractaire ou en rechute. Cet essai randomisé comportait 391 patients inclus dans 2 groupes de traitement avec 195 patients dans le bras Ibrutinib et 196 dans le bras ofatumumab. Chaque bras

incluait un nombre équivalent de patients avec del17p, mutation TP53, del11q et de statut IGVH non muté. L'ibrutinib était administré de façon quotidienne à une dose de 420mg jusqu'à progression de la pathologie ou toxicité inacceptable. L'ofatumumab était administré en intraveineuse sur une période maximale de 24 semaines avec une dose initiale de 300mg la première semaine, suivie d'une dose de 2000mg par semaine pendant 7 semaines, puis une dose de 2000mg par mois pendant 4 mois. Avec une médiane de suivi de 74 mois, la survie sans progression des patients du bras ibrutinib était significativement supérieure à celle du bras ofatumumab, respectivement 44,1 mois contre 8,1 mois. La médiane de survie globale 6 ans après l'essai était de 67,7 mois pour l'ibrutinib contre 65,1 mois pour l'ofatumumab. Le bénéfice de l'ibrutinib se maintient même en cas d'anomalies génétiques engendrant un pronostic défavorable (42).

L'essai randomisé de phase III RESONATE-2 comparait l'efficacité de l'ibrutinib à celle du chlorambucil, réalisé sur un maximum de 12 cycles. Les patients inclus étaient naïfs de tout traitement, âgés de plus de 65 ans, et ne présentaient pas de del17p. Au total, 269 patients ont été randomisés à l'inclusion. Afin de rendre compte de l'efficacité de l'ibrutinib sur les patients avec del17p et/ou mutation TP53, des patients ont été inclus sur l'étude de suivi au long court. Après une période de suivi de 7 ans, les patients traités par ibrutinib présentaient une survie sans progression et une survie globale à 5 ans significativement supérieures au bras chlorambucil, respectivement de 61 % contre 9 % et de 83 % contre 69 % (43). Ces résultats probants ont permis de montrer son intérêt dans la prise en charge des patients naïfs ou en rechute, avec ou sans del17p ou mutation TP53 (25,44).

Comme vu précédemment, l'ibrutinib est également indiqué en association avec le rituximab pour les patients éligibles à la prise de cet anti-CD20. Une étude randomisée de phase II s'est intéressée à l'efficacité de l'ibrutinib seul versus l'association rituximab-ibrutinib chez 208 patients atteints de LLC, non préalablement traités avec del17p ou mutation TP53, et chez des patients réfractaires ou en rechute. L'ibrutinib a été administré en dose quotidienne de 420mg jusqu'à progression, décès ou toxicité inacceptable. Le rituximab a été administré en intraveineuse à la dose de 375mg/m² par cycle de 28 jours durant six cycles. Après une médiane de suivi de 36 mois, la survie sans progression était de 86 % pour les patients sous ibrutinib en monothérapie contre 86,9 % pour l'association avec le rituximab. Le taux de réponse était similaire pour les deux groupes. Cependant, le temps de normalisation de la lymphocytose ainsi que le temps de rémission étaient plus

courts pour les patients sous bithérapie. De plus, les patients sous rituximab ont présenté un taux de maladie résiduelle inférieur à celui des patients sous monothérapie (45).

Les protocoles de prise en charge en Occitanie préconisent une prise en charge immuno-chimiothérapeutique chez les patients sans mutation TP53 ou délétion 17p (34). Cependant, de récentes études ont évalué l'intérêt de l'association rituximab-ibrutinib par rapport à un protocole de chimiothérapie classique FCR. L'analyse de ces résultats a permis de montrer que l'association rituximab-ibrutinib est synonyme d'une survie sans progression à 33,6 mois significativement supérieure au FCR, avec des taux de 89,4 % contre 72,9 %. La survie globale est également en faveur de la bithérapie (98,9 % vs 91,5 %). En plus de ces résultats positifs, le taux de complications infectieuses de grade ≥ 3 était moins élevé pour les patients sous rituximab-ibrutinib que pour ceux sous chimiothérapie (10,5 % vs 20,3 %) (46).

c. Profil des effets indésirables

Le profil de sécurité de l'ibrutinib a été déterminé grâce à l'analyse des études cliniques de phases II et III. Les effets indésirables (EI) les plus fréquents (> 20 %) sont les diarrhées, les douleurs musculo-squelettiques, les infections respiratoires supérieures, les ecchymoses, les rashes cutanés et les nausées. Les EI de grade 3/4 de la classification CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) les plus fréquents (≥ 5 %) sont l'anémie, la neutropénie et la thrombopénie (38). Cependant, les EI les plus préoccupants sont l'hypertension artérielle, la fibrillation atriale et les hémorragies (40).

L'ibrutinib présente de nombreux effets off-target qui contribuent à son profil de toxicité spécifique. Les rashes cutanés et les diarrhées seraient liés à l'inhibition de EGFR (Epithelial Growth Factor Receptor) et ont tendance à se résoudre naturellement avec le temps (47).

Durant l'étude RESONATE et après 6 ans de suivi, les EI de grade ≥ 4 d'origine hématologique les plus fréquemment retrouvés étaient les neutropénies (25 %), les thrombocytopénies (10 %) et les anémies (9 %). Les EI non hématologiques couramment rapportés regroupaient les pneumonies (21 %), l'hypertension artérielle (HTA) (9 %), les infections du tractus urinaire (7 %), les diarrhées (7 %) et la fibrillation atriale (FA) (6 %). Sur l'ensemble des patients, 10 % ont subi une hémorragie majeure. La prévalence des EI de grade ≥ 3 était maximale la première année et a diminué pour se stabiliser aux alentours de 32 % après 6 ans de traitement. Cette diminution n'est pas applicable à

l'ensemble des EI liés à la molécule. En effet, l'incidence de l'HTA tend à augmenter au fil des années (42).

L'essai RESONATE-2 après 8 ans de suivi tend aux mêmes résultats. Les EI de tous grades les plus fréquents sous ibrutinib étaient les diarrhées (50 %), la toux (37 %) et la fatigue (37 %). La prévalence de l'HTA de grade ≤ 3 au fil des années était de 25 %, 23 % et 25 % pour les années 5-6, 6-7 et 7-8. Les patients ont également présenté une diminution au fil des années de la prévalence de FA. De plus, aucune hémorragie majeure n'a été rapportée entre les années de suivi 5 et 7. Seules les années 7-8 ont été marquées par la présence d'hémorragies de grade 3 (7 %) et 4 (< 1 %). Après 8 ans de suivi, les atteintes cardiaques mortelles ont touché 3 % des patients (43).

Selon une synthèse traitant de la cardiotoxicité induite par l'ibrutinib, le risque de FA est de 14 % pour les patients sous ibrutinib contre 3 % pour ceux sous chimiothérapie. L'apparition de FA est prédominante durant les 4 premiers mois de traitement. Les mécanismes responsables de cette cardiotoxicité sont encore mal connus. L'une des théories avancée est que la toxicité cardiaque pourrait résulter d'effets off target par ciblage d'autres tyrosines kinases. En effet, l'ibrutinib possède une action inhibitrice sur au moins 19 kinases identifiées comme EGFR, TEC, BLK, Bmx, CSK, FGR, JAK3. Le développement de la FA pourrait également être lié à l'inhibition de la voie PI3K/AKT, dont l'activation joue un rôle fondamental dans la régulation du rythme sinusal (48).

La BTK est impliquée dans la formation de thrombus. Les mécanismes responsables de son activation sont dépendants de l'interaction entre la botrocétine, le facteur de Willebrand et le récepteur à la glycoprotéine Ib. En cas de suppression ou d'inhibition de la BTK, l'activation plaquettaire est réduite et par conséquent, la capacité des plaquettes à former des thrombus est également diminuée (49). Ainsi, l'ibrutinib, par un effet on-target, est responsable d'hémorragies par inhibition complète de la BTK.

L'association rituximab-ibrutinib semble également être corrélée à un risque accru de développer une HTA (31,7 % vs 30,8 %), une neutropénie (13,5 % vs 9,6 %) et une thrombopénie (6,7 % vs 4,8 %) de grade ≥ 3 (45).

1.1.2.2.5.2 Vénétoclax

Le vénétoclax est un puissant inhibiteur de BCL2 (B-cell lymphoma 2), une protéine anti-apoptotique surexprimée par les cellules leucémiques. Autorisé depuis 2016, il est indiqué en monothérapie dans la LLC :

- En présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes inéligibles ou en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B
ou
- En absence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B.

Le vénétoclax est également indiqué en association avec l'obinutuzumab pour les patients atteints de LLC naïfs ou avec le rituximab chez des patients précédemment traités (50).

a. Mécanisme d'action

Ce médicament se lie au niveau du sillon BH3 de BCL2 (50). BCL2 est une protéine pro-survie régulièrement surexprimée dans de nombreux cancers. Les schémas impliquant cet effet dépendent de BAX (BCL2 associated X) et de BAK (BCL2 antagonist killer 1). Ces deux protéines pro-apoptotiques présentent une homologie structurale avec BCL2 et plus particulièrement avec leurs domaines hydrophobes BH3 (51). En cas de surexpression de BCL2, BAD (BCL2 Associated Agonist Of Cell Death) est séquestrée par cette même protéine. Le mécanisme d'action pro-apoptotique du vénétoclax proviendrait de la similarité qu'il présente avec ce petit peptide BAD au niveau mitochondrial. BAD possède une petite structure BH3 qui permet l'interaction avec les protéines de la famille BCL2 qui le séquestrent dans les cellules cancéreuses. L'administration de vénétoclax déplace la protéine BAD, qui va ensuite activer avec BAK et BAX, entraînant ainsi la perméabilisation de la membrane mitochondriale externe et favorisant le relargage de cytochromes. Ce relargage cytosolique active les caspases qui induisent l'apoptose (52,53).

Potential Mechanism of Action of ABT-199

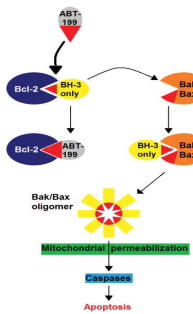


Figure 4 : Mécanisme d'action potentiel du vénétoclax (ABT-199)

Konopleva M, Contractor R, Tsao T, et al. Mechanisms of apoptosis sensitivity and resistance to the BH3 mimetic ABT-737 in acute myeloid leukemia. Cancer Cell. 2006;10:375–88.

b. Efficacité clinique

L'essai randomisé de phase III CLL-14 a comparé l'efficacité de l'association vénétoclax-obinutuzumab versus chlorambucil-obinutuzumab sur des patients non préalablement traités. Cet essai multicentrique a été réalisé sur 436 patients dont certains ont présenté des altérations génétiques à haut risque. L'ensemble des patients a été traité durant au moins 24 mois. Dans chacun des groupes, l'obinutuzumab a été administré en intraveineuse durant 6 cycles, le premier débutant à 100mg au jour 1, 900mg au jour 2 puis 1000mg aux jours 8 et 15. Les autres cycles consistaient en une simple administration au jour 1 de 1000mg. Le vénétoclax a été initié à partir du jour 22 du cycle avec une augmentation de dose sur 5 semaines : 20mg, 50mg, 200mg et finalement 400mg jusqu'à aboutissement des 12 cycles (54).

Après une médiane de suivi de 39,6 mois, les patients sous régime vénétoclax-obinutuzumab ont présenté une survie sans progression significativement supérieure à celle des patients sous chlorambucil-obinutuzumab. La survie sans progression à 3 ans dans le bras vénétoclax-obinutuzumab était de 81,9 % contre 49,5 %. L'effet indésirable de grade ≥ 3 le plus fréquemment retrouvé dans les deux groupes était la neutropénie avec une incidence supérieure dans le bras vénétoclax (53 % vs 48 %). Suite à ces résultats probants, l'European Medical Agency (EMA) a approuvé l'utilisation de cette combinaison en première ligne de traitement chez des patients naïfs (54).

c. Profil des effets indésirables

D'après les données obtenues par l'étude de phase III évaluant l'efficacité de l'association obinutuzumab-vénétoclax vs obinutuzumab-chlorambucil sur 436 patients, 5 patients ont été victimes d'EI fatals de grade 5 durant le traitement dont 4 liés à une infection ou infestation. L'EI de grade ≥ 3 le plus fréquent est la neutropénie (52,8 % des EI de grade 3 ou 4) . Le syndrome de lyse tumorale a été observé chez 3 patients du groupe vénétoclax-obinutuzumab (55).

Le syndrome de lyse tumorale inclut des événements d'issue fatale qui impliquent la mise en place d'une dialyse chez le patient. Afin de limiter l'apparition de cet EI, l'instauration du traitement à la dose maximale tolérée se fait par une augmentation progressive des doses (50).

Le profil de sécurité du médicament a été partiellement déterminé grâce aux données de l'essai CLL-14 qui a révélé que les effets indésirables (tous grades confondus) les plus fréquents (>20%), pour l'association vénétoclax et anti-CD20 étaient la neutropénie, les diarrhées et les infections des voies respiratoires supérieures. Les résultats des études menées en monothérapie montrent un profil de sécurité similaire, avec une fréquence importante de neutropénie, diarrhées, nausées, anémie, fatigue et infection des voies respiratoires supérieures (54).

L'absence d'EI cardiovasculaires induits par le vénétoclax justifie sa place dans la stratégie thérapeutique. En effet, ce BCL2 est indiqué pour les patients non éligibles à l'ibrutinib en raison d'une atteinte cardiaque importante préexistante (34).

1.1.2.2.5.3 Les anti-CD20

Cette classe thérapeutique regroupe des anticorps monoclonaux dirigés contre le cluster de différenciation numéro 20, spécifique des lymphocytes B. Les molécules de cette même classe sont nombreuses, mais celles indiquées dans la LLC sont le rituximab et obinutuzumab. En 1997, la Food and Drug Administration (FDA) a approuvé l'utilisation du premier anti-CD20, le rituximab, pour le traitement des lymphomes non hodgkiniens. Après une vingtaine d'années d'utilisation clinique, des mécanismes de résistance ont été mis en évidence. Pour contrer cette résistance au rituximab, un anti-CD20 de deuxième génération a été développé, l'obinutuzumab. Ces deux molécules ne sont jamais utilisées

en monothérapie mais toujours en adjonction d'un traitement chimiothérapeutique ou d'une thérapie ciblée (56).

1.1.2.2.5.4 Acalabrutinib

Autorisé depuis le 5 novembre 2020, l'acalabrutinib est indiqué seul ou en association à l'obinutuzumab dans le traitement de la LLC. Il concerne aussi bien les patients naïfs que ceux préalablement traités. C'est un iBTK de deuxième génération administré à une dose quotidienne de 200mg en deux prises à douze heures d'intervalle. Le traitement est poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou survenue de toxicité inacceptable (57). La French Innovative Leukemia Organization préconise son utilisation en première ligne pour le traitement de patients éligibles à une chimiothérapie indépendamment du statut mutationnel TP53 des patients (39).

a. Mécanisme d'action

L'acalabrutinib et son métabolite sont des inhibiteurs sélectifs irréversibles de la BTK et donc du BCR. Son mécanisme d'action est similaire à l'ibrutinib (57).

b. Efficacité clinique

L'essai de phase III ELEVAT-TN a étudié l'acalabrutinib avec ou sans obinutuzumab en comparaison à l'association chlorambucil-obinutuzumab chez des patients atteints de LLC et non préalablement traités. Au total, 535 patients ont été randomisés et inclus comme suit : 179 dans le bras acalabrutinib-obinutuzumab, 170 dans le bras acalabrutinib en monothérapie et 177 dans le bras chlorambucil-obinutuzumab. La survie sans progression à 24 mois était de 93 % pour le bras acalabrutinib-obinutuzumab, de 87 % pour le bras acalabrutinib, et de 47 % pour le bras sous chimio-immunothérapie. De plus, la médiane de survie sans progression était significativement supérieure chez les patients traités par acalabrutinib seul ou en association, comparativement aux patients traités sous chimio-immunothérapie. Le taux de réponse globale était également significativement supérieur avec la bithérapie en comparaison aux patients sous chlorambucil-obinutuzumab, respectivement de 94 % et 79 %. L'acalabrutinib en monothérapie a montré des taux de réponse globale de 86 %. Ces données ont permis de démontrer l'intérêt de l'acalabrutinib seul ou en association avec l'obinutuzumab dans la prise en charge des patients naïfs de traitement pour la LLC avec ou sans facteur génétique défavorable (58).

c. Profil des effets indésirables

La sélectivité supérieure de l'acalabrutinib par rapport à l'ibrutinib a été démontrée in vitro. Les données de l'essai ELEVATE-RR obtenues après une médiane de suivi de 40,9 mois ont permis d'étudier le profil de sécurité de ce médicament en comparaison à l'ibrutinib chez des patients préalablement traités. Ces analyses de sécurité ont été réalisées chez 529 patients avec ou sans facteurs génétiques défavorables. Pour le bras sous ibrutinib, les EI de tous grades les plus fréquents étaient les diarrhées, les arthralgies, les infections du tractus urinaire, les spasmes musculaires et les dyspepsies. Les données obtenues pour l'acalabrutinib diffèrent légèrement de celles de l'ibrutinib, en raison d'une fréquence plus élevée de céphalées et de toux. La FA et les saignements tous grades confondus étaient plus fréquents avec l'ibrutinib. Cependant, l'incidence des troubles cardiaques et des infections était similaire pour les deux groupes. L'ensemble des données obtenues confirme la spécificité accrue de l'acalabrutinib se traduisant cliniquement par une réduction de l'incidence de FA, d'HTA et d'hémorragies comparativement à l'ibrutinib. De plus, le nombre de patients exposés de façon discontinue au traitement était significativement inférieur dans le groupe sous acalabrutinib (59).

1.1.2.2.5.5 Idélalisib

L'idélalisib est un inhibiteur de la phosphatidylinositol 3-kinase p110 δ (PI3K). Il est indiqué en association au rituximab pour le traitement des patients atteints de LLC avec mutation TP53 ou délétion 17p en cas d'inéligibilité aux autres thérapeutiques. Cette association est également indiquée chez les patients préalablement traités (60). Plus précisément, un traitement par inhibiteur de PI3K (iPI3K) est envisageable en cas d'intolérance aux iBTK ou iBCL2 mais aussi en cas de progression sous iBCL2. L'idélalisib peut être envisagé pour les patients réfractaires aux thérapies ciblées (39). Comme de nombreux agents ciblant le BCR, l'idélalisib provoque après l'initiation thérapeutique une lymphocytose transitoire et spontanément réversible (61).

a. Mécanisme d'action

Les PI3K sont des enzymes catalysant la réaction de phosphorylation d'un groupement hydroxyle en position 3 sur un noyau inositol. La déplétion du gène codant pour cette enzyme amène une diminution du nombre de cellules B au sein de la moelle hématopoïétique, de la zone marginale et pleurale. En cas de délétion de l'isoforme

p110 δ , un blocage quasi-complet du développement des lymphocytes B a lieu. Dans la LLC, l'activité de la PI3K est abondante, conséquence de la sur-activation du BCR (62). Son activation par le BCR permet le déclenchement des voies de signalisation AKT/m-TOR jouant un rôle clé dans la régulation de la prolifération, l'apoptose, la mobilité et la rétention des cellules malignes B dans les tissus lymphoïdes et la moelle (63).

