

## édito

La maladie c'est d'abord une personne malade dont l'être et la vie sont bouleversés par le diagnostic et les séquences de soins. C'est aussi un bouleversement pour les proches qui vivent la maladie « par procuration » au rythme du malade, mais aussi de leurs propres questions. Ilya dix ans, quand nous avons lancé SILLC, il y avait peu de réponses. Depuis, patiemment et avec l'aide de nombreux bénévoles que je remercie, nous avons construit une association où chacun peut trouver un soutien dans cette épreuve et des informations qui l'aident à vivre. Pour nous, le parcours de soins ne se résume pas à une succession d'actes médicaux, c'est une nouvelle façon de continuer à développer toutes ses capacités en transformant, lucidement, le tumulte de la maladie en espérance. C'est pour mettre en exergue ce long chemin que nous sommes heureux de vous offrir la BD « Contre vents et marées » que vous recevrez chez vous et qu'en 2018 nous publierons les résultats de vos contributions à l'enquête « Mon parcours de soin »<sup>(1)</sup> à laquelle vous pouvez encore participer jusqu'au 31/12/17. Ainsi, pour vous et avec vous, nous poursuivons cette veille permanente qui nous permettra de répondre à toutes vos questions et de défendre, en dépit des coûts, les meilleures options thérapeutiques. Au nom du Conseil d'Administration de SILLC, je vous souhaite, ainsi qu'à vos proches, une heureuse année.

Christian Puppinck  
Président de SILLC

<sup>(1)</sup> Pour y participer cliquez sur [www.parcours.sillc-asso.org](http://www.parcours.sillc-asso.org)

## BRÈVE

### Une alliance mondiale contre les lymphomes

SILLC a adhéré il y a quelques mois à l'association **Lymphoma Coalition Europe**.



**Lymphoma Coalition** est un réseau mondial d'associations de patients atteints d'un lymphome (dont la LLC et la MW). Il a été créé en 2002 dans le but précis de faciliter leur mise en relation à travers le monde pour former une communauté soutenant et défendant les patients atteints d'un lymphome.

Cela devrait amener les associations adhérentes à partager les meilleures pratiques, les actions efficaces, les stratégies possibles et les choix politiques pertinents. Cela devrait également permettre de disposer sur une base mondiale de données et de statistiques sur les lymphomes et d'améliorer la connaissance de ces pathologies.

Aujourd'hui, il y a 71 associations membres dans 48 pays (dont la quasi-totalité des pays européens).

À titre d'exemple de l'apport de **Lymphoma Coalition**, nous pouvons citer la réflexion engagée sur un thème actuel très en vogue : « **Mettre le patient au centre** » ; mais qu'est-ce que cela veut dire concrètement ?

**Lymphoma Coalition** a donc cherché à préciser ce que ce terme signifie pour le patient qui est la cible du comportement ainsi promu.

« **Le patient au centre** » pourrait se définir ainsi :


- Faire participer les malades et leurs aidants à la gestion de tous les aspects de leurs soins, en adaptant ce soutien au fait que chaque patient est unique et a des besoins complexes qui peuvent évoluer avec le temps.
- Donner au patient atteint de lymphome, et à ses proches, la possibilité de s'exprimer afin que ses soins et ses besoins soient pris en compte tout au long du processus de prise de décision.
- Écouter et entendre le patient en respectant sa culture, sa dignité, son intelligence et sa capacité à prendre des décisions éclairées quant aux répercussions sur sa vie et ses soins.
- Inclure les organisations de patients comme partenaires actifs représentant les besoins d'un patient à chaque étape du parcours de soins, et comme intermédiaire pour diffuser les informations sur la recherche qu'elle soit fondamentale ou clinique.


Notre association SILLC espère trouver dans **Lymphoma Coalition** un apport qui pourra enrichir sa réflexion, ses méthodes et ses actions. L'un des membres de notre conseil, Pierre Aumont, suit spécifiquement ces travaux.

## sommaire

- 1 Édito – Lymphoma coalition
- 2 LLC – Stratégies de traitement
- 3 MW – Euro Défi – Stats survie
- 4 Nous avons lu pour vous
- 6 Aperçu sur la Recherche
- 8 Sophrologie Vie de l'association

**Important :** Sur certains articles il y a un lien vers le site internet :

 vert : tout public

 bleu : s'être identifié sur le site

 rouge : s'être identifié et avoir cotisé

## De nouvelles stratégies de traitement émergent pour la LLC

TIRÉ DE TARGETED ONCOLOGY - OCT.2016 - RÉDACTEUR SILAS INMAN, ÉTUDE JENNIFER BROWN, MD, PHD



Pour les patients jeunes et en bonne forme atteints de LLC, le traitement standard en première ligne reste actuellement **fludarabine, cyclophosphamide et rituximab (FCR)**, en particulier chez les patients présentant certaines mutations (IGHV). Pour les patients présentant des comorbidités (c'est-à-dire d'autres maladies) ou plus âgés, les options standards sont le **chlorambucil plus un anticorps anti-CD20** ou en particulier **l'ibrutinib**, pour les patients à haut risque. Chez les patients atteints de la mutation del17p, **l'ibrutinib** est préféré en tant que traitement initial ou sinon l'inhibiteur de BCL2 **venetoclax** (Venclexta).