L'idélalisib est un inhibiteur compétitif hautement sélectif de l'ATP qui se fixe au niveau du site catalytique de l'enzyme. L'administration du médicament engendre un blocage complet de la voie de signalisation PI3K/AKT, inhibant ainsi la prolifération cellulaire, ce qui induit l'apoptose (63). Les données précliniques ont montré que l'idélalisib présente une cytotoxicité sélective aux cellules LLC. Cette molécule n'a pas d'effet cytotoxique sur les lymphocytes NK et T. Cependant, l'idélalisib induit une diminution de la capacité de production cellulaire des cytokines IL-6, 4, 10 et de l'interféron (64).

b. Efficacité clinique

L'efficacité de l'association idélalisib-rituximab a été appréhendée lors de la réalisation d'un essai de phase III multicentrique, randomisé en double aveugle et en comparaison avec un régime placebo-rituximab. Les 224 patients inclus dans l'étude étaient tous en rechute ou réfractaires aux précédents traitements. Le rituximab a été administré à une dose de 375 mg/m² suivie d'une dose de 500mg/m² toutes les deux semaines pour 4 doses puis toutes les 4 semaines pour 3 doses. L'idélalisib a été administré par voie orale en deux prises de 150mg. En cas de progression sous idélalisib, les doses ont été augmentées à 300mg en deux prises. Après 24 semaines de traitement, la survie sans progression était de 93 % pour le groupe sous idélalisib contre 46 % pour le groupe contrôle. La survie globale était également largement supérieure pour les patients recevant l'idélalisib (92 % vs 80 % à 12 mois). Le taux de réponse globale de ces mêmes patients était de 81 % (61).

L'association idélalisib-bendamustine-rituximab a été étudiée sur 416 patients lors d'une étude de phase III chez des patients réfractaires ou en rechute en comparaison à un régime rituximab-bendamustine. Les résultats ont mis en évidence une amélioration plus rapide de l'état général corrélée à une diminution des symptômes plus rapide pour le groupe idélalisib-rituximab-bendamustine comparativement au bras rituximab-bendamustine (65).

c. Profil des effets indésirables

L'essai de phase II évaluant l'efficacité de l'idélalisib chez des patients réfractaires au rituximab ou aux chimiothérapies atteints de lymphomes non hodgkiniens a permis de déterminer le profil de sécurité de ce médicament. Les effets indésirables tous grades confondus les plus fréquents étaient diarrhées, neutropénies et une élévation des transaminases. Sur les 125 patients de cette étude, 25 ont dû interrompre le traitement et l'idélalisib a été diminué dans 42 cas (65). Les données de sécurité de l'idélalisib concernant la LLC ont été obtenues grâce à l'essai de phase III comparant l'efficacité de ce médicament associé au rituximab à celle du rituximab combiné à un placebo. Les EI les plus fréquents étaient communs aux deux groupes et regroupaient fatigue, toux, nausée, dyspnée. Dans le bras idélalisib, les EI de grade ≥ 3 les plus fréquents étaient la diarrhée et le rash cutané. Au niveau des anomalies sanguines, l'anémie, la neutropénie ainsi que la thrombocytopénie étaient les EI les plus courants dans les deux groupes. L'élévation des transaminases hépatiques était significativement plus fréquente dans le bras des patients traités par idélalisib (61).

1.1.2.2.5.6 Arbre décisionnel

a. Première ligne

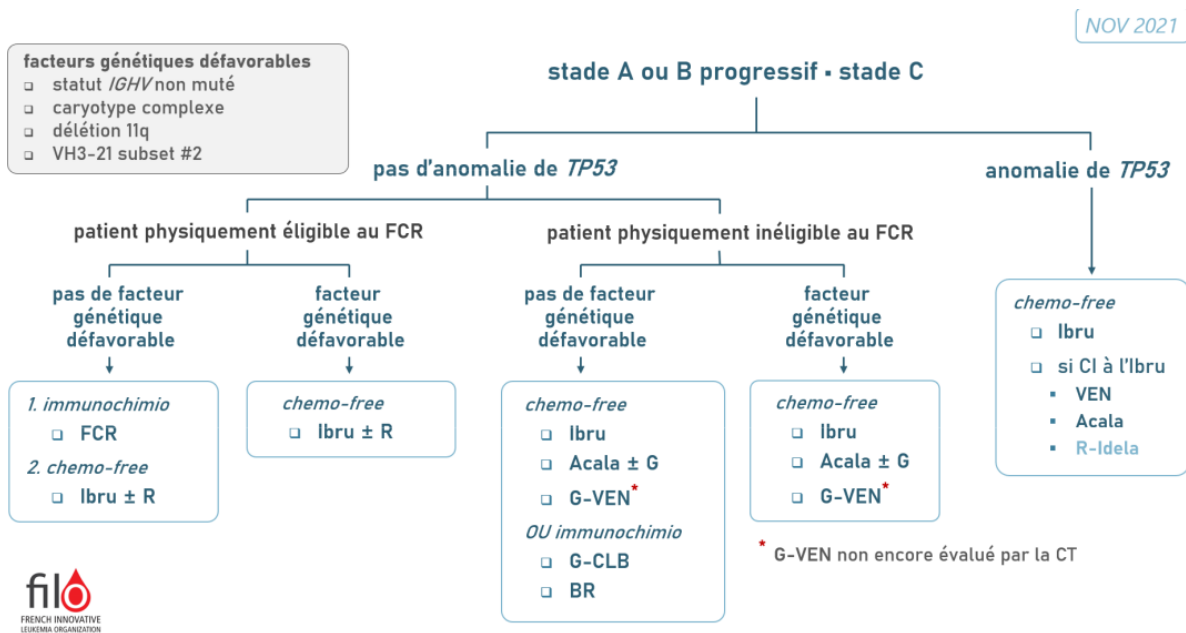


Figure 5: Leucémie lymphoïde chronique : algorithme de traitement de première intention 2021 - R-lbru : rituximab-ibrutinib, Acala : acalabrutinib, Ven : vénétoclax, Idela : Idélalisib, G-CLB : obinutuzumab+chlorambucil, FCR : fludarabine+cyclophosphamide+rituximab

Comme cité précédemment, l'ibrutinib est la thérapeutique de première intention dans la prise en charge de la LLC non préalablement traitée et indépendamment du statut mutationnel. Cependant, la détermination des facteurs génétiques défavorables est essentielle dans la prise en charge thérapeutique, en particulier le statut IgVH et TP53. En effet, chez les patients avec une LLC-nm, les iBTK associés à un anti-CD20 sont à préconiser car plus efficaces en termes de survie sans progression. Par ailleurs, la LLC-m, n'a pas montré de réponse plus avantageuse concernant la survie sans progression pour un protocole rituximab-ibrutinib comparativement à la chimio-immunothérapie. Ainsi, un régime FCR est privilégié si le patient est éligible (39).

Pour les patients ne présentant pas la mutation TP53, la détermination de l'éligibilité au FCR est essentielle pour la prise en charge. Les critères d'éligibilité regroupent les comorbidités évaluées par l'échelle Cumulative Illness Rating Scale (CIRS <6), le débit de filtration glomérulaire (40 à 70 ml/min) et l'âge. Cependant, le choix est laissé à l'appréciation du praticien qui décidera ou non de cette éligibilité (39).

b. Rechute

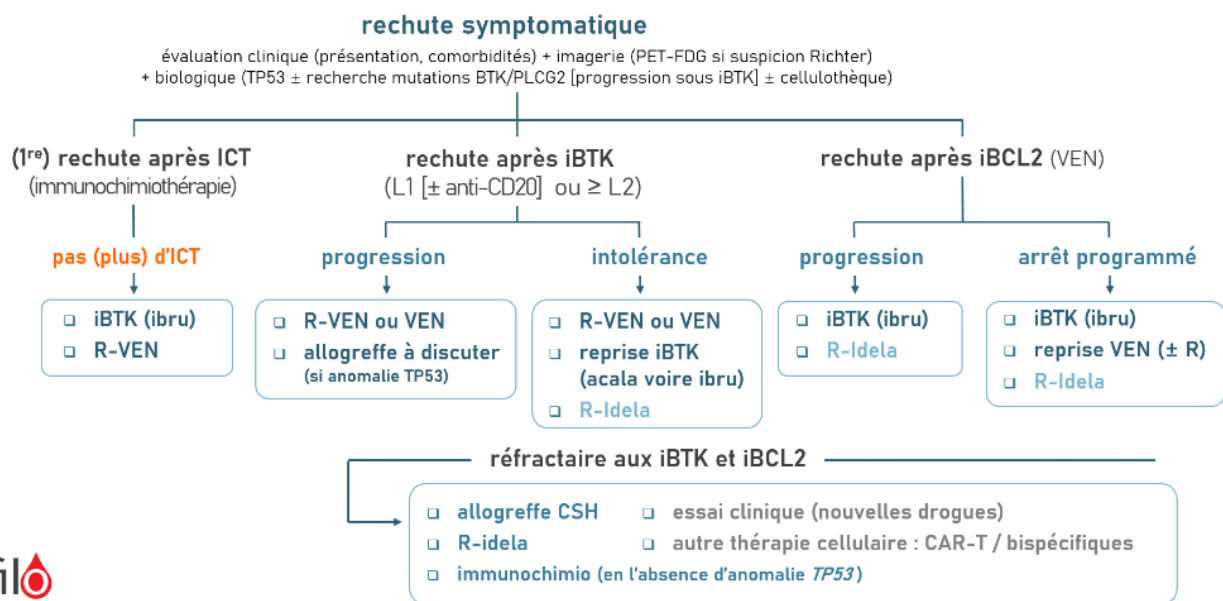


Figure 6 : Leucémie lymphoïde chronique : Algorithme de traitement des rechutes 2021 - R-Ibru : rituximab-ibrutinib, Acala : acalabrutinib, Ven : vénétoclax, Idela : Idélalisib

La prise en charge des patients en rechute ou réfractaires dépend principalement du traitement préalablement réalisé. Cependant, une première rechute après un traitement immuno-chimiothérapeutique présente une spécificité : la poursuite d'un traitement

immuno-chimiothérapeutique est proscrite et le clinicien s'oriente davantage vers une prise de thérapie ciblée, iBTK ou rituximab-vénétoclax (39).

En dehors de ce cas particulier et pour les patients sous thérapies ciblées, les lignes suivantes sont généralement similaires, excepté pour la rechute après iBTK. Une progression sous iBTK peut inclure une procédure d'allogreffe en cas de mutation TP53, après arrêt de la thérapeutique et intensification thérapeutique par BEAM. L'allogreffe est également envisageable pour les patients réfractaires aux iBTK et aux iBCL2. Pour ces patients, le praticien peut également envisager un traitement par iPI3K, immuno-chimiothérapie (si absence de délétion TP53) ou CAR-T cell (Chimeric Antigenic Receptor – T) (39).

II. Qualité de vie des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique

1.1.1 Le concept de qualité de vie

Définir la qualité de vie est une tâche complexe. En effet, il n'existe pas de définition uniforme malgré le travail fourni par l'OMS. D'après un rapport publié en 2013 par le WHOQOL (World Health Organization for Quality Of Life), la qualité de vie est une perception individuelle qui doit s'appréhender dans le contexte culturel et le système de valeurs de chaque patient, en tenant compte de ses objectifs, attentes, standards et préoccupations. Ainsi, ce large concept intègre de façon complexe la santé physique et mentale, le niveau d'indépendance économique, les relations sociales et croyances individuelles mais également l'environnement personnel (66). La définition de l'OMS met ainsi en évidence l'importance de la qualité de vie dans un contexte de bien-être général n'incluant pas uniquement des mesures clinico-biologiques (67).

La qualité de vie est un concept primordial, au centre de toute intervention médicale. Contrairement au concept de pathologie organique, la détérioration de la qualité de vie peut se déterminer uniquement par l'intervention subjective du patient. Lui seul est à même de la définir, occupant ainsi un rôle fondamental dans la prise en charge thérapeutique. S'intéresser à l'évolution de la qualité de vie relève donc d'une démarche de remise en question des anciens principes de la médecine paternaliste (67).

Dans le cadre des pathologies malignes, plus exactement des cancers, la qualité de vie est au centre de la prise en charge. De façon générale, les patients présentent, au moment de l'instauration du traitement, une qualité de vie sévèrement dégradée (67–69). L'objectif du traitement est double. D'un côté, il faut favoriser la rémission complète voire la guérison si possible. De l'autre, il faut favoriser la restauration de la qualité de vie (QdV) même si la rémission est impossible. La QdV est ainsi la pierre angulaire de la prise en charge en soins palliatifs. Par définition, l'objectif est d'améliorer la QdV face aux conséquences d'une maladie potentiellement mortelle par la prévention et le soulagement d'une souffrance identifiée (70).

En plus de son intérêt dans l'accompagnement du patient en fin de vie, sa place dans l'évaluation du pronostic des patients est actuellement discutée. L'association entre QdV

et les facteurs pronostiques est régulièrement étudiée, comme en témoigne l'essai réalisé sur des femmes atteintes de cancers du sein métastatiques. Dans cette étude, les auteurs ont voulu déterminer le lien entre la QdV, la réponse au traitement ou la survie sans progression. La réponse au traitement et la QdV ont montré une association significative prouvant ainsi son intérêt comme facteur pronostique (71). Toujours dans le cadre du cancer du sein, une étude réalisée entre 2002 et 2004 a identifié une association entre amélioration de la qualité de vie à 6 mois après diagnostic et diminution des risques de mortalité ou de récurrence (72). Les conclusions ont conduit à une étude évaluant l'intérêt de l'utilisation concomitante des données sociodémographiques, cliniques et de qualité de vie. Les résultats soulignent une amélioration du score pronostique global de survie de 6 % par rapport aux seules données sociodémographiques et cliniques (73).

1.1.2 La qualité de vie des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique

De façon générale, les cancers hématologiques affectent négativement la qualité de vie globale des patients. Avant le traitement, l'anémie est un facteur favorisant une dégradation de la qualité de vie. Cette altération est multifactorielle. En effet, nous retrouvons des répercussions sur l'état général physique et psychologique, se traduisant par des douleurs, des troubles du sommeil, une asthénie, un manque d'énergie vitale, des troubles digestifs et des dyspnées. D'un point de vue socio-économique, les résultats sont également négativement corrélés à une détérioration de la QdV. Cependant, le cancer semble améliorer les liens sociaux et familiaux par un soutien et une disponibilité accrues de l'entourage aidant (69).

Le diagnostic d'une leucémie lymphoïde chronique est un moment particulier pour le patient. Synonyme d'incertitude, d'anxiété, parfois de dépression, cette période est cruciale pour le patient et l'équipe médicale. La détermination précoce d'un score de qualité de vie initiale permet d'appréhender avec davantage de justesse l'évolution de la maladie dans son ensemble (74).

1.1.2.1 Différence liée au genre

Au cours d'une étude menée en Inde en 2018 et 2019, les chercheurs ont évalué l'influence des choix thérapeutiques sur la QdV des individus souffrant de LLC. Les conclusions ont conforté l'idée que l'utilisation de l'ibrutinib ou du vénétoclax a engendré une amélioration tangible de la QdV, en comparaison aux groupes ayant été traités par immuno-chimiothérapie. Les données concernant le genre des patients n'ont pas montré de différences significatives. Le concept de QdV s'interprète dans un contexte culturel, ce qui peut expliquer l'absence de différence basée sur le genre (75).

L'importance du lieu et du contexte social est mise en évidence par une étude s'intéressant également aux différences liées au genre. Réalisée aux États-Unis sur 1140 patients atteint de LLC et traités depuis au moins 2 mois, l'analyse des résultats diffère de ceux réalisés en Inde. En effet, une différence significative a été observée entre les genres à l'initiation. Les femmes ont présenté une qualité de vie davantage détériorée par rapport aux hommes en déclarant plus de fatigue, de dépression, d'anxiété ou de troubles physiques. Cependant, l'accompagnement familial et social des patientes est déclaré comme plus important que pour les hommes. Un cercle proche aidant peut donc expliquer la différence en termes de réponse thérapeutique, meilleure pour les femmes (76).

1.1.2.2 Différence liée au traitement

En ce qui concerne la leucémie lymphoïde chronique, une attention particulière est accordée depuis quelques années à l'évaluation de la qualité de vie. Conformément aux conclusions de l'essai multicentrique CCL4 mené entre 1999 et 2004, il a été établi que la dégradation globale de la qualité de vie est corrélée à une réduction du taux de survie. Cette étude datant, les protocoles utilisés comportaient une association de fludarabine et de chlorambucil sans intégration de rituximab. Ainsi, les données recueillies offrent un aperçu de l'évolution de la qualité de vie chez les patients soumis à une chimiothérapie. Les résultats ont mis en évidence une détérioration temporaire et non soutenable de ce paramètre chez ceux traités avec le protocole FC comparativement au chlorambucil seul (77).

Comme vu précédemment, l'approche Watch and Wait s'envisage pour des stades de la maladie moins avancés. Reposant sur un contrôle régulier des paramètres clinico-biologiques et de l'état physique du patient, la détermination d'un score de QdV est pertinente. Cette orientation thérapeutique s'accompagne d'une période de stress et d'anxiété chez les patients. Cependant, la détérioration de l'état psychologique semble être l'un des seuls paramètres mis en évidence malgré la présence de résultats contradictoires sur le sujet (75).

L'évolution de la prise en charge thérapeutique des patients atteints de LLC a connu des avancées significatives au fil du temps. Jadis limitées à des approches conventionnelles, les options thérapeutiques ont évolué de manière remarquable, offrant aux patients un espoir renouvelé et des perspectives optimistes. Les progrès dans la compréhension des mécanismes moléculaires sous-jacents à la LLC ont conduit à l'émergence de traitements ciblés plus précis. Cette évolution s'accompagne également de modifications de l'efficacité et de la tolérance du traitement. Afin d'appréhender avec davantage de précision l'impact de ces thérapeutiques sur l'évolution de la qualité de vie des patients, certaines études ont été menées.

Les données obtenues lors des essais cliniques ont permis de déterminer les effets potentiels des thérapies ciblées sur la QdV de ces patients. L'étude de phase III HELIOS s'est intéressée à l'utilisation concomitante de immuno-chimiothérapie et de thérapie ciblée. Au total, 578 patients ont été inclus dans cette étude et randomisés en deux sous-groupes : association rituximab-bendamustine et ibrutinib pour le premier ; rituximab bendamustine et placebo pour le deuxième. En plus des résultats sur la survie globale et la survie sans progression, l'étude s'est intéressée à la QdV déclarée. Sur l'ensemble des patients, 93 % présentaient une asthénie importante ainsi qu'un fonctionnement altéré au moment de l'initiation thérapeutique. Au fil du temps, les patients ayant déclaré un état fonctionnel fortement dégradé au début du traitement ont bénéficié d'une amélioration de leurs capacités fonctionnelles significativement plus importante pour ceux traités par ibrutinib. Les patients les plus fatigués au début du traitement ont également présenté une amélioration plus significative sous ibrutinib. De plus, l'ensemble des résultats concorde pour affirmer que l'amélioration du bien-être déclaré au fil des cycles de chimio-immunothérapie est significativement plus importante pour les patients sous thérapie ciblée (78).

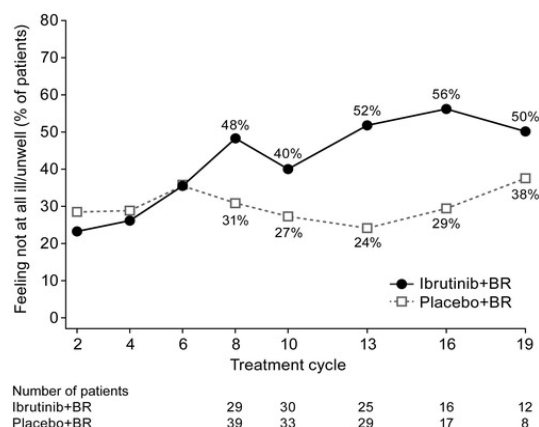


Figure 7 : Évolution du bien-être chez les patients ayant déclaré une qualité de vie initiale dégradée, mesurée par EORTC QLQ-CLL16. BR : bendamustine+rituximab; .

Cramer, Paula et al. "Improvement of fatigue, physical functioning, and well-being among patients with severe impairment at baseline receiving ibrutinib in combination with bendamustine and rituximab for relapsed chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma in the HELIOS study."

L'essai de phase III RESONATE s'est également intéressé à la QdV des patients. Les 391 patients randomisés en deux bras, ibrutinib ou ofatumumab, ont été inclus. Au départ, les deux bras ont présenté des scores de QdV similaires. Cependant, la plus grande amélioration du score moyen de l'état de santé global a été observée à 24 semaines avec l'ibrutinib. De plus, une proportion plus importante de patients sous ibrutinib, comparativement à l'ofatumumab, ont rapporté une amélioration des fonctions cognitives, incluant la concentration et la mémoire. Une diminution de l'état de fatigue à 24 semaines a été observée uniquement sous ibrutinib (79).

Ces données cliniques obtenues lors des essais nécessitent confirmation en conditions de vie réelles. Au niveau européen, la recherche s'organise afin de déterminer l'impact de ces nouvelles thérapeutiques sur la QdV des patients. En Espagne, une étude a été menée sur 28 patients dans des conditions de vie réelles durant une période de 6 mois. L'ensemble des patients inclus étaient traités par thérapie ciblée (ibrutinib, idélalisib ou vénétoclax). Les résultats ont montré une bonne adhérence thérapeutique déclarée (100 %) et mesurée (86,9 %). Les patients n'ayant qu'une adhérence modérée ont également déclaré avoir des problèmes d'observance thérapeutique. L'étude voulait aussi déterminer la présence ou non d'une différence significative entre les médicaments administrés et entre les lignes thérapeutiques. Aucune différence n'a été mise en évidence lors de l'analyse finale des données. Malgré le faible nombre de patients, cette étude

reflète l'amélioration que représente l'introduction de la thérapie ciblée sur la qualité de vie (80).

Afin d'appréhender l'amélioration en termes de QdV des patients traités par ibrutinib, une étude a été réalisée aux États-Unis comparant les patients sous cette même thérapeutique aux autres patients. L'étude a été subdivisée en deux sous-études. La première, ayant pour objectif de constituer une base de données, était composée de 139 patients non traités par ibrutinib, la seconde de 118 patients traités par ibrutinib et qui présentaient davantage de comorbidités. L'analyse des résultats a déterminé chez les patients sous ibrutinib une meilleure QdV déclarée aussi bien physiquement que psychiquement. De plus, ces patients ont également déclaré moins de fatigue, une satisfaction importante envers la thérapeutique proposée et une moindre perception d'EI. Globalement, le traitement par ibrutinib apporte aux patients des effets bénéfiques et une vision positive du traitement (81).

1.1.3 Outils

1.1.3.1 EORTC QLQ-C

En 1986, la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), groupe d'étude sur la QdV, a débuté un programme de recherche dans le but de développer puis de tester un système d'analyse de la qualité de vie. La première génération de questionnaires a été publiée en 1987 et était constituée d'un ensemble de 36 questions regroupant différents aspects de la pathologie cancéreuse. Ce questionnaire incorpore des paramètres généraux : physiques, émotionnels et sociaux. Après plusieurs tests concluants, les retours ont permis de développer une seconde génération de scores, le EORTC QLQ-C30. Développés sur les mêmes principes généraux que la première version, les essais consécutifs ont mis en évidence le manque de spécificité de ce test. L'EORTC QLQ-C30 est le cœur du test qui se subdivise ensuite en plusieurs modules spécifiques de la pathologie. S'adaptant aux évolutions thérapeutiques et à la prise en charge, l'EORTC QLQ-C30 a élaboré une troisième version (82,83).

Le manque de module spécifique pour la LLC a amené le EORTC à développer le QLQ-CLL17. Il se compose de 17 éléments contribuant à trois sous-échelles : charge de symptômes dus à la maladie et/ou au traitement, condition physique/fatigue et

inquiétude/peurs concernant la santé et le fonctionnement. L'approche est la même que pour le cœur du questionnaire : chaque item est additionné sur une échelle multi-items puis converti sur une échelle standardisée de 0 à 100. Plus le score est élevé, plus le patient est symptomatique ou présente des problèmes (84).

1.1.3.2 SF-36

Développé par RAND en 1992, le questionnaire 36-Items Short Form Health Survey (SF-36) est un test générique utilisé pour déterminer la QdV des patients (85). Initialement créé pour des études pharmaco-économiques, il est actuellement utilisé dans de nombreux autres domaines de recherche. SF-36 permet de mesurer l'état de santé déclaré par le patient selon une approche multi-items regroupant l'état fonctionnel, le bien-être et l'état de santé global (86).

1.1.3.3 FACT-G

Le Functional Assessment of Cancer Therapy – General (FACT-G) est un questionnaire de 27 items englobant 4 domaines de la qualité de vie des patients atteints de cancer. Il inclut les problématiques physique, sociale, émotionnelle et de bien-être fonctionnel. La sensibilité de ce test est mise en lumière par sa capacité à discriminer les patients en fonction de leurs indices de performance, du stade de la maladie et du statut d'hospitalisation (87). Les patients qui remplissent le questionnaire doivent répondre aux affirmations relatives au sept derniers jours sur une échelle allant de « pas du tout » à « beaucoup » (88).

III. Analyse de la qualité de vie des patients atteints de LLC et traités par ibrutinib

1.1.1 Justification de recherche

1.1.1.1 Hypothèses de recherche

Les données obtenues lors de la réalisation des essais cliniques en vue de l'AMM manquent de précisions en termes d'évaluation de la qualité de vie des patients atteints de LLC et traités par ibrutinib. En effet, malgré la richesse des informations recueillies, les conditions de réalisation de ces études sont loin des conditions de vie réelles. De plus, les études analysant la QdV de ces patients dans ces mêmes conditions sont peu nombreuses à l'échelle française. Or, l'analyse de la QdV se fait dans un contexte socio-culturel spécifique, ce qui rend compliquée la comparaison avec les données internationales. En outre, les données obtenues sur d'autres cancers indiquent que la qualité de vie pourrait constituer un facteur essentiel pour identifier les patients à risque de rechutes ou de complications. Ainsi, cette analyse a pour but de déterminer l'évolution de la qualité de vie des patients traités par ibrutinib dans le cadre d'une LLC. Nous nous intéresserons ensuite à la corrélation entre qualité de vie à l'initiation thérapeutique et données sociodémographiques.

1.1.1.2 Contexte

L'arrivée de thérapeutiques innovantes dans le traitement de la LLC a révolutionné la prise en charge des patients. Le développement des inhibiteurs de protéines kinases a fortement contribué à cette amélioration. Ces thérapies ciblées ont permis une amélioration significative en termes de survie sans progression, de tolérance thérapeutique et globale. L'ibrutinib est le premier iBTK indiqué dans le traitement de LLC et fait maintenant partie des traitements de première intention. Sa démocratisation depuis plusieurs années a conduit à la réalisation de nombreuses études afin de déterminer l'efficacité, la tolérance ainsi que l'impact de ce traitement sur la qualité de vie des patients.

Les études HELIOS et RESONATE se sont intéressées à l'effet de l'ibrutinib sur la qualité de vie rapportée par les patients. Dans le cadre de ces deux essais, l'ibrutinib en monothérapie a permis une amélioration significative de la QdV comparativement aux patients sous ofatumumab pour l'étude RESONATE. Les conclusions de l'étude HELIOS sont identiques malgré l'utilisation de protocoles de recherche différents. En effet, l'ibrutinib en association avec la chimio-immunothérapie rituximab-bendamustine, a induit une amélioration de la QdV statistiquement significative comparativement à la seule chimio-immunothérapie précédemment citée.

Dans des conditions de vie réelles, une étude espagnole réalisée sur de petits groupes a fait état d'une qualité de vie améliorée. Au niveau international, une étude américaine s'est intéressée à cette amélioration par rapport à une population contrôle ne prenant pas l'ibrutinib. Les résultats sont similaires et confirment les données obtenues lors des essais cliniques.

1.1.2 Matériel et méthodes

1.1.2.1 Schéma de la recherche

Les données utilisées pour cette recherche proviennent de l'étude de cohorte, longitudinale, descriptive, monocentrique observationnelle PK-E3i. L'étude comporte 79 patients atteints de LLC et traités par ibrutinib, suivis grâce à un recueil prospectif des patients durant 12 mois de traitement.

1.1.2.2 Objectif de l'étude

L'objectif principal de cette étude est d'appréhender l'évolution de la qualité de vie des patients traités par ibrutinib et atteints de LLC. L'intérêt est donc de déterminer le profil d'amélioration de la QdV de ces patients.

Par la suite, nous essayerons de déterminer si la qualité de vie des patients à M0 est significativement corrélée à certains facteurs sociodémographiques. Les résultats de cette analyse permettront d'identifier de possibles facteurs influençant la qualité de vie déclarée des patients à l'initiation thérapeutique.

1.1.2.3 Description de l'étude PK-E3i

Ce travail porte sur une portion de l'étude de recherche clinique PK-E3i qui se concentre sur la pharmacocinétique et les effets indésirables de l'ibrutinib et de l'idélalisib. L'étude, intitulée « Évaluation en vie réelle de l'association et de ses déterminants entre survenue d'effets indésirables et augmentation des concentrations plasmatiques de deux inhibiteurs de protéines kinases : ibrutinib (IMBRUVICA®) et idélalisib (ZYDELIG®) dans le traitement d'hémopathies malignes », s'intéresse aux patients traités par ibrutinib dans la LLC, le lymphome à cellule du manteau et la maladie de Waldenström et l'idélalisib dans la LLC et le lymphome folliculaire. Réalisée sur une période de 24 mois, elle comprend un total de 120 patients dont 93 sous ibrutinib et 27 sous idélalisib. Sur l'ensemble des patients sous ibrutinib, 79 sont atteints de LLC.

Il convient de noter que PK-E3i est une étude de phase IV post-AMM réalisée avec des volontaires. Le CHU de Toulouse est le promoteur de cet essai et l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) en est le financeur.

1.1.2.4 Déroulement de la recherche

Procédure d'inclusion : Les patients sont identifiés lors des réunions de concertation pluridisciplinaires réalisées à une fréquence hebdomadaire. Une fois le patient sélectionné, le médecin investigateur propose à ce dernier l'opportunité de participer à l'étude clinique. Durant cet entretien, le médecin lui explique le contenu de la notice d'information et du formulaire de consentement éclairé qu'il lui remet. Après une lecture attentive et la signature des documents par le patient, ce dernier est intégré dans l'étude. Le médecin investigateur lui fournit également le questionnaire SF-36 afin de déterminer son score initial de qualité de vie. Un rendez-vous est ensuite fixé et programmé avec un pharmacien de l'Oncopole. Cette rencontre a pour but d'aider le patient à approfondir ses connaissances sur la thérapeutique qu'il devra prendre de façon chronique.

Procédure de suivi : La réalisation du suivi repose sur des consultations mensuelles dirigées par le médecin investigateur durant une période de 3 mois (M1, M2 et M3). Les consultations s'espacent ensuite à 6 mois (M6) pour suivre une fréquence biannuelle (12 mois M12, 18 mois M18 et 24 mois M24). Lors de ces visites médicales, un examen clinico-biologique est réalisé et le questionnaire SF-36 est délivré au

patient. Les patients bénéficient également de la mise en place d'un dispositif AMA (Assistance Médicale Ambulatoire). Ce dispositif s'appuie sur des appels téléphoniques bimensuels effectués par une infirmière spécialisée en cancérologie. Ces échanges ont pour but de déceler, grâce un interrogatoire prédéterminé, la survenue d'EI.

Recueil de données : Les données sont recueillies grâce au formulaire SF-36 remis au médecin investigateur. Elles sont ensuite incluses dans un cahier d'observation électronique. Tous les traitements, questionnaires et informations nécessaires à l'étude sont inclus dans ce répertoire.

1.1.2.5 Questionnaire SF-36

Le questionnaire SF-36 est composé de 36 questions et le patient peut le compléter en une dizaine de minutes. Plus la valeur du score obtenu est haute, plus le patient déclare être en bonne santé. Ce questionnaire permet d'appréhender l'évolution de l'état de santé perçu par le patient et évalue 8 dimensions :

- L'activité physique
- La vie et les relation sociales
- Les douleurs physiques ressenties (BP)
- L'état de santé perçu (GH)
- La vitalité (VIT)
- Les limitations dues à l'état physique (RP)
- Les limitations dues à l'état psychique
- La santé psychique (MH)

Ces 8 dimensions obtenues, le calcul de deux scores évaluant la qualité de vie des patients est réalisé : le score composite physique (SCP ou PCS en anglais) et le score composite mental (SCM ou MCS).

Le calcul de ces deux composantes nécessite une conversion des scores obtenus en valeurs quantitatives de 0 à 100. Le 0 reflète une grande altération de l'état de santé et le 100, le meilleur état de santé possible (figure 8 de recodage des éléments).

Item numbers	Change original response category *	To recoded value of:
1, 2, 20, 22, 34, 36	1 →	100
	2 →	75
	3 →	50
	4 →	25
	5 →	0
3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12	1 →	0
	2 →	50
	3 →	100
13, 14, 15, 16, 17, 18, 19	1 →	0
	2 →	100
21, 23, 26, 27, 30	1 →	100
	2 →	80
	3 →	60
	4 →	40
	5 →	20
	6 →	0
24, 25, 28, 29, 31	1 →	0
	2 →	20
	3 →	40
	4 →	60
	5 →	80
	6 →	100
32, 33, 35	1 →	0
	2 →	25
	3 →	50
	4 →	75
	5 →	100

* Pre-coded response choices as printed in the questionnaire.

Figure 8 : Étape 1 : recodage des éléments

Les scores représentent le pourcentage de score total possible obtenu. L'étape suivante consiste à regrouper les différents items selon les 8 dimensions citées précédemment afin de créer 8 scores d'échelles (figure 9).

Échelle	Nombre d'objets	Après avoir recodé selon le tableau 1, faites la moyenne des éléments suivants
Fonctionnement physique	dix	3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
Limites de rôle dues à la santé physique	4	13 14 15 16
Limitations de rôle dues à des problèmes émotionnels	3	17 18 19
Énergie/fatigue	4	23 27 29 31
Bien-être émotionnel	5	24 25 26 28 30
Fonctionnement social	2	20 32
Douleur	2	21 22
Santé générale	5	1 33 34 35 36

Figure 9 : Étape 2 : réalisation des moyennes des éléments pour former des échelles

Une fois ces moyennes obtenues, le calcul de MCS et PCS est réalisé. Une qualité de vie altérée est définie par un score MCS ou PCS < à 50.

1.1.2.6 Données sociodémographiques

Le recueil de ces données est réalisé lors de la visite d'inclusion en parallèle de la réalisation du questionnaire. Le patient peut indiquer, s'il le souhaite, son statut marital, son niveau d'instruction et sa situation professionnelle. L'ensemble de ces données permet de déterminer sa catégorie socioprofessionnelle. Le lieu de vie ainsi que le revenu mensuel sont également demandés.

1.1.2.7 Critères d'inclusion

- Patient majeur
- Patient débutant un traitement par ibrutinib selon les indications de l'AMM :
 - Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou en première ligne en cas de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients pour lesquels une immuno-chimiothérapie est inadaptée
 - Lymphome à cellules du Manteau (LCM) en rechute ou réfractaire
 - Macroglobulinémie de Waldenström (MW) en rechute ou réfractaire, ou en première ligne chez les patients pour lesquels une immuno-chimiothérapie est inadaptée
- Avoir la capacité de comprendre l'objectif et les contraintes liées à la recherche
- Patient ayant signé le consentement éclairé
- Patient bénéficiant d'un régime de sécurité sociale ou équivalent.

1.1.2.8 Critères de non inclusion

- Personnes sous régime de protection juridique des majeurs
- Abords veineux n'autorisant pas la répétition de prélèvements sanguins
- Femme enceinte ou allaitante
- Contre-indication à l'ibrutinib
- Refus des examens (TDM, PET, IRM).

1.1.2.9 Analyse statistique

Afin d'analyser les scores de qualité de vie obtenus à chaque visite, les moyennes, médianes et écarts types ont été déterminés à chaque visite. Pour ce faire, seuls les patients ayant rempli l'ensemble des questionnaires ont été inclus dans ces analyses, regroupant ainsi un total de 56 patients sur les 79 inclus. Les moyennes et médianes obtenues ont ensuite été comparées entre elles pour chaque composante du questionnaire SF-36. Pour compléter cette analyse, une étude statistique en données appariées a été réalisée en fonction de chaque groupe de patients pour déterminer la significativité de l'évolution observée précédemment. Le test T de Student de comparaison des moyennes en données appariées a été réalisé entre chacun des mois. La valeur Alpha reflétant la significativité de la différence était de 0,05. Lors de l'analyse des résultats, seuls les scores avec une valeur de p strictement inférieure à 0,05 ont été décrits comme significatifs. Parallèlement à cette analyse, les patients ont été divisés en différents sous-groupes en fonction de la valeur de leur score PCS et MCS à M0. Ces quatre groupes ont été analysés de façon séparée grâce au test T statistique de Student en données appariées. Les quatre analyses d'évolution ont permis d'appréhender si les sous-groupes présentaient une cinétique d'évolution du score de qualité de vie identique.

Pour déterminer l'importance du score de qualité de vie initiale, une analyse univariée de chacune des deux composantes du SF-36 a été réalisée en les comparant à l'ensemble des données recueillies. Les patients ont été divisés en deux sous-groupes, pour chacune des composantes du score SF-36, inférieure ou supérieure à 50. La valeur d'alpha considérée comme significative pour la réalisation de ce test était de 0,05. L'analyse multivariée des deux composantes du score SF-36 a été réalisée sur l'ensemble des patients grâce à l'odds ratio (OR). La taille de l'échantillon a varié pour déterminer les possibles modifications de significativité de ces paramètres. En effet, les scores MCS ont été analysés chez 63 puis 76 et enfin 78 patients. Les scores PCS ont été analysés chez 64, 65, 77 et 78 patients. La réalisation du test multivarié a utilisé une valeur de p considérée comme faiblement significative à 0,2, mais avec une valeur d'alpha égale à 0,05. Les variables analysées regroupaient des données binaires.

Dans la continuité, nous avons cherché à déterminer le lien entre qualité de vie et événements indésirables. Pour ce faire, nous avons effectué un test de corrélation de Spearman afin de déterminer le lien entre l'évolution des scores obtenus dans chaque sous-groupe de patients et la survenue d'événements indésirables à 1 an. Chaque

événement indésirable apparu durant l'année de traitement a été enregistré et converti en un score binaire. Ce score a ensuite été comparé dans chacun des sous-groupes de patients. La significativité de la corrélation avait été fixée à 0,05.

1.1.3 Résultats

1.1.3.1 Description de la population

Sur l'ensemble des patients de l'étude PK-E3i, 79 patients ont été traités par ibrutinib dans le cadre d'une LLC. L'âge médian des patients au moment de l'inclusion était de 69 ans avec une étendue de 31,84 ans. Une prédominance masculine est mise en évidence au sein de notre sous-groupe (52 hommes vs 26 femmes). La majorité des patients inclus dans l'étude étaient réfractaires ou en rechute (74,4 %) et avaient subi en moyenne un traitement antérieur ; 8 % des patients étaient au minimum en 4^e ligne de traitement. À l'inclusion, 79,4 % des patients présentaient une ou plusieurs comorbidités. Dans le cadre de cette étude, les patients avec un statut mutationnel défavorable ont également été intégrés. Plus spécifiquement, nous avons recensé 31 patients avec une délétion 17p, 26 avec une délétion 11q, 20 avec un statut TP53 muté et 16 avec un statut IgVH non muté. De plus, lors de l'inclusion, 41 patients avaient un caryotype complexe.