«Il est certain que pour les patients en rechute, les inhibiteurs de la kinase sont arrivés en force, à commencer par **l'ibrutinib**. Pour les patients ayant eu une rémission de longue durée après une chimio-immunothérapie antérieure avec un impact sur la numération sanguine faible, il pourrait être raisonnable de répéter cette chimio-immunothérapie, mais ce ne sera pas le cas le plus courant», a déclaré le Dr Brown. «Mais pour la population des personnes en bonne forme, pour les patients jeunes, la chimio-immunothérapie reste certainement la norme, en attendant les essais.»

Le Dr Brown a expliqué que les nouvelles thérapies ciblées pour les patients atteints de LLC arrivent avec différentes sortes d'avantages. Ils sont administrés par voie orale, la plupart du temps bien toléré et très efficace, en particulier pour les personnes présentant un risque élevé ou une maladie avec rechute. Cependant, ces médicaments sont également associés à diverses sortes d'inconvénients, principalement la durée du traitement, car ces agents doivent être pris en dose

continue à vie. Au contraire la chimio-immunothérapie ne nécessite qu'une cure durant six mois.

«Il faut prendre en compte dans la décision de traitement, la méconnaissance des effets indésirables à long terme de **l'ibrutinib** ou de **l'idelalisib**. Des effets secondaires ennuyeux et de gravité faible ont été observés avec ces thérapies, qui deviennent gênantes avec un traitement à long terme.», a noté le Dr Brown. Ajoutons à cela que la tolérance semble diminuer avec l'âge et que le traitement avec **FCR** évoqué pour les patients atteints de LLC avec mutation IGHV est une solution qu'il sera difficile d'abandonner. Le Dr Brown a ajouté «Bien sûr, la question du coût pour le patient et le système de santé est à prendre en compte.»

«L'une des façons de résoudre ces problèmes est de trouver des combinaisons efficaces et bien tolérées qui induisent des rémissions profondes qui pourraient nous permettre d'arrêter la thérapie après une période de temps relativement courte», a-t-il déclaré. «Cela a l'avantage d'avoir la préférence du patient, en réduisant les effets secondaires à long terme, et en réduisant les coûts.»

L'arrêt du traitement peut préserver la bonne réponse à **l'ibrutinib**, si une rechute devait survenir. Après environ trois ans de suivi, la médiane de survie globale pour l'ensemble de la population n'a pas encore été atteinte.

«**Venetoclax** est un agent idéal pour les stratégies utilisant une combinaison de médicaments, en particulier en combinaison avec **l'ibrutinib**», a noté le Dr Brown. Des études in vivo ont montré que le **venetoclax** peut éliminer les cellules de LLC qui persistent après le traitement par **ibrutinib**.

En monothérapie, le **venetoclax** a démontré un taux de réponse objective de 79 % chez les patients atteints de LLC en rechute ou réfractaire.

«Le taux de rémission complète met vraiment en évidence comment le **venetoclax** nettoie le sang et la moelle osseuse plus efficacement que les inhibiteurs de la kinase», a déclaré le Dr Brown. «En général, les réponses ont été homogènes dans tous les groupes, bien qu'il y ait eu une tendance à un taux de rémission complète plus faible chez les personnes ayant des ganglions volumineux (cela est certainement dû à la non-utilisation d'inhibiteurs de kinases, car ce sont eux qui sont très efficaces sur les ganglions volumineux)».

En avril 2016, la FDA a approuvé le **venetoclax** en tant que traitement de deuxième ligne chez les patients atteints d'une LLC avec mutation del17p en rechute.

«Le principal problème qui est apparu avec le **venetoclax** dans son développement est la lyse tumorale qui impacte les reins». «Les patients à moyen/haut risque ayant une insuffisance rénale ont reçu des doses progressives à l'hôpital. Les stratégies sont bien définies dans les consignes aux prescripteurs, et doivent être suivies de près pour garantir la sécurité des patients. Une fois que vous avez fait suivre une progression bien maîtrisée du traitement, celui-ci est très bien toléré.»

Un certain nombre d'études de phase II examinent actuellement la combinaison de **l'ibrutinib** et du **venetoclax** chez les patients atteints de LLC. L'une de ces études se penche sur la combinaison dans les populations en rechute ou réfractaires et à haut risque. De plus, une trithérapie **ibrutinib, venetoclax** et **obinutuzumab** (Gazyva) est en cours d'étude chez des patients à haut risque non encore traité atteints de LLC.

## Cancers de bon pronostic

SURVIE NETTE STANDARDISÉE À 5 ANS SUPÉRIEURE OU ÉGALE À 66 %

**N**ous vous communiquons ces chiffres en étant conscients qu'ils pourraient vous inquiéter. Mais c'est la conclusion contraire à laquelle vous devez arriver. C'est une étude statistique qui concerne le passé, à un moment où les progrès très importants des dernières années pour les traitements de nos pathologies n'avaient pas encore eu le temps de se traduire dans les statistiques.