En ce qui concerne l'état civil des patients, il convient de noter que 74 % d'entre eux ont déclaré ne pas être célibataires. De plus, la répartition géographique est équilibrée avec 51 % des patients vivant en milieu urbain et 49 % en milieu rural. En ce qui concerne leur niveau d'instruction, la majorité des patients (73 %) ont atteint un niveau d'éducation inférieur ou égal au baccalauréat. Par ailleurs, une proportion significative des patients (84,6 %) n'était pas considérée comme active professionnellement.

Lorsqu'on évalue les critères de l'Indice de Défavorisation (EDI), nous constatons que 43 % des patients sont classés comme étant défavorisés et 51 % appartiennent à une catégorie socioprofessionnelle considérée comme faible. En ce qui concerne leurs ressources économiques, 52 % des patients ont un revenu mensuel inférieur ou égal à deux fois le SMIC (Salaire minimum interprofessionnel de croissance).

1.1.3.2 Evolution de la qualité de vie des patients atteints de LLC traités par ibrutinib

Le questionnaire SF-36 a été délivré à M0, M3, M6 et M12. Dans ces conditions de vie réelle, le nombre de tests remis à chaque visite programmée peut varier pour l'ensemble de la cohorte, notamment en fonction de la poursuite ou non du traitement, du report d'une visite... Au bilan, 79 patients ont remis les questionnaires à M0, 67 à M3, 62 à M6 et 57 à M12.

L'étude des moyennes des scores PCS et MCS à chaque mois tend vers une augmentation globale du score au fur et à mesure du suivi. Cependant, sur l'analyse de l'échantillon total, seule l'évolution du score MCS entre M0 et M3 a montré une augmentation significative. Pour les 67 paires analysées, les moyennes augmentent de 55,37 à 60,86 avec une valeur de p de 0,0272. En-dehors de cette augmentation, les moyennes PCS et MCS aux différents points d'analyse n'ont pas montré de variations significatives.

Tableau 1 : Récapitulatif des résultats obtenus lors de l'analyse statistique

		M0 vs M3		M0 vs M6		M0 vs M12		M3 vs M6		M3 vs M12		M6 vs M12	
		M0	M3	M0	M6	M0	M12	M3	M6	M3	M12	M6	M12
PCS	Moyenne	49,26	56,53	46,09	58,79	49,94	59,89	53,09	58,79	50,68	59,9	56,25	59,9
	Intervalle de confiance	[-3,881; 5,802]		[-4,710 ; 7,734		[-2,253; 9,081]		[-4,217; 5,206]		[-2,644; 7,198]		[-3,595 ; 5,453]	
	Nombre de paire	67		61		57		61		56		55	
	P-value	0,69		0,62		0,23		0,83		0,36		0,68	
MCS	Moyenne	55,37	60,86	46,85	60,7	44,62	60,68	57,89	60,7	56	60,68	58,54	60,68
	IC 95 %	[0,6373 ; 10,34]		[-2,164 ; 10,48]		[-2,048; 10,97]		[-6,778; 2,459]		[-6,849; 3,199]		[-4,123; 4,40]	
	Nombre de paires	67		61		57		61		56		55	
	P-value	0,03		0,19		0,18		0,35		0,47		0,95	
PCS M0 <50	Moyenne	31,82	45,07	35,89	47,33	35,13	48,18	47,95	47,33	47,49	48,47	48,57	49,08
	IC 95 %	[3,046 ; 17,18]		[-0,3154; 23,20]		[2,943 ; 23,18]		[-7,898; 6,662]		[-7,129; 9,091]		[-8,319 ; 9,318]	
	Nombre de paires	31		26		25		26		24		23	
	P-value	0,01		0,06		0,01		0,86		0,8		0,91	
MCS M0 <50	Moyenne	29,31	46,32	31,97	47,63	30,61	50,01	49,52	47,63	51,05	50,7	48,31	50,7
	IC 95 %	[6,098; 24,73]		[4,34; 26,97]		[9,111; 29,69]		[-8,381; 4,610]		[-8,255 ; 7,566]		[-2,971; 7,759]	
	Nombre de paires	27		24		22		24		21		21	
	P-value	0		0,01		0		0,55		0,93		0,36	
PCS M0 >50	Moyenne	75,45	66,41	72,88	67,3	73,55	69,05	65,98	67,3	65,83	69,05	67,81	69,05
	IC 95 %	[-12,65; -1,194]		[-11,68; -0,04377]		[-9,535; 1,291]		[-5,166; 7,809]		[-3,233; 9,731]		[-3,765; 6,240]	
	Nombre de paires	36		35		32		35		32		32	
	P-value	0,02		0,05		0,13		0,68		0,31		0,62	
MCS M0 >50	Moyenne	73,99	70,68	71,99	69,17	72,31	67,38	70,38	69,17	70,09	67,38	69,5	68,14
	IC 95 %	[-5,564; 3,135]		[-10,07; 3,454]		[-12,00; 2,131]		[-8,927; 4,254]		[-9,493; 4,066]		[-7,469; 4,959]	
	Nombre de paires	40		37		35		37		35		34	
	P-value	0,58		0,33		0,17		0,48		0,42		0,68	

95

Sur des analyses en sous-groupes, en fonction des valeurs de qualité de vie au diagnostic, nous avons étudié les variations des évolutions suivant que les patients avaient ou non une qualité de vie dégradée (composante physique : PCS < 50 ou composante mentale : MCS < 50). Les patients ont été divisés en deux sous-groupes : PCS (37 patients) ou MCS (33 patients) initiaux < 50 représentatifs d'une QdV altérée, et PCS (41 patients) ou MCS (45 patients) initiaux > 50 révélateurs d'un bon état de santé déclaré.

L'étude de ces données révèle que les patients avec une qualité de vie physique dégradée à l'initiation thérapeutique présentent une amélioration significative après trois mois de traitement (M0=31,82 vs M3=45,06 ; 31 paires et p=0,0065). Cette amélioration se maintient après un an de traitement (M0=35,12 vs M12=48,18 ; 25 paires et p=0,0136).

Les patients avec un score MCS < 50 bénéficient également d'une amélioration après le premier trimestre (M0=20,31 vs M3=45,21 ; 27 paires et p=0,0022). Cette augmentation se maintient de façon significative à M6 (M0=29,31 vs M6=47,633 ; p=0,0088 pour 24 paires) et à M12 (M0=30,61 vs M12=50,01 ; 22 paires et p=0,0008).

L'analyse des scores MCS>50 n'a pas permis d'identifier de variation statistiquement significative sur l'année de traitement.

Les patients avec une bonne QdV physique initiale présentent une diminution de leur score PCS à M3 (M0= 75,45 vs M3= 66,41 ; 36 paires et p=0,0484). Cette décroissance se maintient à M6 (M6=67,29 vs M0=72,87 ; 35 paires et p=0,0484). Après trois mois de traitement, 27 % des patients ont un score PCS considéré comme dégradé (10 patients sur 36). Le nombre de patients avec un score PCS < 50 diminue à M6 et représente 22 % des 35 patients.

Une analyse à partir des données des effets indésirables a été réalisée pour déterminer s'il existait une association entre la survenue d'EI et les différents paramètres de qualité de vie des patients.

Dans les deux sous-groupes, 75 % des patients ont déclaré au moins 2 EI durant la première année. En moyenne, les patients présentant une bonne qualité de vie physique initiale (PCS > 50) ont développé 2,8 EI à 1 an contre 3,3 pour les patients présentant une qualité de vie altérée.

Les patients présentant un score initiale PCS > 50 sont 62,8 % à présenter un évènement indésirable durant la première année de traitement. Parmi eux, 4 patients ont déclaré un EI considéré comme grave. Comparativement, les patients avec une qualité de vie physique dégradé à M0 sont 78,2 % à déclarer un EICS durant la première année. Les EI

les plus fréquents dans les deux sous-groupes sont : les troubles musculo-squelettiques (24,3 % pour les deux sous-groupes), les saignements (19,6 % pour PCS M0 < 50 et 20,8 % pour un PCS M0 > 50) et les infections (13,08 % et 11,3 %). Les patients des deux groupes présentent une répartition relativement homogène de leurs effets indésirables. Cependant, les patients avec une bonne qualité de vie initiale présentent une fréquence plus importante de neutropénie de grade > 3 (6,7 % contre 3,9 %). De plus, nous remarquons que ces mêmes patients présentent une fréquence plus importante d'EI grade supérieur à 3 (60,9 % vs 43,3 % des EI).

La significativité de ces données a été étudiée grâce à une analyse de corrélation de Spearman. Les données du sous-groupe PCS > 50 ont été mises en parallèle avec l'ensemble des événements indésirables observés durant l'année de l'étude. Les résultats obtenus n'ont montré aucune corrélation statistiquement significative entre ces deux paramètres. Dans la même logique, les données du sous-groupe PCS < 50 ont été analysées avec le même procédé. Les résultats de l'analyse statistique ont montré la même absence de significativité.

Tableau 2 : Récapitulatif des événements indésirables à 1 an des patients

Type d'EI	% PCS<50	% PCS>50
Musculo-squelettique	24,3	24,58
Saignement	19,63	21,19
Infections	13,08	11,86
Neutropénie	11,21	10,17
Diarrhée/colite	12,15	10,17
HTA	4,67	6,78
Neutropénie >3	4,67	6,78
Transaminase	2,8	4,24
Cardiovasculaire	6,54	4,24
Infection de grade > 3	0,93	0,85
Fréquence d'EI en %		
EI graves	22,22	9,52
EI de grade >3	52,78	57,14
EI avec concessions	69,44	52,38
EI chroniques sévères	83,33	66,66

Tableau 3 : Taux d'événements indésirables à 1 an

	Totaux EI	
	PCS<50	PCS>50
Moyenne	2,97	2,81
Mode	2	2
Médiane	3	3
Premier quartile	2	2
Troisième quartile	4	4
Écart type	1,38	1,72
Minimum	1,38	0
Maximum	6	8
Effectif	36	42
Pas EI	0	2

Tableau 4 : Analyse de corrélation entre PCS > 50 et événements indésirables par test de corrélation de Spearman

Analyse de corrélation de Spearman			
	P bilatérale	IC 95 %	r
PCS>50 vs. Eig	0,12	[-0,3887; 0,05566]	-0,18
PCS>50 vs. EI > grade 3	0,7	[-0,1870; 0,2699]	0,04
PCS>50 vs. EI avec concess	0,13	[-0,3873; 0,05734]	-0,17
PCS>50 vs. eics	0,1	[-0,4017 ; 0,04036]	-0,19
PCS>50 vs. EI 1 an Cardio	0,36	[-0,3253 ; 0,1278]	-0,1
PCS>50 vs. EI 1 an HTA	0,55	[-0,1624 ; 0,2933]	0,07
PCS>50 vs. EI 1 an Saignement	0,92	[-0,2174; 0,2403]	0,01
PCS>50 vs. EI 1 an IFN	0,62	[-0,2829 ; 0,1734]	-0,06
PCS>50 vs. EI 1 an IFN 3/4	0,91	[-0,2407; 0,2170]	-0,01
PCS>50 vs. EI 1 an Musculosq	0,76	[-0,2615 ; 0,1957]	-0,03
PCS>50 vs. EI 1 an Neutropénie	0,65	[-0,2771; 0,1796]	-0,05
PCS>50 vs. EI 1 an Neutropénie 3 4 5	0,74	[-0,192 ; 0,2649]	0,04
PCS>50 vs. EI 1 an Transa foie	0,61	[-0,1725; 0,2838]	0,06
PCS>50 vs. EI 1 an Diarrhée/colite	0,48	[-0,3038; 0,1511]	-0,08
PCS>50 vs. Totaux EI	0,52	[-0,298 ; 0,1574]	-0,07

1.1.3.3 Corrélation score de qualité de vie initiale et données sociodémographiques

L'analyse des scores initiaux SF-36 a été étudiée et mise en parallèle avec l'ensemble des données recueillies afin de déterminer les paramètres qui affecteraient négativement la qualité de vie initiale.

Lors d'études statistiques univariées du score PCS à M0 et pour une valeur de alpha strictement inférieure à 0,05, différents éléments ont été mis en évidence. Une association significative a été mise en lumière entre score à M0 et CIRS (OR=0,83, IC95 %=[0,69 ;0,98] ; p=0,034). En termes de données socio-démographiques, une association significative est apparue entre la situation professionnelle (OR =0,19 ; IC95 % = [0,03;0,078] et p=0,040) et le score PCS qui est significativement associé à l'inactivité professionnelle des patients. À côté de ces résultats, les ressources économiques, l'index de défavorisation individuelle, le niveau d'instruction, l'habitat ainsi que le statut marital n'ont pas montré d'association avec une qualité de vie physique déclarée. Seule la catégorie socioprofessionnelle considérée comme faible a montré une association significative (OR=0,38 ; IC95 % = [0,15 ; 0,95] et p=0,041). Une corrélation a également été mise en évidence entre les scores MCS et PCS obtenus à M0. Quantitativement (OR=1,1 ; IC 95 % =[1,06;1,16]; p < 0,001) et qualitativement (OR=25,9 ; IC 95 %=[8,25;97,3] ; p < 0,001), un état psychique déclaré comme dégradé est associé au score PCS.

Lors de l'analyse multivariée, la sélection des variables avec un p < 0,2 ont été intégrées dans le modèle. Plusieurs modèles ont été construits à partir des données du PCS, mais aucun n'a montré d'association significative avec les différentes variables étudiées.

Plusieurs modèles ont été construits à partir des données MCS. Un premier modèle montre une association significative avec la présence de symptômes B et la présentation d'un caryotype complexe. Un second modèle retrouve une association significative entre MCS, la catégorie socio-professionnelle exprimée de manière binaire et la présentation d'un caryotype complexe.

Tableau 5 : Analyse multivariée des caractéristiques des patients avec pour variable cible PCS

Sous-groupe : ibrutinib LLC & variable cible : PCS

Variable	Modalité de référence	N	Modalité multivariée			
			OR	2.5 %	97.5 %	p
CIRS_quanti			0,94	0,72	1,2	0,62
Cres_médicament			0,79	0,59	0,98	0,1
CSP_binaire	Élevée	64	0,28	0,07	1,03	0,07
Rechute_progression	0		0,39	0,11	1,29	0,13
Caryotype_complexe_LLC	0		0,3	0,07	1,06	0,07
CIRS_quanti			0,88	0,71	1,08	0,23
CSP_binaire	Élevée	77	0,39	0,14	1,08	0,07
Rechute_progression	0		0,46	0,16	1,28	0,14
Caryotype_complexe_LLC	0		0,5	0,17	1,39	0,19
CIRS_quanti			0,95	0,74	1,23	0,71
Cres_médicament			0,83	0,63	1	0,17
CSP_binaire	Élevée	65	0,46	0,14	1,47	0,2
Rechute_progression	0		0,32	0,09	1	0,06
Caryotype_complexe_LLC	0		-	-	-	-
CIRS_quanti			0,87	0,7	1,07	0,2
CSP_binaire	Élevée	78	0,46	0,17	1,22	0,12
Rechute_progression	0		0,42	0,15	1,12	0,09
Caryotype_complexe_LLC	0		-	-	-	-

61

Tableau 6 : Analyse multivariée des caractéristiques des patients avec pour variable cible MCS

Sous-groupe : ibrutinib LLC & variable cible : MCS

Variable	Modalité de référence	N	Modalité multivariée			
			OR	2.5 %	97.5 %	p
CIRS_quanti			0,72	0,49	0,98	0,06
EI_musculo_1an	0		0,22	0,03	1,11	0,08
CSP_binaire	Élevée		0,29	0,05	1,33	0,12
Ressources_binaire	+ de 2 SMIC	63	0,53	0,11	2,34	0,39
Rechute_progression	0		0,37	0,08	1,48	0,17
Présence_symptôme_B_LLC	0		0,16	0,03	0,71	0,02
Mutation_TP53_LLC	0		0,52	0,11	2,21	0,38
Caryotype_complexe_LLC	0		0,14	0,02	0,6	0,01
<hr/>						
CIRS_quanti			0,84	0,64	1,08	0,19
EI_musculo_1an	0		0,27	0,06	1,06	0,07
CSP_binaire	Élevée		0,26	0,07	0,87	0,04
Ressources_binaire	+ de 2 SMIC	76	0,6	0,17	2,1	0,42
Rechute_progression	0		0,59	0,18	1,93	0,38
Présence_symptôme_B_LLC	0		0,34	0,09	1,21	0,1
Caryotype_complexe_LLC	0		0,14	0,04	0,46	0
<hr/>						
CIRS_quanti			0,91	0,73	1,13	0,40
EI_musculo_1an	0		0,44	0,13	1,4	0,17
CSP_binaire	Élevée	78	0,48	0,17	1,33	0,16
Ressources_binaire	+ de 2 SMIC		0,56	0,19	1,6	0,28
Rechute_progression	0		0,41	0,14	1,12	0,09

1.1.4 Discussion

1.1.4.1 Évolution de la qualité de vie des patients atteints de LLC traités par ibrutinib

PKE3-I comportait 79 patients dont certains présentant des facteurs génétiques défavorables, de milieux socio-économiques variés mais principalement avec un niveau d'éducation inférieur ou égal au bac et non actifs. L'évolution des scores SF-36 sur la première année de traitement chez ces patients n'a pas été homogène en ce qui concerne la composante psychique et physique. En effet, en analysant l'ensemble des patients, seule une amélioration psychique sur les trois premiers mois de traitement a été mise en évidence de façon significative. Aucune amélioration significativement détectable d'un point de vue physique n'a été mise en évidence.

L'analyse par sous-groupe a permis d'identifier que les patients avec une qualité de vie dégradée physique ou psychique ont présenté une amélioration significative de leur état sur le premier trimestre de traitement comparativement au score initial. Cependant, l'analyse statistique n'a pas permis de mettre en évidence une amélioration entre les visites M3, M6 et M12. La seule information concernant cette amélioration réside dans une augmentation significative de leur score par rapport à l'état initial pour les visites M3 et M12 pour le PCS et M3, M6 et M12 pour le MCS. Les patients avec une QdV physique dégradée à l'initiation thérapeutique bénéficient d'une amélioration de cette composante sur les 3 premiers mois uniquement. En ce qui concerne la composante psychique du SF-36, cette amélioration obtenue sur les 3 premiers mois de traitement est maintenue chez les patients avec un score MCS < 50. Aucune amélioration n'est détectée significativement sur le reste de la prise en charge.

Dans la continuité de cette analyse, l'identification des patients avec un score SF-36 sur les deux composantes supérieures à 50 a permis de compléter la compréhension de la dynamique d'évolution de ce score. Les patients avec un état psychique bon à l'initiation thérapeutique n'ont pas eu d'amélioration du score MCS au fil du traitement. Ceci peut être expliqué par l'impact psychique de l'apparition d'EI principalement sur les premiers mois du traitement. Au contraire, la composante physique de SF-36 s'est significativement dégradée comparativement à l'état initial sur les scores M3 et M6. Afin d'interpréter cette diminution, l'analyse des événements a été réalisée dans les deux sous-groupes PCS.

Ces données n'ont pas permis de déterminer une association significative entre survenue d'événements indésirables et score PCS bon à l'initiation thérapeutique.

Nous pouvons ainsi conclure que lors de l'instauration d'un traitement par ibrutinib, une amélioration de la qualité de vie est observée sur les 3 premiers mois de traitement, en particulier chez les patients avec une QdV initiale décrite comme dégradée. Cette amélioration est généralement maintenue sur la première année de traitement.

1.1.4.2 Corrélation score de qualité de vie initiale et données sociodémographiques

Afin de comprendre quels facteurs influencent le score de qualité de vie initiale, nous nous sommes intéressés aux liens possibles avec les données sociodémographiques.

Aucun facteur de cette étude n'a mis en évidence une corrélation significative avec le score PCS. Cependant, l'analyse des liens entre QdV psychique et autres facteurs a fait apparaître des liens intéressants. En effet, il semblerait que la présence de symptômes B et/ou d'un caryotype complexe à l'initiation thérapeutique soit associée avec une altération de l'état psychique déclaré pour un effectif total de 63 patients. En augmentant la taille de l'échantillon à 76, nous observons une perte de significativité pour les symptômes B et un maintien pour le caryotype complexe. À côté de cette perte de significativité, nous avons observé que la CSP faible est associée à une qualité de vie dégradée. Ce lien disparaît avec un échantillon de 78 patients.

Ainsi, on peut conclure que la présence d'un lien entre CSP et MCS est probable mais nécessite un échantillon plus important. La présence d'un caryotype complexe est généralement synonyme de facteurs pronostiques négatifs. L'analyse des scores MCS a montré qu'en plus d'avoir un lien sur l'évolution de la pathologie, elle affecte directement l'état psychique du patient. En effet, le fait de connaître la présence de facteurs pronostiques négatifs peut engendrer une altération de l'état psychique du patient. Dans la même logique, la présence de symptômes B à l'initiation thérapeutique semble avoir les mêmes effets.

Le manque de significativité de l'ensemble de ces paramètres sur la population étudiée nécessite une étude plus approfondie sur une population plus importante. Cette analyse permettra de donner plus de force à ces résultats. De plus, il semblerait intéressant de déterminer l'influence de ces facteurs sociodémographiques sur l'évolution de la qualité de

vie des patients afin d'identifier un possible sous-groupe de patients plus à risque d'altération de qualité de vie au fil du temps. Les résultats permettraient d'orienter la prise en charge des patients appartenant à cette catégorie dans le but d'améliorer leur QdV.

1.1.4.3 Force de l'étude

L'étude est menée dans des conditions de vie réelle chez des patients recevant le traitement à l'ibrutinib, en respectant strictement les directives d'utilisation approuvées par les autorités réglementaires. Cette approche prospective nous permet d'analyser une population variée de patients réellement exposés au médicament, ce qui rend la population étudiée représentative de la population générale. L'échantillon étudié regroupait 66,6 % d'hommes avec un âge médian de 69 ans. Ces valeurs rejoignent les données épidémiologiques obtenues en 2018 pour la LLC où les hommes représentaient 59,2 % des patients atteints et 95 % avaient plus de 51 ans (6).

La distribution et l'analyse des scores SF-36 sur chaque visite des patients ont permis d'obtenir la dynamique d'évolution, un paramètre régulièrement négligé dans les différentes études s'intéressant à la QdV. L'utilisation d'un test générique facile d'accès et aisément analysable a permis de se rapprocher de la QdV réelle et subjective des patients.

1.1.4.4 Limites de l'étude

Cette étude comporte quelques limites. En effet, l'effectif est limité et n'aide pas à la puissance statistique. De plus, la réalisation d'un score générique tel que SF-36 manque de spécificité pour la LLC. L'utilisation du score européen QLQC-30 avec le module spécifique pour cette pathologie aurait permis d'obtenir des résultats plus représentatifs de nos patients.

Afin de compléter ces résultats, il serait pertinent de réaliser une analyse avec un échantillon plus important et sur une période plus longue. L'usage du score QLQC-30 avec le module CLL17 pourrait être plus adapté aux patients atteints de LLC et traités par thérapie orale. Il serait également intéressant de regarder l'impact de l'adhésion thérapeutique sur la QdV. L'étude EVEREST permettra de compléter les résultats obtenus.

IV. Conclusion

Le manque de données sur la dynamique d'évolution de la qualité de vie des patients traités par ibrutinib dans le cadre d'une LLC nous a amené à analyser les résultats des scores SF-36. Ces tests ont été délivrés à chaque visite par le praticien. Nous avons ainsi pu appréhender leur évolution. Ce travail a permis de déterminer si l'ensemble des patients bénéficiaient, indifféremment de leurs scores initiaux, d'une amélioration maintenue, discontinue ou croissante du score. Ces analyses ont été menées grâce à un test de Student en données appariées entre chaque mois de traitement. Les patients ont également été répartis en deux sous-groupes en fonction de leurs scores PCS/MCS dégradés (< 50) ou non (> 50).

La population de l'étude regroupait 79 patients de l'étude PKE3I avec et sans facteur pronostique défavorable. Cet échantillon englobait des patients issus de milieux socio-économiques et de conditions générales très variés. Ainsi, lors de l'analyse de la cinétique d'évolution des scores SF-36, nous avons pu nous rapprocher de conditions de vie réelles. Ces données nous ont permis de déterminer que l'ibrutinib apportait un bénéfice significativement supérieur à l'état initial uniquement en termes de condition psychique sur le premier trimestre de traitement.

Les analyses par sous-groupes ont identifié que les patients avec un score MCS initial dégradé présentent une amélioration continue se poursuivant au fil des mois du traitement en restant significativement supérieure au score pré-traitement. Cette évolution peut être expliquée par une diminution de la symptomatologie et une amélioration des capacités physiques favorisées par l'initiation thérapeutique. Les autres hypothèses en capacité d'éclaircir cet entretien du MCS résident dans la prise en charge des troubles psychiques et le suivi régulier des patients par une infirmière de coordination. Concernant le PCS altéré avant le traitement, l'apparition d'effets indésirables pour les patients durant les premiers mois de traitement, avec une majoration aux alentours des 6 mois de traitement, pourrait être une hypothèse plausible pour expliciter cette diminution transitoire. En effet, après 1 an de suivi, ces mêmes patients retrouvent une amélioration significative de la composante physique du SF-36 par rapport à la période pré-thérapeutique.

L'étude du sous-groupe de patients avec un état psychique bon n'a dévoilé aucun progrès sur l'ensemble du suivi. Dans la continuité de cette recherche, les patients avec un PCS à l'initiation thérapeutique bon ont présenté une dégradation statiquement significative pour les visites réalisées au premier, deuxième et quatrième trimestre. Afin de déterminer la raison de cette dégradation, une analyse de survenue d'événements indésirables a été menée sans résultats significatifs.

Ces données aideront à l'information des patients sur les possibles bénéfices à attendre grâce à l'initiation de l'ibrutinib, surtout pour ceux présentant un état psychique ou physique fortement altéré. Elles éclaireront également le praticien sur l'évolution possible de la qualité de vie ressentie de son patient. Dans la même optique, il semblerait judicieux de réaliser ces analyses statistiques sur les nouvelles thérapeutiques disponibles pour le traitement de la LLC. Ces résultats, une fois analysés, permettraient d'établir des protocoles plus spécifiques pour des patients avec une qualité de vie fortement dégradée à l'initiation thérapeutique, en choisissant le médicament assurant un bénéfice rapide en termes de qualité de vie.

Une étude sur une période plus longue aiderait à la détermination de l'évolution de la qualité de vie afin d'établir si elle s'accroît sur les années qui suivent l'initiation thérapeutique. Ce travail s'inscrit dans un objectif plus vaste ayant pour déterminant final la démocratisation de l'usage des scores de qualité de vie dans la pratique médicale et plus spécifiquement en oncologie. Ces scores ont préalablement montré une utilité comme indicateurs pronostiques pour certains cancers. Leur place au sein de la leucémie lymphoïde chronique reste à déterminer sur un échantillon de patients plus conséquent.

Cette étude s'est ensuite intéressée au lien entre score de qualité de vie dégradé et données sociodémographiques. Pour ce faire, nous avons réalisé des tests statistiques comparant la significativité des corrélations entre score dégradé et les facteurs étudiés de façon univariée puis multivariée.

Les données sociodémographiques influençant le score SF-36 initial ont révélé des corrélations significatives seulement pour la composante psychique de ce dernier. Ces résultats se sont montrés significatifs pour le CSP (n=76). Le lien entre CSP faible et survie après un cancer plus faible n'est plus à démontrer (89,90). Ainsi, ajoutée à une situation économique non favorable, une leucémie lymphoïde chronique dégrade

significativement le MCS initial. Cependant, cette significativité n'a pas été retrouvée sur l'ensemble de l'échantillon, remettant en cause ce résultat.

Après analyses approfondies des données recueillies lors de l'étude, un lien a été établi entre caryotype complexe (n=63 et n=76), symptôme B (n=63) et MCS dégradé. L'association entre symptômes B et MCS dégradé à M0 s'explique par la nature même de ces symptômes. Un manque de sommeil lié à des sueurs nocturnes, une perte de poids inexplicée, un état fébrile sans cause et une asthénie affectent l'état psychique des patients. Les liens entre MCS dégradé et caryotype complexe présument l'impact de la découverte d'un facteur génétique défavorable sur l'état psychique du patient. De même que pour le CSP, ces données n'ont pas été retrouvées sur l'ensemble de l'échantillon, remettant en doute leurs liens.

L'utilisation des facteurs sociodémographiques en complément des facteurs classiquement utilisés reste à approfondir. Cependant, les données obtenues semblent indiquer que la qualité de vie psychique initiale est directement influencée par la catégorie socioprofessionnelle. Pour confirmer ces résultats, une recherche sur un ensemble plus important de patients paraît pertinente.

Malgré les résultats obtenus, cette recherche a été réalisée sur un échantillon de taille réduite. En effet, le manque de significativité obtenu pour certains résultats pourrait être différent en augmentant la population de l'étude. De plus, l'utilisation d'un test spécifique à la pathologie permettrait d'améliorer l'évaluation de la qualité de vie des patients.

V. Bibliographie

- 1.Cancer [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- 2.Histoire et définition | Centre Paul Strauss [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.centre-paul-strauss.fr/comprendre-le-cancer/histoire-et-definition>
- 3.Données globales d'épidémiologie des cancers - Epidémiologie des cancers [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>
- 4.Bricard D, Jusot F, Beck F, Khlal M, Legleye S. L'évolution des inégalités sociales de tabagisme au cours du cycle de vie : une analyse selon le sexe et la génération. *estat.* 2015;475(1):89-112.
- 5.SPF. Epidémiologie du cancer [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/notices/epidemiologie-du-cancer>
- 6.Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 2 – Hémopathies malignes. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. :169.
7. Classification OMS des hémopathies lymphoïdes - Révision 2016 [Internet]. Lymphoma Care. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.lymphoma-care.fr/boite-a-outils/classification-oms-des-hemopathies-lymphoïdes/>
- 8.Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia.* 2022;36(7):1720-48.
- 9.MedG) V (admin. Leucémie lymphoïde chronique [Internet]. MedG. 2019 [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.medg.fr/leucemie-lymphoïde-chronique-llc/>
- 10.Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Leucémie lymphoïde chronique (LLC) - Hématologie et oncologie. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie/leuc%C3%A9mies/leuc%C3%A9mie-lympho%C3%AFde-chronique-llc?query=leuc%C3%A9mie%20lympho%C3%AFde%20chronique>
- 12.Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *American Journal of Hematology.* 2019;94(11):1266-87.
- 13.Quinquenel A, Guieze R. Physiopathologie de la leucémie lymphoïde chronique. :4.
- 14.Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* janv 2021;32(1):23-33.
- 15.Scarfò L, Ferreri AJM, Ghia P. Chronic lymphocytic leukaemia. *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 1 août 2016;104:169-82.
- 16.The Pathogenesis of Chronic Lymphocytic Leukemia - PMC [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4144790/>
- 17.Zhang S, Kipps TJ. The Pathogenesis of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Annu Rev Pathol Mech Dis.* 24 janv 2014;9(1):103-18.
- 18.La voie de signalisation du BCR - Caractéristiques physiologiques des LB-LLC [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://123dok.net/article/voie-signalisation-bcr-caract%C3%A9ristiques-physiologiques-lb-llc.zgw9l3on>
- 19.Crassini K, Stevenson WS, Mulligan SP, Best OG. Molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* sept 2019;186(5):668-84.
- 20.Zhou Z, Gong Q, Wang Y, Li M, Wang L, Ding H, et al. The biological function and clinical significance of SF3B1 mutations in cancer. *Biomark Res.* 3 sept 2020;8:38.

21. Cutrona G, Matis S, Colombo M, Massucco C, Baio G, Valdora F, et al. Effects of miRNA-15 and miRNA-16 expression replacement in chronic lymphocytic leukemia: implication for therapy. *Leukemia*. sept 2017;31(9):1894-904.
22. Balatti V, Pekarky Y, Rizzotto L, Croce C. miR Deregulation in CLL. In: *Advances in Chronic Lymphocytic Leukemia*. Springer. Springer; 2013. p. 350. (*Advances in Experimental Medicine and Biology*; vol. 792).
23. Montserrat E, Moreno C. Chronic lymphocytic leukaemia: a short overview. *Annals of Oncology*. sept 2008;19:vii320-5.
24. Item 318 – Leucémie lymphoïde chronique - Hématologie - ClinicalKey Student [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://www-clinicalkey-com-s.docadis.univ-tlse3.fr/student/content/book/3-s2.0-B9782294771552000084>
25. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL | Blood | American Society of Hematology. [cité 10 nov 2022]; Disponible sur: <https://ashpublications.org/blood/article/131/25/2745/37141/iwCLL-guidelines-for-diagnosis-indications-for>
26. Morrison VA. Infectious complications of chronic lymphocytic leukaemia: pathogenesis, spectrum of infection, preventive approaches. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 1 mars 2010;23(1):145-53.
27. CLL-069 Diagnosis and Management of Infectious Complications in Chronic Lymphocytic Leukemia - ScienceDirect [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2152265022013192>
28. Landgren O, Rapkin JS, Caporaso NE, Mellekjær L, Gridley G, Goldin LR, et al. Respiratory tract infections and subsequent risk of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1 mars 2007;109(5):2198-201.
29. VIDAL. VIDAL. 2021. Symptômes et complications de la leucémie lymphoïde chronique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/cancers/leucemie-lymphoide-chronique/symptomes.html>
30. Anne QUINQUENEL. Complication immunologique de la LLC. *HORIZON*. juill 2016;06(3):131-2.
31. Zent CS, Kay NE. Autoimmune Complications in Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL). *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 1 mars 2010;23(1):47-59.
32. Tadmor T, Levy I. Richter Transformation in Chronic Lymphocytic Leukemia: Update in the Era of Novel Agents. *Cancers (Basel)*. 14 oct 2021;13(20):5141.
33. NCCN Guidelines® Insights: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 3.2022 in: *Journal of the National Comprehensive Cancer Network Volume 20 Issue 6 (2022)* [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/20/6/article-p622.xml>
35. Chatzikonstantinou T, Demosthenous C, Baliakas P. Biology and Treatment of High-Risk CLL: Significance of Complex Karyotype. *Front Oncol*. 29 nov 2021;11:788761.
36. *Revue Médicale Suisse* [Internet]. [cité 10 nov 2022]. Leucémie lymphoïde chronique : quand débiter le traitement ? Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2013/revue-medicale-suisse-402/leucemie-lymphoide-chronique-quand-debuter-le-traitement>
38. EMA. ANNEXE I Résumé des caractéristiques du produits IMBRUVICA.
39. Quinquenel A, Aurrant-Schlein T, Clavert A, Cymbalista F, Dartigeas C, Davi F, et al. Diagnosis and Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: Recommendations of the French CLL Study Group (FILO). *HemaSphere*. oct 2020;4(5):e473.
40. Gallais F. Analyse pharmacocinétique-pharmacodynamique de l'ibrutinib dans le contexte d'une étude multidisciplinaire pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique. [Toulouse]: Paul Sabatier; 2020.

41. Blessou Ma. PHARMACOCINETIQUE ET SURVENUE D'EFFETS INDESIRABLES DE L'IBRUTINIB: SUIVI EN CONDITION DE VRAIE VIE [Thèse d'exercice]. [Toulouse]: Paul Sabatier; 02/17.
42. Munir T, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Barr PM, Reddy NM, et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol*. déc 2019;94(12):1353-63.
43. Barr PM, Owen C, Robak T, Tedeschi A, Bairey O, Burger JA, et al. Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv*. 8 juin 2022;6(11):3440-50.
44. Walewska R, Parry-Jones N, Eyre TA, Follows G, Martinez-Calle N, McCarthy H, et al. Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *British Journal of Haematology*. 2022;197(5):544-57.
45. Burger JA, Sivina M, Jain N, Kim E, Kadia T, Estrov Z, et al. Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 7 mars 2019;133(10):1011-9.
46. Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, Hanson CA, O'Brien S, Barrientos J, et al. Ibrutinib–Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 1 août 2019;381(5):432-43.
47. Bond DA, Woyach JA. Targeting BTK in CLL: Beyond Ibrutinib. *Curr Hematol Malig Rep*. juin 2019;14(3):197-205.
48. Dong R, Yan Y, Zeng X, Lin N, Tan B. Ibrutinib-Associated Cardiotoxicity: From the Pharmaceutical to the Clinical. *Drug Des Devel Ther*. 20 sept 2022;16:3225-39.
49. Liu J, Fitzgerald ME, Berndt MC, Jackson CW, Gartner TK. Bruton tyrosine kinase is essential for botrocetin/VWF-induced signaling and GPIb-dependent thrombus formation in vivo. *Blood*. 15 oct 2006;108(8):2596-603.
50. EMA. ANNEXE I Résumé des caractéristiques du produit VINCLIXTO.
51. Edlich F. BCL-2 proteins and apoptosis: Recent insights and unknowns. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. mai 2018;500(1):26-34.
52. Bose P, Gandhi VV, Konopleva MY. Pathways and mechanisms of venetoclax resistance. *Leuk Lymphoma*. sept 2017;58(9):2026-39.
53. Priault M, Manon S. Les protéines de la famille Bcl-2 à BH3 seulement. *Med Sci (Paris)*. févr 2002;18(2):145-7.
54. Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, Sinha A, Fink AM, Robrecht S, et al. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. sept 2020;21(9):1188-200.
55. Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink AM, Tandon M, Dixon M, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med*. 6 juin 2019;380(23):2225-36.
56. Freeman CL, Sehn LH. A tale of two antibodies: obinutuzumab versus rituximab. *British Journal of Haematology*. 2018;182(1):29-45.
57. EMA. ANNEXE I Résumé des caractéristiques du produit Calquence. 2020.
58. Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, et al. Acabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE-TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 18 avr 2020;395(10232):1278-91.
59. Seymour JF, Byrd JC, Ghia P, Kater AP, Chanan-Khan A, Furman RR, et al. Detailed safety profile of acalabrutinib vs ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia in the ELEVATE-RR trial. *Blood*. 24 août 2023;142(8):687-99.
60. EMA. ANNEXE I Résumé des caractéristiques du produit ZYDELIG. 2018.

61. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 13 mars 2014;370(11):997-1007.
62. Pongas G, Cheson BD. PI3K signaling pathway in normal B cells and indolent B-cell malignancies. *Seminars in Oncology*. déc 2016;43(6):647-54.
63. Ramanathan S, Jin F, Sharma S, Kearney BP. Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Idelalisib. *Clin Pharmacokinet*. janv 2016;55(1):33-45.
64. Khan M, Saif A, Sandler S, Mirrakhimov AE. Idelalisib for the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. *International Scholarly Research Notices*. 1 avr 2014;2014:e931858.
65. Smolewski P, Rydygier D. Efficacy and safety of idelalisib for the treatment of indolent B-cell malignancies. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 12 oct 2020;21(15):1915-26.
66. WHOQOL User Manual. WHO; 2012 p. 106.
67. Licu M, Ionescu CG, Paun S. Quality of Life in Cancer Patients: The Modern Psycho-Oncologic Approach for Romania—A Review. *Curr Oncol*. 20 juill 2023;30(7):6964-75.
68. De Haes JCJM, Van Knippenberg FCE. The quality of life of cancer patients: A review of the literature. *Social Science & Medicine*. janv 1985;20(8):809-17.
69. Allart-Vorelli P, Porro B, Baguet F, Michel A, Cousson-Gélie F. Haematological cancer and quality of life: a systematic literature review. *Blood Cancer J*. avr 2015;5(4):e305.
70. OMS, SFAP. Définition des soins palliatifs par l'OMS. SFAP; 2002.
71. Svensson H, Hatschek T, Johansson H, Einbeigi Z, Brandberg Y. Health-related quality of life as prognostic factor for response, progression-free survival, and survival in women with metastatic breast cancer. *Med Oncol*. juin 2012;29(2):432-8.
72. Epplein M, Zheng Y, Zheng W, Chen Z, Gu K, Penson D, et al. Quality of Life After Breast Cancer Diagnosis and Survival. *J Clin Oncol*. 1 févr 2011;29(4):406-12.
73. Quinten C, Coens C, Mauer M, Comte S, Sprangers MA, Cleeland C, et al. Baseline quality of life as a prognostic indicator of survival: a meta-analysis of individual patient data from EORTC clinical trials. *The Lancet Oncology*. sept 2009;10(9):865-71.
74. Molica S. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: A neglected issue. *Leukemia & Lymphoma*. janv 2005;46(12):1709-14.
75. Youron P, Singh C, Jindal N, Malhotra P, Khadwal A, Jain A, et al. Quality of life in patients of chronic lymphocytic leukemia using the EORTC QLQ-C30 and QLQ-CLL17 questionnaire. *Eur J Haematol*. déc 2020;105(6):755-62.
76. Pashos CL, Flowers CR, Kay NE, Weiss M, Lamanna N, Farber C, et al. Association of health-related quality of life with gender in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Support Care Cancer*. oct 2013;21(10):2853-60.
77. Else M, Cocks K, Crofts S, Wade R, Richards SM, Catovsky D, et al. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: 5-year results from the multicenter randomized LRF CLL4 trial. *Leukemia & Lymphoma*. juill 2012;53(7):1289-98.
78. Cramer P, Fraser G, Santucci-Silva R, Grosicki S, Dilhuydy MS, Janssens A, et al. Improvement of fatigue, physical functioning, and well-being among patients with severe impairment at baseline receiving ibrutinib in combination with bendamustine and rituximab for relapsed chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma in the HELIOS study. *Leukemia & Lymphoma*. 2 sept 2018;59(9):2075-84.
79. Barrientos JC, O'Brien S, Brown JR, Kay NE, Reddy NM, Coutre S, et al. Improvement in Parameters of Hematologic and Immunologic Function and Patient Well-being in the Phase III RESONATE Study of Ibrutinib Versus Ofatumumab in Patients With Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. déc 2018;18(12):803-813.e7.
80. Ochagavía Sufrategui M, Gil Lemus MÁ, Yáñez San Segundo L, Amado Diago CA, Barbadillo Villanueva S, Martínez Callejo V, et al. Adherencia y calidad de vida en los pacientes con leucemia

- linfocítica crónica tratados con antineoplásicos orales. *Farmacia Hospitalaria*. 1 mars 2023;47(2):69-74.
- 81.Deering KL, Sundaram M, Harshaw Q, Trudeau J, Barrientos JC. Health-related quality of life and treatment satisfaction in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) patients on ibrutinib compared to other CLL treatments in a real-world US cross sectional study. *PLoS One*. 6 oct 2022;17(10):e0270291.
- 82.Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 3 mars 1993;85(5):365-76.
- 83.Goswami P, Khatib Y, Salek S. Haematological malignancy: Are we measuring what is important to patients? A systematic review of quality-of-life instruments. *European Journal of Haematology*. 1 avr 2019;102(4):279-311.
- 84.Oerlemans S, Efficace F, Kieffer JM, Kyriakou C, Xochelli A, Levedahl K, et al. International validation of the EORTC QLQ-CLL17 questionnaire for assessment of health-related quality of life for patients with chronic lymphocytic leukaemia. *British Journal of Haematology*. 2022;197(4):431-41.
- 85.Monica 1776 Main Street Santa, California 90401-3208. 36-Item Short Form Survey from the RAND Medical Outcomes Study [Internet]. [cité 3 sept 2023]. Disponible sur: https://www.rand.org/health-care/surveys_tools/mos/36-item-short-form.html
- 86.Brazier JE, Harper R, Jones NM, O’Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ*. 18 juill 1992;305(6846):160-4.
- 87.FACIT Group [Internet]. [cité 3 sept 2023]. FACT-G. Disponible sur: <https://www.facit.org/measures/FACT-G>
88. Shanafelt TD, Bowen D, Venkat C, Slager SL, Zent CS, Kay NE, et al. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: an international survey of 1482 patients. *British Journal of Haematology*. 2007;139(2):255-64.
- 89.Allegre G, Bataille F, Pollion BC, G’Betie M, Marechal ML, Marty S, et al. Inégalités sociales de santé et Plan Cancer : les pays de la Loire. 2005;
- 90.Cayla F, Beaumont A., Cassadou S., Delpierre C., Ducros D, Grosclaude P., et al. INÉGALITÉS SOCIALES DE SANTÉ EN OCCITANIE.pdf. CREA-ORS Occitanie; 2018.

VI. Annexes

1. Analyse descriptive des scores PCS :

Sous-groupe : Ibru LLC & variable cible : PCS			
Caractéristique	Total, N = 78	+ que 50, N = 36	50 ou -, N = 42
Age			
N	78	36	42
Moyenne (ET)	68 (10)	69 (10)	66 (9)
Médiane (EI)	69 (64, 75)	70 (66, 77)	67 (58, 73)
Étendue	31, 84	31, 81	49, 84
Sexe			
Femme	26 (100,00%)	15 (57,69%)	11 (42,31%)
Homme	52 (100,00%)	21 (40,38%)	31 (59,62%)
CIRS_quanti			
N	78	36	42
Moyenne (ET)	3,12 (2,81)	3,86 (3,11)	2,48 (2,38)
Médiane (EI)	2,50 (1,00, 5,00)	3,00 (1,00, 5,50)	2,00 (0,25, 4,00)
Étendue	0,00, 11,00	0,00, 11,00	0,00, 10,00
CIRS_binaire			
0	16 (100,00%)	5 (31,25%)	11 (68,75%)
1 ou +	62 (100,00%)	31 (50,00%)	31 (50,00%)
Clairance_binaire			

60_ou_plus	50 (100,00%)	22 (44,00%)	28 (56,00%)
Inf_à_60	28 (100,00%)	14 (50,00%)	14 (50,00%)
Nb_trt_antérieurs_quantit			
N	78	36	42
Moyenne (ET)	1,26 (1,10)	1,39 (1,32)	1,14 (0,87)
Médiane (EI)	1,00 (1,00, 2,00)	1,00 (0,75, 2,00)	1,00 (1,00, 2,00)
Étendue	0,00, 6,00	0,00, 6,00	0,00, 4,00
Nb_trt_antérieurs_binaire			
3_ou_plus	7 (100,00%)	6 (85,71%)	1 (14,29%)
inf_à_3	71 (100,00%)	30 (42,25%)	41 (57,75%)
État_maladie			
Primo-traitement	20 (100,00%)	9 (45,00%)	11 (55,00%)
Réfractaire / rechute	58 (100,00%)	27 (46,55%)	31 (53,45%)
Réponse_au_trt_à_6_mois_quali			
Maladie stable	0 (NA%)	0 (NA%)	0 (NA%)
Progression de la maladie	1 (100,00%)	0 (0,00%)	1 (100,00%)
RC	0 (NA%)	0 (NA%)	0 (NA%)
RP avec lymphocytose	52 (100,00%)	22 (42,31%)	30 (57,69%)
RP sans lymphocytose	15 (100,00%)	8 (53,33%)	7 (46,67%)
(Missing)	10	6	4
Réponse_au_trt_à_6_mois_binaire			
4_ou_plus	1 (100,00%)	0 (0,00%)	1 (100,00%)

Inf_à_4	67 (100,00%)	30 (44,78%)	37 (55,22%)
(Missing)	10	6	4
Réponse_au_trt_à_12_mois_quali			
Progression de la maladie	1 (100,00%)	1 (100,00%)	0 (0,00%)
RC	1 (100,00%)	1 (100,00%)	0 (0,00%)
RP avec lymphocytose	35 (100,00%)	15 (42,86%)	20 (57,14%)
RP sans lymphocytose	27 (100,00%)	11 (40,74%)	16 (59,26%)
(Missing)	14	8	6
Réponse_au_trt_à_12_mois_binaire			
4_ou_plus	1 (100,00%)	1 (100,00%)	0 (0,00%)
Inf_à_4	63 (100,00%)	27 (42,86%)	36 (57,14%)
(Missing)	14	8	6
Cmoy_médicament			
N	76	35	41
Moyenne (ET)	26 (19)	26 (23)	27 (16)
Médiane (EI)	22 (14, 31)	21 (13, 28)	24 (14, 36)
Étendue	5, 138	5, 138	6, 75
(Missing)	2	1	1
Cmax_médicament			
N	76	35	41
Moyenne (ET)	176 (142)	166 (132)	185 (152)
Médiane (EI)	142 (71, 236)	111 (68, 229)	145 (82, 238)

Étendue	8, 737	30, 481	8, 737
(Missing)	2	1	1
AUC_médicament			
N	76	35	41
Moyenne (ET)	627 (467)	612 (559)	641 (377)
Médiane (EI)	536 (330, 752)	509 (313, 673)	580 (332, 875)
Étendue	126, 3 300	126, 3 300	142, 1 797
(Missing)	2	1	1
Cres_médicament			
N	65	28	37
Moyenne (ET)	4,62 (6,58)	6,13 (9,64)	3,48 (2,04)
Médiane (EI)	3,14 (2,07, 5,40)	3,98 (2,66, 5,87)	2,83 (1,91, 4,92)
Étendue	0,99, 53,48	0,99, 53,48	1,13, 8,63
(Missing)	13	8	5
Cmoy_métabolite			
N	76	35	41
Moyenne (ET)	66 (30)	62 (27)	69 (32)
Médiane (EI)	66 (42, 85)	63 (39, 85)	69 (46, 84)
Étendue	19, 195	19, 117	26, 195
(Missing)	2	1	1
Cmax_métabolite			
N	76	35	41

Moyenne (ET)	211 (109)	196 (104)	223 (113)
Médiane (EI)	188 (124, 281)	166 (116, 285)	200 (155, 263)
Étendue	46, 702	46, 413	82, 702
(Missing)	2	1	1
AUC_métabolite			
N	76	35	41
Moyenne (ET)	1 576 (721)	1 492 (652)	1 647 (777)
Médiane (EI)	1 586 (1 012, 2 032)	1 522 (945, 2 034)	1 652 (1 097, 2 010)
Étendue	464, 4 683	464, 2 814	614, 4 683
(Missing)	2	1	1
Cres_métabolite			
N	76	35	41
Moyenne (ET)	22 (15)	22 (14)	23 (17)
Médiane (EI)	21 (10, 28)	19 (10, 30)	23 (12, 28)
Étendue	2, 78	2, 58	3, 78
(Missing)	2	1	1
Cmoy_méd_met			
N	76	35	41
Moyenne (ET)	92 (43)	88 (41)	95 (45)
Médiane (EI)	90 (56, 118)	89 (50, 114)	91 (61, 119)
Étendue	24, 270	24, 200	33, 270
(Missing)	2	1	1

Cmax_méd_met			
N	76	35	41
Moyenne (ET)	387 (215)	362 (207)	408 (221)
Médiane (EI)	345 (210, 528)	284 (192, 531)	349 (231, 518)
Étendue	75, 1 155	75, 808	137, 1 155
(Missing)	2	1	1
AUC_méd_met			
N	76	35	41
Moyenne (ET)	2 203 (1 041)	2 104 (986)	2 287 (1 091)
Médiane (EI)	2 153 (1 347, 2 829)	2 133 (1 197, 2 725)	2 174 (1 467, 2 854)
Étendue	590, 6 480	590, 4 791	790, 6 480
(Missing)	2	1	1
Cres_méd_met			
N	65	28	37
Moyenne (ET)	28 (18)	29 (20)	27 (16)
Médiane (EI)	24 (17, 32)	24 (17, 33)	26 (18, 32)
Étendue	4, 96	6, 96	4, 81
(Missing)	13	8	5
Génotype_cyp_3_à_4			
1	70 (100,00%)	34 (48,57%)	36 (51,43%)
2	8 (100,00%)	2 (25,00%)	6 (75,00%)
Génotype_cyp_3_à_5			

3	4 (100,00%)	1 (25,00%)	3 (75,00%)
4	74 (100,00%)	35 (47,30%)	39 (52,70%)
EI_cardio_1an			
0	66 (100,00%)	29 (43,94%)	37 (56,06%)
1	12 (100,00%)	7 (58,33%)	5 (41,67%)
EI_HTA_1an			
0	65 (100,00%)	31 (47,69%)	34 (52,31%)
1	13 (100,00%)	5 (38,46%)	8 (61,54%)
EI_saignement_1an			
0	32 (100,00%)	15 (46,88%)	17 (53,12%)
1	46 (100,00%)	21 (45,65%)	25 (54,35%)
EI_IFN_1an			
0	50 (100,00%)	22 (44,00%)	28 (56,00%)
1	28 (100,00%)	14 (50,00%)	14 (50,00%)
EI_IFN_1an_grave			
0	76 (100,00%)	35 (46,05%)	41 (53,95%)
1	2 (100,00%)	1 (50,00%)	1 (50,00%)
EI_musculo_1an			
0	23 (100,00%)	10 (43,48%)	13 (56,52%)
1	55 (100,00%)	26 (47,27%)	29 (52,73%)
EI_neutropénie_1an			
0	54 (100,00%)	24 (44,44%)	30 (55,56%)

1	24 (100,00%)	12 (50,00%)	12 (50,00%)
EI_neutropénie_1an_grave			
0	66 (100,00%)	31 (46,97%)	35 (53,03%)
1	12 (100,00%)	5 (41,67%)	7 (58,33%)
EI_Transa_foie_1an			
0	70 (100,00%)	33 (47,14%)	37 (52,86%)
1	8 (100,00%)	3 (37,50%)	5 (62,50%)
EI_diarrhée_1an			
0	53 (100,00%)	23 (43,40%)	30 (56,60%)
1	25 (100,00%)	13 (52,00%)	12 (48,00%)
Statut_marital			
Accompagné	57 (100,00%)	26 (45,61%)	31 (54,39%)
Seul	21 (100,00%)	10 (47,62%)	11 (52,38%)
Habitat_binaire			
rural <5000	38 (100,00%)	16 (42,11%)	22 (57,89%)
urbain >5000	40 (100,00%)	20 (50,00%)	20 (50,00%)
Niveau_instruction			
+ que le bac	21 (100,00%)	9 (42,86%)	12 (57,14%)
Bac ou -	57 (100,00%)	27 (47,37%)	30 (52,63%)
Situation_pro			
Actif	12 (100,00%)	2 (16,67%)	10 (83,33%)
Non actif	66 (100,00%)	34 (51,52%)	32 (48,48%)

EDI			
Défavorisation_Non	44 (100,00%)	20 (45,45%)	24 (54,55%)
Défavorisation_Oui	34 (100,00%)	16 (47,06%)	18 (52,94%)
CSP_binaire			
Élevée	38 (100,00%)	13 (34,21%)	25 (65,79%)
Faible	40 (100,00%)	23 (57,50%)	17 (42,50%)
Ressources_binaire			
+ que 2 SMIC	37 (100,00%)	17 (45,95%)	20 (54,05%)
2 SMIC ou -	41 (100,00%)	19 (46,34%)	22 (53,66%)
PCS_M0_quanti			
N	78	36	42
Moyenne (ET)	55 (23)	34 (12)	72 (14)
Médiane (EI)	52 (40, 76)	38 (24, 45)	72 (59, 84)
Étendue	5, 98	5, 50	50, 98
MCS_M0_quanti			
N	78	36	42
Moyenne (ET)	55 (23)	38 (15)	70 (19)
Médiane (EI)	53 (38, 79)	38 (28, 50)	78 (55, 85)
Étendue	4, 98	4, 70	16, 98
MCS_M0_binaire			
+ que 50	33 (100,00%)	28 (84,85%)	5 (15,15%)
50 ou -	45 (100,00%)	8 (17,78%)	37 (82,22%)

Décès			
0	50 (100,00%)	21 (42,00%)	29 (58,00%)
1	28 (100,00%)	15 (53,57%)	13 (46,43%)
Rechute_progression			
0	41 (100,00%)	16 (39,02%)	25 (60,98%)
1	37 (100,00%)	20 (54,05%)	17 (45,95%)
PFS			
N	78	36	42
Moyenne (ET)	37 (18)	34 (19)	40 (17)
Médiane (EI)	42 (24, 50)	39 (20, 50)	44 (33, 50)
Étendue	0, 65	0, 65	0, 64
OS			
N	78	36	42
Moyenne (ET)	45 (16)	44 (17)	46 (16)
Médiane (EI)	49 (41, 57)	50 (35, 54)	48 (41, 58)
Étendue	0, 67	3, 67	0, 64
Arrêt_trt_1an			
0	62 (100,00%)	27 (43,55%)	35 (56,45%)
1	16 (100,00%)	9 (56,25%)	7 (43,75%)
Présence_symptôme_B_LLC			
0	59 (100,00%)	26 (44,07%)	33 (55,93%)
1	18 (100,00%)	10 (55,56%)	8 (44,44%)

(Missing)	1	0	1
Délétion_17p_LLC			
0	46 (100,00%)	19 (41,30%)	27 (58,70%)
1	31 (100,00%)	17 (54,84%)	14 (45,16%)
(Missing)	1	0	1
Délétion_11q_LLC			
0	48 (100,00%)	24 (50,00%)	24 (50,00%)
1	26 (100,00%)	11 (42,31%)	15 (57,69%)
(Missing)	4	1	3
Mutation_TP53_LLC			
0	35 (100,00%)	15 (42,86%)	20 (57,14%)
1	29 (100,00%)	16 (55,17%)	13 (44,83%)
(Missing)	14	5	9
Statut_IgVH_LLC			
1	16 (100,00%)	7 (43,75%)	9 (56,25%)
2	59 (100,00%)	28 (47,46%)	31 (52,54%)
(Missing)	3	1	2
Caryotype_complexe_LLC			
0	36 (100,00%)	13 (36,11%)	23 (63,89%)
1	41 (100,00%)	23 (56,10%)	18 (43,90%)
(Missing)	1	0	1