Nul doute que la même étude dans 5 ans prendra alors en compte l'effet des traitements actuels et qu'elle sera donc plus favorable tout en restant encore en dessous des vrais chiffres que les progrès auront alors permis. Ces chiffres correspondent donc à la survie nette standardisée à 5 ans des personnes atteintes d'un cancer diagnostiqué **entre 2005 et 2010**, selon le sexe et la localisation cancéreuse

Hommes	Femmes
1. Rein (70 %)	1. Glandes salivaires (68 %)
2. Mélanome de l'uvée (73 %)	2. Rein (73 %)
3. Syndromes myéloprolifératifs chroniques (76 %)	3. Mélanome de l'uvée (73 %)
4. <b>MW (78 %)</b>	4. Corps de l'utérus (75 %)
5. Leucémie myéloïde chronique (81 %)	5. Leucémie aiguë myéloïde promyélocytaire (75 %)
6. Lymphome de Hodgkin (83 %)	6. Lèvre (76 %)
7. Lymphome folliculaire (83 %)	7. <b>MW (85 %)</b>
8. <b>LLC (84 %)</b>	8. Leucémie myéloïde chronique (85 %)
9. Lymphome de la zone marginale (85 %)	9. Sein (87 %)
10. Lèvre (86 %)	10. Lymphome de Hodgkin (88 %)
11. Mélanome de la peau (88 %)	11. <b>LLC (88 %)</b>
12. Thyroïde (91 %)	12. Lymphome folliculaire (89 %)
13. Testicule (92 %)	13. Lymphome de la zone marginale (89 %)
14. Prostate (93 %)	14. Syndromes myéloprolifératifs chroniques (90 %)
	15. Mélanome de la peau (93 %)
	16. Thyroïde (97 %)

Tous sexes confondus, une amélioration de la survie nette standardisée à 5 ans est observée pour la plupart des cancers (tumeurs solides et hémopathies malignes) entre les périodes de diagnostic 1989-1993 et 2005-2010 en lien notamment avec le développement de diagnostics plus précoces et les progrès thérapeutiques. Comme expliqué plus haut, l'avenir devrait confirmer cette tendance pour nos pathologies compte tenu des progrès dans les traitements.

## Questions réponses sur la MW

**L'**IWMF (Association International Waldenström Macroglobulinemia Foundation) a actualisé un document où elle recense les questions usuelles des malades sur leur pathologie en y apportant les réponses les plus actuelles par rapport à la connaissance de la maladie et de ses traitements. Nous vous engageons à le lire pour mieux connaître la MW. En effet, ce document est destiné à venir en aide aux patients à qui l'on vient de diagnostiquer une macroglobulinémie de Waldenström (MW), à ceux qui en souffrent depuis longtemps, et à ceux qui les soignent. Elle a été rédigée de façon à être lue très facilement par des personnes n'ayant pas de solides connaissances en biologie. Les patients à qui l'on vient de diagnostiquer une MW liront certainement cette brochure de la première à la dernière page, tandis que ceux qui la connaissent déjà bien se concentreront peut-être sur des questions plus spécifiques. Voici les sujets abordés :

**Questions clés initiales :** La maladie, espérance de vie, second avis, traitements (quand et quoi)

**Questions d'ordre général :** Vaccination, le système immunitaire, les voyages, fréquence des consultations.

**Autres questions à propos de la MW :** Découverte de la pathologie, que sont les IgM, causes, le MGUS, prédisposition familiale, autres cancers, mutation MYD88-L265P, autres mutations.

**À propos des signes et des symptômes :** signes et symptômes, MW et fatigue, problèmes de peau, sueurs nocturnes, problèmes oculaires, neuropathie périphérique et ses traitements, hyperviscosité, plasmaphérèse.

**À propos du diagnostic et des tests :** Comment diagnostique-t-on, biopsie moelle osseuse, taux IgM et Viscosité Sérique, taux IgG et IgA, analyses de sang.

**À propos du traitement :** Simplement sous observation, en traitement, effets du traitement, comment participer à l'amélioration de ma situation, traitement et alimentation, traitements médicamenteux alternatifs, traitements ciblant la mutation MYD88, que faire si traitement sans effet, éventuelles complications « tardives et rares » de la MW

[www](#) Questions et Réponses sur la MW

## forum

### Participez au Forum SILLC

(en toute confidentialité avec le pseudo que vous choisirez)

Vous y trouverez des centaines de thèmes d'échange, des milliers de réponses.

Posez vos questions, apportez votre contribution...

## La Commission européenne définit le programme de travail

« DÉFI SANTÉ HORIZON 2020 »

**C**e programme de recherche a pour ambition de relever les plus grands défis en matière de santé, de changement démographique et de bien-être en Europe, comprenant notamment des sujets d'une importance capitale pour les maladies rares : les coûts de santé et de soins ainsi que les inégalités dans le domaine de la santé et l'accès à la santé. La coopération internationale est fortement encouragée. Cela correspond à l'approche largement préconisée par la communauté des maladies rares lors du lancement de la **Déclaration sur les maladies rares** par EURORDIS.

Dans le thème « Améliorer la santé et les soins, la croissance économique et les systèmes de santé durables », nous avons relevé un premier appel à projets spécifique aux maladies rares : **« Le Programme européen conjoint pour les maladies rares »**. L'objectif de cet appel est de pouvoir traduire plus efficacement les résultats de la recherche en traitements disponibles pour les patients. Le deuxième appel à projets intéressant pour les maladies rares aborde le **« Séquençage de nouvelle génération pour le diagnostic de routine »**. Il s'agit d'introduire dans la routine des examens de diagnostic le séquençage à haut débit. Cela est tout particulièrement important pour nos pathologies où une mutation peut rendre inopérants certains traitements.

## Comment choisir le meilleur traitement en privilégiant la vie sans progression de la maladie

RÉSUMÉ D'UN ARTICLE DE TARGETED ONCOLOGY DE MARS 2018 - RÉDACTEUR DARCY LEWIS

Cet article rapporte la position d'un hématologue le Dr Richard Furman. Il est intéressant de la connaître, mais elle ne doit pas être considérée comme validée par l'ensemble de la profession. Elle montre toutefois combien les hématologues sont à l'écoute de leurs patients et sont toujours attentifs à prendre en compte les effets cliniques des nouveaux traitements pour en améliorer l'usage.

Lorsque Richard Furman, MD, a présenté une séance «Comment je traite» sur la leucémie lymphocytaire chronique (LLC), il a souligné l'expertise et l'autonomie des cliniciens qui peuvent adapter le traitement de référence. Les médecins devraient également constamment observer les recommandations de traitement à travers le prisme de la survie sans progression (c'est la PFS, acronyme anglais pour parler de cet état ou la maladie est stabilisée après le traitement). Le Dr Furman déclare «Soyons conscient que

la PFS est la chose la plus importante pour le patient. En tant qu'oncologues qui doivent tenir compte de nombreuses préoccupations cliniques, il nous est facile de l'oublier». Il existe une multitude d'agents disponibles en tant que traitements pour les patients atteints de LLC, explique le Dr Furman, avec ofatumumab (Arzerra), venetoclax et ibrutinib (Imbruvica). D'autres existent dans l'arsenal idelalisib (Zydelig); Obinutuzumab (Gazyva); Fludarabine, cyclophosphamide et rituximab; Bendamustine; Alemtuzumab

(Lemtrada); et chlorambucil. Furman a déclaré que les médecins préfèrent souvent utiliser ibrutinib avec un agent adjuvant. «Certaines personnes veulent toujours inclure la chimiothérapie, quoi qu'il en soit», a-t-il ajouté. Cependant, pour appuyer les signes d'efficacité de l'ibrutinib en tant qu'agent unique, il a fait référence à une étude qui a comparé l'agent unique ibrutinib à une combinaison bendamustine plus rituximab ainsi qu'à une combinaison ibrutinib plus rituximab chez des patients déjà traités. «L'ibrutinib a fait tout aussi bien en tant qu'agent unique, mais il y a beaucoup de partialité en faveur de l'utilisation de la chimiothérapie», a-t-il déclaré. Le Dr Furman a également évoqué les données de survie sans progression (PFS) pour l'ibrutinib rassemblées dans 2 études. «Les données semblent identiques : la ligne PFS est plate, mais à près de 100 %, sauf pour les patients avec une mu-

tation 17p dont le taux de PFS se dégrade progressivement». Malgré tout le Dr Furman prévient ses patients des toxicités associées à l'ibrutinib — en particulier la diarrhée, les saignements, la thrombocytopénie, la fibrillation auriculaire et l'hypertension. Le Dr Furman a ensuite résumé les résultats pertinents des principaux essais par événement indésirable. Globalement, ces effets sont plus fréquents avec l'ibrutinib qu'avec d'autres traitements. Mais ce peut être la contrepartie de son efficacité sur la maladie et peut-être surtout la conséquence d'une prise sur de longues périodes. Selon le Dr Furman, «On s'inquiète toujours du fait que les patients reçoivent l'ibrutinib de manière permanente, mais la plus grande attention doit être apportée quand le patient commence le traitement, car c'est à ce moment-là que les effets indésirables sont les plus susceptibles de se produire».

Une question courante concernant le traitement avec ibrutinib est «Un traitement réussi avec l'ibrutinib doit-il être pris à vie? La réponse rapide est "Oui", du moins pour l'instant, même si nous aurons de meilleures réponses dans environ 5 ans», a déclaré le Dr Furman. «Les patients ont des réponses de plus en plus profondes à mesure que le temps passe. Je crois que si le médicament contrôle une maladie autrefois mortelle, il nous faut continuer à le traiter de manière continue tant que nous n'avons pas de données plus précises». En outre, les chercheurs se demandent souvent s'il existe un avantage à adjoindre une chimiothérapie ou une immunothérapie à l'ibrutinib. «Il y aura toujours des oncologues qui se sentent plus à l'aise en utilisant la chimiothérapie», a-t-il conclu. «Cependant, les traitements adjuvants n'ont pas démontré qu'ils amélioraient la PFS, et c'est, de loin, le plus important pour les patients».