2. Analyse univariée du score PCS :

Sous-groupe : Ibru LLC & variable cible : PCS				
Caractéristique	N	OR	95% CI	p-value
Age	78	0,97	0,92 – 1,01	0,17
Sexe	78			
Femme		—	—	
Homme		2,01	0,78 – 5,34	0,15
CIRS_quanti	78	0,83	0,69 – 0,98	0,034
CIRS_binaire	78			
0		—	—	
1 ou +		0,45	0,13 – 1,41	0,19
Clairance_binaire	78			
60_ou_plus		—	—	
Inf_à_60		0,79	0,31 – 1,99	0,61
Nb_trt_antérieurs_quanti	78	0,81	0,52 – 1,22	0,33
Nb_trt_antérieurs_binaire	78			
3_ou_plus		—	—	
Inf_à_3		8,20	1,31 – 159	0,057
État_maladie	78			
Primo-traitement		—	—	
Réfractaire / rechute		0,94	0,33 – 2,61	0,90
Réponse_au_trt_à_6_mois_quali	68			
RP avec lymphocytose		—	—	

Progression de la maladie		4 222 396	0,00 – NA	>0,99
RP sans lymphocytose		0,64	0,20 – 2,04	0,45
Réponse_au_trt_à_6_mois_binaire	68			
4_ou_plus		—	—	
Inf_à_4		0,00		>0,99
Réponse_au_trt_à_12_mois_quali	64			
RP avec lymphocytose		—	—	
Progression de la maladie		0,00		>0,99
RC		0,00		>0,99
RP sans lymphocytose		1,09	0,39 – 3,06	0,87
Réponse_au_trt_à_12_mois_binaire	64			
4_ou_plus		—	—	
Inf_à_4		7 677 084	0,00 – NA	>0,99
Cmoy_médicament	76	1,00	0,98 – 1,03	0,79
Cmax_médicament	76	1,00	1,00 – 1,00	0,57
AUC_médicament	76	1,00	1,00 – 1,00	0,79
Cres_médicament	65	0,85	0,67 – 1,00	0,13
Cmoy_métabolite	76	1,01	0,99 – 1,02	0,35
Cmax_métabolite	76	1,00	1,00 – 1,01	0,29
AUC_métabolite	76	1,00	1,00 – 1,00	0,35
Cres_métabolite	76	1,00	0,98 – 1,04	0,77
Cmoy_méd_met	76	1,00	0,99 – 1,02	0,45
Cmax_méd_met	76	1,00	1,00 – 1,00	0,36
AUC_méd_met	76	1,00	1,00 – 1,00	0,44

Cres_méd_met	65	0,99	0,96 – 1,02	0,60
Génotype_cyp_3_à_4	78			
1		—	—	
2		2,83	0,60 – 20,3	0,22
Génotype_cyp_3_à_5	78			
3		—	—	
4		0,37	0,02 – 3,05	0,40
EI_cardio_1an	78			
0		—	—	
1		0,56	0,15 – 1,93	0,36
EI_HTA_1an	78			
0		—	—	
1		1,46	0,44 – 5,27	0,54
EI_saignement_1an	78			
0		—	—	
1		1,05	0,42 – 2,60	0,92
EI_IFN_1an	78			
0		—	—	
1		0,79	0,31 – 1,99	0,61
EI_IFN_1an_grave	78			
0		—	—	
1		0,85	0,03 – 22,1	0,91
EI_musculo_1an	78			
0		—	—	

1		0,86	0,32 – 2,28	0,76
EI_neutropénie_1an	78			
0		—	—	
1		0,80	0,30 – 2,11	0,65
EI_neutropénie_1an_grave	78			
0		—	—	
1		1,24	0,36 – 4,57	0,73
EI_transa_foie_1an	78			
0		—	—	
1		1,49	0,34 – 7,70	0,61
EI_diarrhée_1an	78			
0		—	—	
1		0,71	0,27 – 1,84	0,48
Statut_marital	78			
Accompagné		—	—	
Seul		0,92	0,34 – 2,54	0,87
Habitat_binaire	78			
rural <5000		—	—	
urbain >5000		0,73	0,29 – 1,77	0,48
Niveau_instruction	78			
+ que le bac		—	—	
Bac ou -		0,83	0,30 – 2,28	0,72
Situation_pro	78			
Actif		—	—	

Non actif		0,19	0,03 – 0,78	0,040
EDI	78			
Défavorisation_Non		—	—	
Défavorisation_Oui		0,94	0,38 – 2,31	0,89
CSP_binaire	78			
Élevée		—	—	
Faible		0,38	0,15 – 0,95	0,041
Ressources_binaire	78			
+ que 2 SMIC		—	—	
2 SMIC ou -		0,98	0,40 – 2,41	0,97
PCS_M0_quanti	78	1 939 820 871 731 433 728	Inf – Inf	>0,99
MCS_M0_quanti	78	1,10	1,06 – 1,16	<0,001
MCS_M0_binaire	78			
+ que 50		—	—	
50 ou -		25,9	8,25 – 97,3	<0,001
Décès	78			
0		—	—	
1		0,63	0,24 – 1,59	0,33
Rechute_progression	78			
0		—	—	
1		0,54	0,22 – 1,33	0,19
PFS	78	1,02	1,00 – 1,05	0,12

OS	78	1,01	0,98 – 1,03	0,72
Arrêt_trt_1an	78			
0		—	—	
1		0,60	0,19 – 1,81	0,37
Présence_symptôme_B_LLC	77			
0		—	—	
1		0,63	0,21 – 1,82	0,39
Délétion_17p_LLC	77			
0		—	—	
1		0,58	0,23 – 1,45	0,24
Délétion_11q_LLC	74			
0		—	—	
1		1,36	0,52 – 3,63	0,53
Mutation_TP53_LLC	64			
0		—	—	
1		0,61	0,22 – 1,64	0,33
Statut_IgVH_LLC	75			
1		—	—	
2		0,86	0,27 – 2,61	0,79
Caryotype_complexe_LLC	77			
0		—	—	
1		0,44	0,17 – 1,10	0,082

3. Analyse multivariée des scores PCS :

Sous-groupe : Ibru LLC & variable cible : PCS											
Variable	Modalité de référence	N	Modèle multivarié				N	Modèle multivarié			
			OR	2.5 %	97.5 %	p		OR	2.5 %	97.5 %	p
CIRS_quanti		64	0,94	0,72	1,20	0,6151	65	0,95	0,74	1,23	0,7121
Cres_médicament			0,79	0,59	0,98	0,1012		0,83	0,63	1,00	0,1689
CSP_binaire	Élevée		0,28	0,07	1,03	0,0657		0,46	0,14	1,47	0,1958
Rechute_progression	0		0,39	0,11	1,29	0,1304		0,32	0,09	1,00	0,0583
Caryotype_complexe_LLC	0		0,30	0,07	1,06	0,0712		-	-	-	-
Variable	Modalité de référence	N	Modèle multivarié				N	Modèle multivarié			
			OR	2.5 %	97.5 %	p		OR	2.5 %	97.5 %	p
CIRS_quanti		77	0,88	0,71	1,08	0,2263	78	0,87	0,70	1,07	0,1958
CSP_binaire	Élevée		0,39	0,14	1,08	0,0738		0,46	0,17	1,22	0,1214
Rechute_progression	0		0,46	0,16	1,28	0,1414		0,42	0,15	1,12	0,0904
Caryotype_complexe_LLC	0		0,50	0,17	1,39	0,1852		-	-	-	-

4. Analyse descriptive des scores MCS :

Sous-groupe : Ibru LLC & variable cible : MCS			
Caractéristique	Total, N = 78	+ que 50, N = 33	50 ou -, N = 45
Age			
N	78	33	45
Moyenne (ET)	68 (10)	68 (11)	67 (8)
Médiane (EI)	69 (64, 75)	70 (65, 77)	68 (63, 73)
Étendue	31, 84	31, 81	49, 84
Sexe			
Femme	26 (100,00%)	13 (50,00%)	13 (50,00%)
Homme	52 (100,00%)	20 (38,46%)	32 (61,54%)
CIRS_quanti			
N	78	33	45
Moyenne (ET)	3,12 (2,81)	3,64 (2,93)	2,73 (2,68)
Médiane (EI)	2,50 (1,00, 5,00)	3,00 (1,00, 5,00)	2,00 (1,00, 4,00)
Étendue	0,00, 11,00	0,00, 11,00	0,00, 10,00
CIRS_binaire			
0	16 (100,00%)	5 (31,25%)	11 (68,75%)
1 ou +	62 (100,00%)	28 (45,16%)	34 (54,84%)
Clairance_binaire			
60_ou_plus	50 (100,00%)	19 (38,00%)	31 (62,00%)
Inf_à_60	28 (100,00%)	14 (50,00%)	14 (50,00%)

Nb_trt_antérieurs_quanti			
N	78	33	45
Moyenne (ET)	1,26 (1,10)	1,30 (1,19)	1,22 (1,04)
Médiane (EI)	1,00 (1,00, 2,00)	1,00 (0,00, 2,00)	1,00 (1,00, 2,00)
Étendue	0,00, 6,00	0,00, 4,00	0,00, 6,00
Nb_trt_antérieurs_binaire			
3_ou_plus	7 (100,00%)	6 (85,71%)	1 (14,29%)
Inf_à_3	71 (100,00%)	27 (38,03%)	44 (61,97%)
État_maladie			
Primo-traitement	20 (100,00%)	9 (45,00%)	11 (55,00%)
Réfractaire / rechute	58 (100,00%)	24 (41,38%)	34 (58,62%)
Réponse_au_trt_à_6_mois_quali			
Maladie stable	0 (NA%)	0 (NA%)	0 (NA%)
Progression de la maladie	1 (100,00%)	0 (0,00%)	1 (100,00%)
RC	0 (NA%)	0 (NA%)	0 (NA%)
RP avec lymphocytose	52 (100,00%)	21 (40,38%)	31 (59,62%)
RP sans lymphocytose	15 (100,00%)	6 (40,00%)	9 (60,00%)
(Missing)	10	6	4
Réponse_au_trt_à_6_mois_binaire			
4_ou_plus	1 (100,00%)	0 (0,00%)	1 (100,00%)
Inf_à_4	67 (100,00%)	27 (40,30%)	40 (59,70%)
(Missing)	10	6	4

Réponse_au_trt_à_12_mois_quali			
Progression de la maladie	1 (100,00%)	1 (100,00%)	0 (0,00%)
RC	1 (100,00%)	0 (0,00%)	1 (100,00%)
RP avec lymphocytose	35 (100,00%)	15 (42,86%)	20 (57,14%)
RP sans lymphocytose	27 (100,00%)	8 (29,63%)	19 (70,37%)
(Missing)	14	9	5
Réponse_au_trt_à_12_mois_binaire			
4_ou_plus	1 (100,00%)	1 (100,00%)	0 (0,00%)
Inf_à_4	63 (100,00%)	23 (36,51%)	40 (63,49%)
(Missing)	14	9	5
Cmoy_médicament			
N	76	32	44
Moyenne (ET)	26 (19)	25 (16)	27 (22)
Médiane (EI)	22 (14, 31)	22 (14, 32)	24 (14, 31)
Étendue	5, 138	5, 75	6, 138
(Missing)	2	1	1
Cmax_médicament			
N	76	32	44
Moyenne (ET)	176 (142)	177 (151)	176 (138)
Médiane (EI)	142 (71, 236)	144 (72, 239)	142 (70, 236)
Étendue	8, 737	30, 737	8, 556
(Missing)	2	1	1

AUC_médicament			
N	76	32	44
Moyenne (ET)	627 (467)	596 (390)	651 (518)
Médiane (EI)	536 (330, 752)	518 (332, 767)	576 (326, 752)
Étendue	126, 3 300	126, 1 797	142, 3 300
(Missing)	2	1	1
Cres_médicament			
N	65	25	40
Moyenne (ET)	4,62 (6,58)	4,50 (2,49)	4,70 (8,20)
Médiane (EI)	3,14 (2,07, 5,40)	3,90 (2,86, 5,83)	2,78 (1,86, 4,97)
Étendue	0,99, 53,48	0,99, 11,14	1,13, 53,48
(Missing)	13	8	5
Cmoy_métabolite			
N	76	32	44
Moyenne (ET)	66 (30)	70 (36)	63 (24)
Médiane (EI)	66 (42, 85)	68 (40, 89)	65 (44, 79)
Étendue	19, 195	19, 195	22, 125
(Missing)	2	1	1
Cmax_métabolite			
N	76	32	44
Moyenne (ET)	211 (109)	220 (115)	204 (106)
Médiane (EI)	188 (124, 281)	196 (123, 303)	188 (127, 243)

Étendue	46, 702	46, 431	82, 702
(Missing)	2	1	1
AUC_métabolite			
N	76	32	44
Moyenne (ET)	1 576 (721)	1 672 (874)	1 505 (587)
Médiane (EI)	1 586 (1 012, 2 032)	1 635 (951, 2 142)	1 551 (1 061, 1 891)
Étendue	464, 4 683	464, 4 683	529, 3 007
(Missing)	2	1	1
Cres_métabolite			
N	76	32	44
Moyenne (ET)	22 (15)	24 (16)	21 (15)
Médiane (EI)	21 (10, 28)	21 (13, 31)	20 (9, 28)
Étendue	2, 78	2, 78	3, 64
(Missing)	2	1	1
Cmoy_méd_met			
N	76	32	44
Moyenne (ET)	92 (43)	94 (50)	90 (38)
Médiane (EI)	90 (56, 118)	98 (50, 119)	82 (59, 116)
Étendue	24, 270	24, 270	33, 200
(Missing)	2	1	1
Cmax_méd_met			
N	76	32	44

Moyenne (ET)	387 (215)	396 (244)	380 (193)
Médiane (EI)	345 (210, 528)	363 (189, 549)	326 (218, 501)
Étendue	75, 1 155	75, 1 155	137, 894
(Missing)	2	1	1
AUC_méd_met			
N	76	32	44
Moyenne (ET)	2 203 (1 041)	2 268 (1 206)	2 156 (915)
Médiane (EI)	2 153 (1 347, 2 829)	2 362 (1 192, 2 850)	1 969 (1 408, 2 789)
Étendue	590, 6 480	590, 6 480	790, 4 791
(Missing)	2	1	1
Cres_méd_met			
N	65	25	40
Moyenne (ET)	28 (18)	30 (17)	26 (18)
Médiane (EI)	24 (17, 32)	25 (19, 37)	24 (15, 31)
Étendue	4, 96	9, 81	4, 96
(Missing)	13	8	5
Génotype_cyp_3_à_4			
1	70 (100,00%)	30 (42,86%)	40 (57,14%)
2	8 (100,00%)	3 (37,50%)	5 (62,50%)
Génotype_cyp_3_à_5			
3	4 (100,00%)	0 (0,00%)	4 (100,00%)
4	74 (100,00%)	33 (44,59%)	41 (55,41%)

EI_cardio_1an			
0	66 (100,00%)	27 (40,91%)	39 (59,09%)
1	12 (100,00%)	6 (50,00%)	6 (50,00%)
EI_HTA_1an			
0	65 (100,00%)	26 (40,00%)	39 (60,00%)
1	13 (100,00%)	7 (53,85%)	6 (46,15%)
EI_saignement_1an			
0	32 (100,00%)	12 (37,50%)	20 (62,50%)
1	46 (100,00%)	21 (45,65%)	25 (54,35%)
EI_IFN_1an			
0	50 (100,00%)	20 (40,00%)	30 (60,00%)
1	28 (100,00%)	13 (46,43%)	15 (53,57%)
EI_IFN_1an_grave			
0	76 (100,00%)	32 (42,11%)	44 (57,89%)
1	2 (100,00%)	1 (50,00%)	1 (50,00%)
EI_musculo_1an			
0	23 (100,00%)	7 (30,43%)	16 (69,57%)
1	55 (100,00%)	26 (47,27%)	29 (52,73%)
EI_neutropénie_1an			
0	54 (100,00%)	22 (40,74%)	32 (59,26%)
1	24 (100,00%)	11 (45,83%)	13 (54,17%)
EI_neutropénie_1an_grave			

0	66 (100,00%)	28 (42,42%)	38 (57,58%)
1	12 (100,00%)	5 (41,67%)	7 (58,33%)
EI_transa_foie_1an			
0	70 (100,00%)	31 (44,29%)	39 (55,71%)
1	8 (100,00%)	2 (25,00%)	6 (75,00%)
EI_diarrhée_1an			
0	53 (100,00%)	24 (45,28%)	29 (54,72%)
1	25 (100,00%)	9 (36,00%)	16 (64,00%)
Statut_marital			
Accompagné	57 (100,00%)	23 (40,35%)	34 (59,65%)
Seul	21 (100,00%)	10 (47,62%)	11 (52,38%)
Habitat_binaire			
rural <5000	38 (100,00%)	17 (44,74%)	21 (55,26%)
urbain >5000	40 (100,00%)	16 (40,00%)	24 (60,00%)
Niveau_instruction			
+ que le bac	21 (100,00%)	7 (33,33%)	14 (66,67%)
Bac ou -	57 (100,00%)	26 (45,61%)	31 (54,39%)
Situation_pro			
Actif	12 (100,00%)	3 (25,00%)	9 (75,00%)
Non actif	66 (100,00%)	30 (45,45%)	36 (54,55%)
EDI			
Défavorisation_Non	44 (100,00%)	20 (45,45%)	24 (54,55%)

Défavorisation_Oui	34 (100,00%)	13 (38,24%)	21 (61,76%)
CSP_binaire			
Élevée	38 (100,00%)	12 (31,58%)	26 (68,42%)
Faible	40 (100,00%)	21 (52,50%)	19 (47,50%)
Ressources_binaire			
+ que 2 SMIC	37 (100,00%)	12 (32,43%)	25 (67,57%)
2 SMIC ou -	41 (100,00%)	21 (51,22%)	20 (48,78%)
PCS_M0_quant			
N	78	33	45
Moyenne (ET)	55 (23)	36 (13)	68 (19)
Médiane (EI)	52 (40, 76)	38 (25, 47)	69 (55, 83)
Étendue	5, 98	14, 58	5, 98
PCS_M0_binaire			
+ que 50	36 (100,00%)	28 (77,78%)	8 (22,22%)
50 ou -	42 (100,00%)	5 (11,90%)	37 (88,10%)
MCS_M0_quant			
N	78	33	45
Moyenne (ET)	55 (23)	33 (12)	72 (14)
Médiane (EI)	53 (38, 79)	35 (26, 40)	77 (58, 84)
Étendue	4, 98	4, 50	51, 98
Décès			
0	50 (100,00%)	20 (40,00%)	30 (60,00%)

1	28 (100,00%)	13 (46,43%)	15 (53,57%)
Rechute_progression			
0	41 (100,00%)	13 (31,71%)	28 (68,29%)
1	37 (100,00%)	20 (54,05%)	17 (45,95%)
PFS			
N	78	33	45
Moyenne (ET)	37 (18)	33 (20)	41 (15)
Médiane (EI)	42 (24, 50)	38 (12, 47)	44 (33, 51)
Étendue	0, 65	0, 65	0, 64
OS			
N	78	33	45
Moyenne (ET)	45 (16)	45 (19)	46 (14)
Médiane (EI)	49 (41, 57)	50 (41, 59)	47 (41, 57)
Étendue	0, 67	3, 67	0, 64
Arrêt_trt_1an			
0	62 (100,00%)	23 (37,10%)	39 (62,90%)
1	16 (100,00%)	10 (62,50%)	6 (37,50%)
Présence_symptôme_B_LLC			
0	59 (100,00%)	21 (35,59%)	38 (64,41%)
1	18 (100,00%)	11 (61,11%)	7 (38,89%)
(Missing)	1	1	0
Délétion_17p_LLC			