## Enquête auprès des patients atteints de LLC ou MW

Notre enquête actuelle va nous apporter un éclairage intéressant sur le ressenti de chaque malade sur leur parcours de soins. Aussi il nous paraît intéressant de communiquer les résultats d'une enquête effectuée aux USA sur ce même thème. Notre système de santé, notre culture, en particulier celle du personnel de santé, sont certainement très différents, néanmoins cela montre que l'aspect purement médical n'est pas forcément prédominant pour l'appréciation des difficultés dont se plaignent les patients. Dans cette étude américaine, on observe que les patients atteints de cancer pourraient être plus préoccupés par les aspects humains des soins que par les aspects techniques. Étudiées sur 2 ans, les remarques concernaient surtout des problèmes de gestion administrative (48 %), ou des problèmes relationnels, comme le dialogue patient-

personnel (41 %). Seulement 11 % des plaintes étaient liées à des problèmes cliniques, tels que des erreurs de diagnostic. Sur près de 80000 consultations, il y a eu 266 réclamations déposées (0,3 %). La plupart des plaintes ont été déposées principalement par le patient (73 %) ou le conjoint (17 %). Les plaintes ont été classées en 3 catégories : gestion administrative, relation avec le personnel de santé et problèmes cliniques.

Pour 48 % des plaintes, la «**gestion administrative**» était la catégorie principale.

- | Dysfonctionnements du service — 15 %
- | Retards — 13 %
- | Facturation et comptabilité — 10 %
- | Accès et admission — 6 %
- | Bureaucratie — 2 %
- | Environnement du service — 2 %

Pour 41 % des plaintes, la «**relation avec le personnel de santé**» était la catégorie principale, qui englobait :

- | Difficulté de communication — 15 %
- | Respect, dignité, bienveillance — 15 %
- | Dialogue patient-personnel — 5 %
- | Attitudes du personnel — 3 %
- | Confidentialité — 2 %
- | Informations incorrectes — 1 %

Pour 11 % des plaintes, la catégorie «**problèmes cliniques**» était la principale, ce qui englobait les plaintes liées :

- | Qualité des soins — 4 %
- | Compétences et conduite — 2 %
- | Problème de transport — 2 %
- | Traitement — 1 %
- | Erreurs dans le diagnostic — 1 %
- | Incidents de sécurité — 1 %
- | Examens — 0,4 %

57 % des plaintes pour des problèmes cliniques étaient considérées comme très graves, tout comme 28 % des plaintes relatives au relationnel et seulement 7 % pour les réclamations sur la gestion administrative.

## Statistique des cancers hématologiques aux USA

**A** défaut d'avoir les statistiques européennes, nous avons eu connaissance du 7e rapport annuel sur le cancer publié par l'Association américaine de recherche sur le cancer (AACR). On y donne les statistiques de cancers hématologiques et on y détaille les progrès et les obstacles dans la recherche sur le cancer ainsi que le coût des soins.

**Note SILLC :** Il faut rappeler que la LLC et la MW sont des lymphomes non hodgkiniens pour interpréter les données de ce rapport.

**STATISTIQUES :** Les décès causés par le cancer sont en baisse aux États-Unis, mais de nouveaux cas de cancer sont en hausse. Les données suggèrent que le taux de mortalité par cancer a diminué, de 35 % de 1991 à 2014 pour les enfants, et de 25 % pour les adultes, une réduction qui se traduit par 2,1 millions de décès par cancer évités. Cependant, 600920 personnes aux États-Unis devraient mourir du cancer en 2017. Et le nombre de nouveaux cas de cancer devrait passer de 1,7 million en 2017 à 2,3 millions en 2030. Le rapport estime également qu'il y aura 62130 nouveaux cas de leucémie en 2017 et 24500 décès par leucémie cette même année. Ceci comprend :

- | 5970 cas de leucémie lymphocytaire aiguë et 1440 décès
- | **20110 cas de leucémie lymphoïde chronique et 4660 décès**
- | 21380 cas de leucémie myéloïde aiguë (LMA) et 10590 décès
- | 8950 cas de leucémie myéloïde chronique et 1080 décès.

L'estimation globale pour les lymphomes est de 80500 nouveaux cas et de 21210 décès. Ceci comprend :

- | 8260 cas de lymphome de Hodgkin (HL) et 1070 décès
- | **72240 cas de lymphome non hodgkinien et 20140 décès.**

Le rapport indique que les nouveaux cas ont été estimés en prenant en compte 98 % de la population américaine et en utilisant les données de mortalité américaines de 1997 à 2013, tirées du Centre national de la statistique de la santé des Centers for Disease Control and Prevention.

**NOUVEAUX MÉDICAMENTS :** Le rapport de l'AACR note que, entre le 1er août 2016 et le 31 juillet 2017, la Food and Drug Administration des États-Unis (FDA) a approuvé de nouvelles utilisations de 15 médicaments anticancéreux, dont 9 n'avaient jamais été approuvés par la FDA. Cinq des agents sont des immunothérapies, que le rapport qua-

lifie de «**traitements révolutionnaires qui augmentent la survie et améliorent la qualité de vie des patients**». Parmi les traitements récemment approuvés, 3 sont utilisés pour les indications hématologiques; en particulier l'**Ibrutinib (Imbruvica)**, approuvé pour traiter les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur à base d'anti-CD20.

**COÛTS DES TRAITEMENTS :** Le rapport de l'AACR mentionne une préoccupation concernant le coût des soins contre le cancer. Les coûts médicaux directs des soins contre le cancer en 2014 ont été estimés à près de 87,6 milliards de dollars. Ce chiffre n'inclut pas les coûts indirects de la perte de productivité due à la morbidité et à la mortalité liées au cancer. Dans cette optique, l'AACR réclame une augmentation de 2 milliards de dollars du financement des National Institutes of Health au cours de l'exercice 2018, pour un financement total de 36,2 milliards de dollars. L'AACR recommande également une augmentation de 80 millions de dollars du budget de la FDA, ce qui le porterait à 2,8 milliards de dollars pour l'exercice 2018.

**Note SILLC :** Ces chiffres sont relatifs aux USA, mais cela montre le niveau des dépenses de santé qui représente un véritable challenge pour l'Europe et la France en particulier pour rester à un niveau comparable.

### La thérapie par des lymphocytes CAR-T peut être très efficace dans la LLC à haut risque

PUBLIÉ LE 19 JUILLET 2017 PAR HT STAFFCAMERON TURTLE, MBBS, PHD, CENTRE DE RECHERCHE FRED HUTCHINSON

**Note SILLC :** Les cellules CAR-T porteuses d'un récepteur chimérique sont des lymphocytes T prélevés sur le patient, puis modifiés génétiquement in vitro de manière à leur faire exprimer un

récepteur artificiel, dit chimérique. Ce récepteur est conçu de telle manière que sa partie extracellulaire reconnaisse un antigène tumoral, le plus spécifiquement possible, afin d'éviter les effets néfastes sur d'autres organes du patient.

**S**elon les chercheurs, une thérapie par lymphocytes CAR-T reconnaissant l'antigène CD19 est «très efficace» chez les patients à haut risque atteints de leucémie lymphoïde

chronique (LLC). Cette thérapie a produit un taux de réponse global de 71 % et un taux de réponse complète de 17 % dans un essai clinique sur des patients atteints de LLC récidivante/réfractaire. 80 % des patients ont présenté un syndrome de libération de cytokine (SSC) et 33 % ont développé une neurotoxicité. D'autres études ont confirmé l'efficacité d'un tel traitement même s'il peut parfois exister des effets secondaires sévères.

Ces études montrent que les cellules CD19 CAR-T sur CD19 sont un traitement très prometteur pour les patients atteints de LLC quand un traitement à l'Ibrutinib a échoué.

**Note SILLC :** la technique CAR-T est délicate à utiliser et n'est pas exempte de risque, mais elle se révèle efficace là où les autres traitements ont échoué. Les progrès de la recherche sur les CAR-T sont rapides et permettront de mieux en contrôler les conséquences non désirées.

### Les avancées de la thérapie génique

**D**eux traitements Kymriah et Yescarta ont été approuvés par la FDA (Food and Drug Administration) aux États-Unis. Ces traitements d'un nouveau genre modifient génétiquement les cellules du système immunitaire afin de lutter contre le cancer. Yescarta, traite spécifiquement les lymphomes non hodgkiniens agressifs et s'adressent aux adultes atteints de ce lymphome qui n'ont pas répondu à une série de deux traitements de chimiothérapie.

**PRINCIPE DU TRAITEMENT :** Cette immunothérapie consiste à prélever des cellules immunitaires du patient, qui sont ensuite modifiées génétiquement en laboratoire et cultivées, avant d'être réinjectées au patient en une dose. Ces cellules ont acquis la capa-

cité de détruire les cellules cancéreuses. La FDA a déclaré «*Ce jour marque une nouvelle étape dans le développement d'un tout nouveau paradigme scientifique pour le traitement des maladies graves*». Toutefois, les effets secondaires peuvent parfois être extrêmement graves.

**RÉSULTATS :** Une étude clinique a porté sur 111 patients dans 22 hôpitaux dont 101 ont été traités avec cette thérapie génique. Au bout de 9 mois, 39 % du groupe était toujours en rémission complète, une proportion nettement plus grande qu'avec des traitements anticancéreux conventionnels comme la chimiothérapie.

**PERSPECTIVE :** Le laboratoire concerné considère que cela ouvre la voie au traitement d'autres cancers du sang. Il est ainsi possible d'espérer que nos pathologies disposeront elles aussi de ce nouveau type de traitement révolutionnaire.

## La recherche sur nos maladies est très active

Chacun a pu voir combien nous avons bénéficié au cours de la dernière décennie des avancées de la recherche. Que peut-on encore espérer? Beaucoup. Et nous vous le démontrons en résumant quelques travaux en cours qui prouvent que la recherche est toujours active. Elle peut aussi bien concerner de nouveaux médicaments que l'amélioration de traitements déjà éprouvés en les combinant ou en modifiant le mode d'administration.

## APERÇU SUR LA RECHERCHE

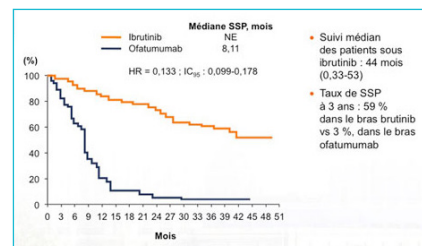
### Ibrutinib dans la LLC en rechute

ESSAI RESONATE (IBRUTINIB OU OFATUMUMAB)  
ESSAI CLARITY (IBRUTINIB + VÉNÉTOCLAX)

**L**e Dr Luc-Matthieu Fornecker a assisté à l'EHA 2017 (European Hematology Association). Il a relevé les résultats de deux études récentes très intéressantes concernant la LLC en rechute.