0	46 (100,00%)	17 (36,96%)	29 (63,04%)
1	31 (100,00%)	16 (51,61%)	15 (48,39%)
(Missing)	1	0	1
Délétion_11q_LLC			
0	48 (100,00%)	21 (43,75%)	27 (56,25%)
1	26 (100,00%)	11 (42,31%)	15 (57,69%)
(Missing)	4	1	3
Mutation_TP53_LLC			
0	35 (100,00%)	11 (31,43%)	24 (68,57%)
1	29 (100,00%)	17 (58,62%)	12 (41,38%)
(Missing)	14	5	9
Statut_IgVH_LLC			
1	16 (100,00%)	6 (37,50%)	10 (62,50%)
2	59 (100,00%)	25 (42,37%)	34 (57,63%)
(Missing)	3	2	1
Caryotype_complexe_LLC			
0	36 (100,00%)	8 (22,22%)	28 (77,78%)
1	41 (100,00%)	25 (60,98%)	16 (39,02%)
(Missing)	1	0	1

5. Analyse univariée des scores MCS :

Sous-groupe : Ibru LLC & variable cible : MCS				
Caractéristique	N	OR	95% CI	p-value
Age	78	0,99	0,94 – 1,04	0,72
Sexe	78			
Femme		—	—	
Homme		1,60	0,62 – 4,18	0,33
CIRS_quanti	78	0,89	0,75 – 1,05	0,16
CIRS_binaire	78			
0		—	—	
1 ou +		0,55	0,16 – 1,71	0,32
Clairance_binaire	78			
60_ou_plus		—	—	
Inf_à_60		0,61	0,24 – 1,56	0,30
Nb_trt_ant »rieurs_quanti	78	0,93	0,61 – 1,42	0,75
Nb_trt_ant »rieurs_binaire	78			
3_ou_plus		—	—	
Inf_à_3		9,78	1,56 – 190	0,040
État_maladie	78			
Primo-traitement		—	—	
Réfractaire / rechute		1,16	0,41 – 3,23	0,78
Réponse_au_trt_à_6_mois_quali	68			
RP avec lymphocytose		—	—	

Progression de la maladie		3 900 454	0,00 – NA	>0,99
RP sans lymphocytose		1,02	0,32 – 3,43	0,98
Réponse_au_trt_à_6_mois_binaire	68			
4_ou_plus		—	—	
Inf_à_4		0,00		>0,99
Réponse_au_trt_à_12_mois_quali	64			
RP avec lymphocytose		—	—	
Progression de la maladie		0,00		>0,99
RC		11 738 521	0,00 – NA	>0,99
RP sans lymphocytose		1,78	0,62 – 5,33	0,29
Réponse_au_trt_à_12_mois_binaire	64			
4_ou_plus		—	—	
Inf_à_4		10 013 588	0,00 – NA	>0,99
Cmoy_médicament	76	1,01	0,98 – 1,03	0,61
Cmax_médicament	76	1,00	1,00 – 1,00	0,98
AUC_médicament	76	1,00	1,00 – 1,00	0,61
Cres_médicament	65	1,00	0,93 – 1,12	0,90
Cmoy_métabolite	76	0,99	0,98 – 1,01	0,32
Cmax_métabolite	76	1,00	0,99 – 1,00	0,54
AUC_métabolite	76	1,00	1,00 – 1,00	0,32
Cres_métabolite	76	0,99	0,96 – 1,02	0,47
Cmoy_méd_met	76	1,00	0,99 – 1,01	0,64
Cmax_med_met	76	1,00	1,00 – 1,00	0,74
AUC_méd_mét	76	1,00	1,00 – 1,00	0,64

Cres_méd_met	65	0,99	0,96 – 1,02	0,38
Génotype_cyp_3_à_4	78			
1		—	—	
2		1,25	0,28 – 6,48	0,77
Génotype_cyp_3_à_5	78			
3		—	—	
4		0,00		0,99
EI_cardio_1an	78			
0		—	—	
1		0,69	0,20 – 2,43	0,56
EI_HTA_1an	78			
0		—	—	
1		0,57	0,17 – 1,91	0,36
EI_saignement_1an	78			
0		—	—	
1		0,71	0,28 – 1,78	0,47
EI_IFN_1an	78			
0		—	—	
1		0,77	0,30 – 1,97	0,58
EI_IFN_1an_grave	78			
0		—	—	
1		0,73	0,03 – 18,9	0,82
EI_musculo_1an	78			
0		—	—	

1		0,49	0,17 – 1,34	0,17
EI_neutropénie_1an	78			
0		—	—	
1		0,81	0,31 – 2,16	0,67
EI_neutropénie_1an_grave	78			
0		—	—	
1		1,03	0,30 – 3,80	0,96
EI_transa_foie_1an	78			
0		—	—	
1		2,38	0,51 – 17,1	0,31
EI_diarrhée_1an	78			
0		—	—	
1		1,47	0,56 – 4,03	0,44
Statut_marital	78			
Accompagné		—	—	
Seul		0,74	0,27 – 2,06	0,56
Habitat_binaire	78			
Rural <5000		—	—	
Urbain >5000		1,21	0,49 – 3,01	0,67
Niveau_instruction	78			
+ que le bac		—	—	
Bac ou -		0,60	0,20 – 1,66	0,33
Situation_pro	78			
Actif		—	—	

Non actif		0,40	0,08 – 1,48	0,20
EDI	78			
Défavorisation_Non		—	—	
Défavorisation_Oui		1,35	0,54 – 3,39	0,52
CSP_binaire	78			
Elevée		—	—	
Faible		0,42	0,16 – 1,04	0,064
Ressources_binaire	78			
+ que 2 SMIC		—	—	
2 SMIC ou -		0,46	0,18 – 1,14	0,10
PCS_M0_quanti	78	1,12	1,07 – 1,19	<0,001
PCS_M0_binaire	78			
+ que 50		—	—	
50 ou -		25,9	8,25 – 97,3	<0,001
MCS_M0_quanti	78	3×10^{21}	3×10^{105}	>0,99
Décès	78			
0		—	—	
1		0,77	0,30 – 1,97	0,58
Rechute_progression	78			
0		—	—	
1		0,39	0,15 – 0,98	0,048
PFS	78	1,03	1,00 – 1,06	0,050
OS	78	1,00	0,98 – 1,03	0,82
Arrêt_trt_1an	78			

0		—	—	
1		0,35	0,11 – 1,08	0,073
Présence_symptôme_B_LLC	77			
0		—	—	
1		0,35	0,11 – 1,03	0,060
Délétion_17p_LLC	77			
0		—	—	
1		0,55	0,22 – 1,38	0,20
Délétion_11q_LLC	74			
0		—	—	
1		1,06	0,40 – 2,82	0,90
Mutation_TP53_LLC	64			
0		—	—	
1		0,32	0,11 – 0,89	0,031
Statut_IgVH_LLC	75			
1		—	—	
2		0,82	0,25 – 2,50	0,73
Caryotype_complexe_LLC	77			
0		—	—	
1		0,18	0,06 – 0,48	<0,001

6. Analyse des scores MCS multivariés

Sous-groupe : Ibru LLC & variable cible : MCS						
Variable	Modalité de référence	N	Modèle multivarié			
			OR	2.5 %	97.5 %	p
CIRS_quanti		63	0,72	0,49	0,98	0,06
EI_musculo_1an	0		0,22	0,03	1,11	0,08
CSP_binaire	Élevée		0,29	0,05	1,33	0,12
Ressources_binaire	+ de 2 SMIC		0,53	0,11	2,34	0,39
Rechute_progression	0		0,37	0,08	1,48	0,17
Présence_symptôme_B_LLC	0		0,16	0,03	0,71	0,02
Caryotype_complexe_LLC	0		0,14	0,02	0,6	0,01
CIRS_quanti		76	0,84	0,64	1,08	0,19
EI_musculo_1an	0		0,27	0,06	1,06	0,07
CSP_binaire	Élevée		0,26	0,07	0,87	0,04
Ressources_binaire	+ de 2 SMIC		0,6	0,17	2,1	0,42
Rechute_progression	0		0,59	0,18	1,93	0,38
Présence_symptôme_B_LLC	0		0,34	0,09	1,21	0,1
Caryotype_complexe_LLC	0		0,14	0,04	0,46	0
CIRS_quanti		78	0,91	0,73	1,13	0,4
EI_musculo_1an	0		0,44	0,13	1,4	0,17
CSP_binaire	Élevée		0,48	0,17	1,33	0,16
Ressources_binaire	+ de 2 SMIC		0,56	0,19	1,6	0,28
Rechute_progression	0		0,41	0,14	1,12	0,09

7. Scores MCS et PCS des patients

Numéro de patient	Calcul score PCS M0	Calcul score MCS M0	Calcul score PCS M3	Calcul score MCS M3	Calcul score PCS M6	Calcul score MCS M6	Calcul score PCS M12	Calcul score MCS M12
62	97,92	98	91,67	93	29,79	26	71,04	82,67
49	91,67	90,88	79,58	92,75	81,04	90,5	70	84,25
104	92,29	89,88	90,42	83,5	85,21	79,17	92,71	95,25
94	85,63	89	66,67	66,58	79,17	88,75		
46	59,38	88,5	92,29	92,75	87,08	92,75	93,33	92,75
106	82,71	88	77,92	76,63	81,88	87	76,25	73,63
103	86,88	87,5	77,71	79,75	59,58	37,13	53,13	28,38
51	85	86,25	69,79	81,75	71,04	81,75	84,17	89
36	79,38	85,67	81,67	86,92				
24	92,71	85	89,17	88,75	87,71	82,13	85,42	75,79
86	81,25	84,75	16,88	53,38	60,42	83,75	73,13	89,25
109	93,75	84,5	93,75	90,5	93,33	83,13	93,75	85,25
20	89,38	83,38	85	81,13	88,13	82,38	89,58	71,88
57	83,13	81,88	88,33	80,75	90,42	83,75	86,46	76,75
116	75,83	81,75	47,92	63,67	74,38	90,5	77,5	81,5
38	67,92	80,63	74,17	78,88	66,67	86,38	62,92	85,13
69	83,75	78,75						
28	78,75	78,75	87,71	84,5	66,46	81	71,88	81

8	69,38	78,75						
108	74,58	78,63						
48	76,25	78,13	32,71	71,63	53,96	71	71,88	81,75
11	67,92	78,13	54,38	73,75	48,13	66,38	52,5	68,29
22	63,13	77,25	40,21	39	37,71	45,88	43,33	47,13
61	77,92	74,5	92,08	78,38	95,83	83,88	71,88	70,25
83	52,08	73	38,13	65,67	37,08	52,33	36,88	15,88
74	42,92	69,5	60,21	64,88	32,92	34,25	33,96	28,5
50	55,63	64,92			33,13	41,33		
113	88,96	64,67	72,92	68	91,67	80,5	75	86,38
25	66,25	64,13	79,79	84,38	40,83	38,88		
5	68,96	63,21	60,21	57	78,33	57,46	72,08	62,67
91	46,67	63	68,54	65,92	41,46	63,75	67,92	51,67
35	76,67	60,5	82,08	77	80,42	74,38	85,42	77,5
73	48,75	59,96	65,42	48,08	50,83	37,25	42,5	48,13
70	45,83	57,88	48,33	66,5	56,46	77,5	62,08	79,75
79	50,42	55,71	43,75	42,88	66,46	63,88	78,13	77,75
93	49,58	54,54	57,29	65,75				
98	56,04	54,42	34,58	62,13	62,92	62,42	25,21	57,25
97	41,25	53,79	31,25	28,63			34,58	38,08
27	55,42	53,13	43,75	58,83	63,33	64,71	70	63,13
77	5,21	52						

31	62,71	51,79	75	76,25	77,08	80,75	78,75	84
34	67,29	51,33	57,08	70,13	65,42	68,75		
21	52,29	51,21	55,83	70,17	49,38	50,75	45,63	35
95	32,71	51	43,54	53,54	78,33	80	19,79	21,75
88	67,29	50,54	65,21	63,38	55,83	48,54	71,04	71
60	49,58	49,96	69,38	53	29,58	20,38	48,54	32,88
72	48,96	49,5	50,42	46,08	48,33	51,83		
17	43,96	49,08						
110	52,08	48,63						
107	46,25	45,88	39,79	67,75	31,88	81,25	48,54	83
59	42,92	45,29						
80	43,33	43,83	47,08	65,67	39,58	47,08	36,46	35,5
2	30,63	42,5	49,17	50,5	61,67	73,17	74,38	48,13
112	46,67	39,75	62,92	47,96	39,79	47,96		
100	26,25	39,75	77,29	56,38	81,04	55,25	77,71	67
15	16,88	39,33						
101	58,33	39	47,92	55,46	45,42	36,38	62,29	52,67
41	50,42	38,63	55,63	37,5	49,79	36,88	48,54	42,63
56	47,5	37,38	41,67	46,46	46,88	47,25	56,88	52,46
33	19,38	35,25	26,46	31,13				
44	53,75	35						
7	44,17	34,88	47,29	51,29	63,33	61,13	71,25	72

92	42,71	34,25	35,63	52,08	20,42	34,5	25	38
65	38,96	32,75	24,79	22,38	25,21	28,88		
12	18,54	31,5	39,17	39,88	57,5	55,71	76,88	73,25
67	17,92	29	14,17	33,5	2,08	12,75	14,17	30,13
64	38,33	28,13					41,25	35,5
37	26,04	27,75	13,33	20,5				
42	37,08	26,75	20	15,88	27,08	24,63	36,46	29,88
96	24,17	26,38	75,83	88,5	91,25	90	93,75	89
26	17,5	22,5	4,38	11,63	8,96	13,5	14,38	23,63
68	34,58	22,38	47,29	56	43,13	35,5	38,75	23,13
10	24,58	18,63	26,67	25	10,83	12,63	25,42	22,75
9	29,17	17,88	88,75	82,42	98,75	85,67	47,71	69,46
13	58,13	16	48,96	22,75	53,54	45,33	39,79	43,13
30	25,42	15,13	59,38	82	88,33	92	80,83	81,13
6	22,29	13,13	39,58	78,38	55	53,54	35,42	55,04
29	14,17	4	22,08	10,5				
54								

8. Analyse d'événements indésirables à 1 an :

Numéro du patient	eig	EI > grade 3	EI avec concess	eics	Cardio	HTA	Saignement	IFN	IFN 3/4	Musculosq	Neutropénie	Neutropénie 3 4 5	Transaminase	Diarrhée / colite
2	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
5	1	1	0	1	1	0	1	1	0	1	0	0	0	1
6	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0
7	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0
10	0	1	1	1	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0
11	0	0	1	1	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0
12	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	1
13	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
15	0	1	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
17	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
20	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
21	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0
22	0	0	1	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
24	0	0	1	1	0	0	1	1	0	1	0	0	0	1
25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
26	0	1	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
27	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0
28	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
29	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
30	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
31	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0
33	1	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
34	0	1	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1
35	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1

Numéro du patient	eig	EI > grade 3	EI avec concess	eics	Cardio	HTA	Saignement	IFN	IFN 3/4	Musculosq	Neutropénie	Neutropénie 3 4 5	Transaminase	Diarrhée / colite
36	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
37	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0
38	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
41	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0
42	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0
44	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
46	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
48	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
49	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
50	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
51	0	1	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	1	0
54	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
56	0	1	1	1	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1
57	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0
59	0	1	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
60	0	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	0	0
61	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1
62	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1	0	0	1
64	0	1	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1
65	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
67	1	1	1	1	0	0	1	1	0	1	1	1	0	1
68	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
69	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0
70	0	1	1	1	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0

Numéro du patient	eig	EI > grade 3	EI avec concess	eics	Cardio	HTA	Saignement	IFN	IFN 3/4	Musculosq	Neutropénie	Neutropénie 3 4 5	Transaminase	Diarrhée / colite
72	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
73	1	0	0	1	1	0	1	1	0	1	0	0	0	1
74	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1	0	1
77	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
79	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
80	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1
83	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	1	1	0	1
86	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
88	0	1	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0
91	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
92	0	0	1	1	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0
93	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
94	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
95	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
96	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
97	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
98	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
100	0	1	0	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0
101	0	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0

Numéro du patient	eig	EI > grade 3	EI avec concess	eics	Cardio	HTA	Saignement	IFN	IFN 3/4	Musculosq	Neutropénie	Neutropénie 3 4 5	Transaminase	Diarrhée / colite
103	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
104	0	1	1	1	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1
106	0	1	1	1	0	0	1	1	0	1	0	0	1	1
107	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0
108	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
109	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
110	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0
112	0	1	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1
113	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
116	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0

Ibrutinib and Quality of Life of patients with chronic lymphocytic leukemia

ABSTRACT :

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is one of the most common hematologic malignancies in Western countries. Ibrutinib has revolutionized its treatment, becoming *de facto* the solution of choice . However, real-world data regarding its impact on quality of life (QoL) remains limited.

The primary objective of this study is to monitor the evolution of QoL of CLL patients treated with ibrutinib in real-life settings. The secondary objective is to assess whether sociodemographic factors influence initial QoL. For this, it was made use of data from the phase IV PKE3I trial, during which patients completed the SF-36 questionnaire at each visit, over a one-year period.

The results highlighted a significant improvement in the mental component score (MCS) of the SF-36 during the first three months of treatment. Furthermore, patients with initially low physical or mental QoL (PCS < 50 or MCS < 50) experienced significant improvements in their scores during the first trimester. In addition, patients with an initial PCS above 50 showed a significant decrease in this score during the first three months of treatment. This phenomenon does not appear to be significantly correlated with a higher frequency of adverse events in the subgroup with higher baseline PCS score.

An analysis of sociodemographic factors did not reveal any significant association with baseline QoL in 78 patients.

These results highlight the significance of assessing quality of life to better understand the overall impact of treatment on patients well-being. In particular, the relevance of sociodemographic data analysis and the decrease in PCS in initially healthy patients warrant further investigation in a larger sample.

RÉSUMÉ en français :

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est l'hémopathie maligne la plus courante dans les pays occidentaux. L'ibrutinib a révolutionné sa prise en charge, devenant ainsi le traitement de référence. Cependant, les données concernant son impact sur la qualité de vie (QdV) en conditions réelles restent limitées.

L'objectif principal de cette étude est de suivre l'évolution de la QdV de patients atteints de LLC traités par ibrutinib en conditions de vie réelles. L'objectif secondaire est d'examiner si des facteurs sociodémographiques influencent la QdV initiale. Pour réaliser ce travail, les données de l'essai de phase IV PKE3I ont été utilisées. Les patients ont rempli le questionnaire SF-36 à chaque visite sur une période d'un an.

Les résultats ont mis en évidence une amélioration significative de la composante psychique (MCS) du score SF-36 durant les trois premiers mois de traitement. Par ailleurs, les patients présentant une QdV physique ou psychique initiale dégradée (PCS < 50 ou MCS < 50) bénéficient d'une amélioration significative de leur score au cours du premier trimestre. De plus, les patients avec PCS initial supérieur à 50 ont présenté une diminution significative de ce score durant les trois premiers mois de traitement. Ce phénomène ne semble pas être significativement corrélé à une fréquence plus importante d'événements indésirables chez les patients avec un score PCS initial bon.

L'analyse des facteurs sociodémographiques n'a révélé aucune association significative avec la QdV initiale sur 78 patients.

En conclusion, ces résultats démontrent l'importance d'évaluer la QdV pour mieux appréhender l'impact global de la prise en charge sur le bien-être des patients.. L'intérêt de l'analyse des données socio-démographiques ainsi que la diminution du score PCS chez des patients en bonne santé initiale nécessitent des études supplémentaires sur un échantillon plus conséquent.

DISCIPLINE administrative : Oncologie- Pharmacie

MOTS-CLÉS : QUALITÉ DE VIE, LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE, IBRUTINIB, ÉTUDE DE VRAIE VIE

Service de Pharmacologie, département Médecine, Maïeutique, Paramédical, UFR SANTE, TOULOUSE :
Directeur de thèse : Dr DESPAS Fabien