L'essai RESONATE a comparé les traitements avec **ibrutinib** ou avec **ofatumumab**. L'observation portait sur une durée de près de 4 ans. Le nombre de patients était de 391. Cet essai a montré l'efficacité de l'ibrutinib où la survie sans

réponse complète est même de 9%. Enfin, on a constaté que l'incidence des effets indésirables diminue avec le temps.



Essai RESONATE : survie sans progression

Dans l'essai CLARITY, les patients en rechute ou réfractaires étaient traités par l'association **ibrutinib + vénétoclax**. Le critère de jugement principal était le niveau de maladie résiduelle au bout d'une année. Le nombre de patients inclus était de 50. Le schéma de traitement comportait d'abord 8 semaines d'ibrutinib en monothérapie avant l'introduction du vénétoclax. Les effets indésirables ont pu être maîtrisés. La conclusion de l'étude n'est pas encore tirée, mais une réduction importante du taux de lymphocytes était observée après 8 semaines de traitement combiné. Un suivi plus long sera nécessaire pour connaître les résultats concernant l'efficacité et l'évaluation de la maladie résiduelle.

progression, c'est-à-dire sans aggravation de la maladie (SSP), concernait encore plus de 50 % des malades au bout de 4 ans. La présence de mutations habituellement de mauvais pronostic sur l'effet du traitement n'avait pas ici d'influence. Le taux de

### Une thérapie d'entretien avec le rituximab prolonge la survie sans progression de la maladie chez les patients atteints de LLC

RÉSUMÉ D'UNE COMMUNICATION DU DR C. DARTIGÉAS PRÉSENTÉE À LA RÉUNION ANNUELLE DE L'ASCO DE JUIN 2016

**D**es patients atteints de leucémie lymphocytaire chronique ont été traités avec un traitement d'entretien au rituximab après un traitement

en première ligne limité à 4 cures avec fludarabine, cyclophosphamide et rituximab (FCR). Ceux-ci ont obtenu un maintien de leur état — dénommé «*Survie sans progression ou PFS acronyme anglais*» — amélioré par rapport à des patients qui étaient uniquement suivis en observation après leur traitement. Le traitement d'entretien avec l'immunothérapie est «*un concept prometteur pour améliorer les résultats liés à la qualité et à la durée de la réponse dans les LLC*», ont écrit les chercheurs. Le Dr Caroline

Dartigeas, CHU Bretonneau à Tours, a réalisé l'étude en traitant en première ligne des patients sans mutation del17, âgés de 65 ans et plus. Le traitement par FCR a été raccourci de 6 cures à 4 «*pour réduire le risque de toxicité cumulative*». 409 patients (âge moyen 71 ans, 66,3 % d'hommes) ont été inclus dans l'analyse, dont la moitié en traitement d'entretien et l'autre moitié simplement en observation. La thérapie d'entretien avec le rituximab «*a amélioré significativement la PFS*» selon les résultats de l'étude : «*Le*

*maintien sur deux années avec le rituximab a considérablement amélioré la PFS par rapport à l'observation chez certains patients âgés atteints de LLC*», ont écrit les chercheurs. «*Cet avantage a également été observé chez les patients présentant des caractéristiques défavorables. Le traitement d'entretien est donc possible, mais associé à une incidence plus élevée d'événements secondaires toxiques. Le bénéfice de ce traitement d'entretien sera à analyser plus en détail en fonction de la meilleure élimination de la maladie résiduelle.*»

### Un traitement avec une combinaison de médicaments démontre son efficacité chez des patients LLC

ARTICLE DE JEN SMITH (LUGANO) — RECHERCHE BEIGENE — ÉTUDE CONSTANTINE TAM, MD, AUSTRALIE

**Note SILLC :** Cet article montre à la fois les efforts de la recherche, mais aussi les résultats prometteurs de celle-ci.

**L**es résultats d'une étude de phase 1 suggèrent qu'une combinaison de deux médicaments peut être sûre et efficace chez les patients atteints de leucémie lymphocytaire chronique (LLC). L'étude en cours est un test de l'inhibiteur BK-311 BTK en combinaison avec l'anticorps anti-CD20 obinutuzumab.

**RÉSULTATS :** Le taux de réponse global (TRG) était de 89 % chez les patients atteints de LLC en premier traitement et de 92 % chez les patients atteints de LLC récidivante/réfractaire. Le taux d'événements indésirables graves (EI) était de 24 %. «*Les résultats cliniques préliminaires à ce jour suggèrent que la combinaison est bien tolérée et très active chez les patients atteints de LLC. Des réponses complètes ont déjà été observées chez les patients y compris les patients avec des caractéristiques à haut risque*».

**CARACTÉRISTIQUES DES 45 PATIENTS DANS L'ESSAI :** L'âge médian était de 68 ans (extrêmes : 28-82). 20 patients atteints de LLC étaient en premier traitement et 25 avaient une maladie récidivante/réfractaire. Les effets indésirables les plus fréquents chez au moins 15 % des patients atteints de LLC étaient : purpura/contusion (33 %), neutropénie (31 %), thrombocytopénie (22 %), fatigue (18 %), pyrexie (18 %), infection des voies respiratoires supérieures (18 %) et diarrhée (16 %). La plupart de ces événements étaient de grade 1/2. Les exceptions étaient la neutropénie de grade 3/4 (20 %) et la thrombocytopénie de grade 3/4 (4 %).

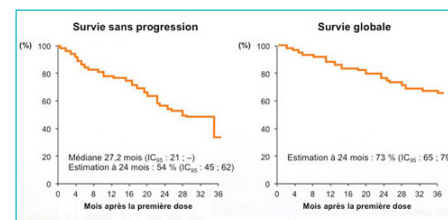
**ORIENTATION DE LA RECHERCHE :** Sur la base de ces données, le laboratoire BeiGene prévoit d'étendre son programme de validation du médicament BGB-3111 pour l'inclure dans une étude de phase 2 en association avec l'obinutuzumab par rapport à l'obinutuzumab seul. La société prévoit également un essai de phase 3 comparant BGB-3111 à la bendamustine + rituximab chez des patients atteints de LLC en premier traitement.

## Vénétoclax dans les LLC en rechute ou réfractaires avec délétion 17p

Le Dr Luc-Matthieu Fornecker a assisté à l'EHA 2017 (European Hematology Association). Il a relevé le résultat de l'étude clinique M13-982 concernant la LLC en rechute ou réfractaire avec une délétion 17p. Cet essai concernait des cas difficiles en raison de la présence de la délétion 17p chez ces patients. Au total, plus de 200 patients y ont

été inclus. Le taux de réponse globale (RG) était de 77 %, avec 20 % de réponses complètes (RC). Dans le sous-groupe des 18 patients traités antérieurement par un inhibiteur du BCR, le taux de RG était de 61 %, avec 11 % de RC. La médiane de survie sans progression était de 27,2 mois, et la médiane de survie globale n'était pas atteinte, avec un taux de survie globale à 24 mois estimé à 73 %. Ces résultats confirment donc le taux de réponse élevé dans cette population de patients de mauvais pronostic,

y compris chez des patients traités antérieurement par des inhibiteurs du BCR. Elle confirme enfin l'impact fort du taux de maladie résiduelle sur la durée de la réponse.



Vénétoclax dans les LLC en rechute/réfractaires avec délétion 17p : données de survie

## Inhibiteur du BCR et complications digestives

Dans «Correspondances en Onco-Hématologie», les Professeurs P.Feugier et A.Amiot constatent que l'arsenal thérapeutique pour la prise en charge des syndromes lymphoprolifératifs B (par exemple la LLC) s'est enrichi au cours des dernières années avec la mise à disposition de médicaments ciblant les voies de signalisation du récepteur pour l'antigène des lymphocytes B (BCR1). Deux molécules ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM), l'**ibrutinib** et l'**idélalisib**, et d'autres sont en cours de développement. L'**ibrutinib** bloque la Bruton Tyrosine Kinase (BTK). Elle est indiquée dans le traitement des leucémies lymphoïdes chroniques (LLC) en première ligne en cas de délétion 17 ou de mutation p53, ou en situation de rechute. Elle est également autorisée dans la maladie de Waldenström en situation de rechute. L'**idélalisib** est autorisé en première ligne de la LLC en cas de del17 ou de mutation p53, mais uniquement si l'**ibrutinib** n'est pas indiqué, ou en situation de rechute quelle que soit l'analyse

génétique ou moléculaire. Le développement de ces thérapies ciblées, disponibles par voie orale, a modifié le suivi des patients, qui s'effectue désormais le plus souvent en ambulatoire. Si cela améliore grandement leur qualité de vie, une rigueur toute particulière est nécessaire, notamment, pour évaluer les effets indésirables qui, au regard du développement très rapide de ces molécules, peuvent initialement passer inaperçus. Outre les troubles du rythme cardiovasculaire, les crampes ou l'infection par le cytomégalo-virus, on observe une toxicité intestinale qui est peu documentée. Dans la majorité des cas, celle-ci se manifeste de façon non spécifique et régresse rapidement après l'arrêt ou la diminution de l'administration de la molécule incriminée. Nous résumons cet article qui fait le point sur les effets digestifs de ces 2 inhibiteurs.

**IBRUTINIB** : c'est le cas le plus simple. Dans les essais cliniques avec l'**ibrutinib** la diarrhée est fréquente (jusqu'à 40 % des cas), mais souvent peu importante, et ne

justifiant le plus souvent aucune intervention thérapeutique. Les cas plus sérieux ne représentent que 5 % des cas, et peuvent avoir une origine infectieuse. La diarrhée liée à l'**ibrutinib** semble être due à l'inhibition d'autres tyrosines kinases que la BTK, et non à une toxicité spécifique.

**IDÉLALISIB** : le cas est plus complexe et peut se révéler plus délicat à maîtriser. De nombreux patients traités par **idélalisib** développent une diarrhée accompagnée par des lésions des tissus de la paroi intestinale que l'on observe dans les biopsies coliques de ces patients, très probablement à cause d'un effet direct de l'**idélalisib**. Cette diarrhée peut être sévère dans 20 % des cas. Un bilan infectieux s'impose pour ne pas méconnaître une cause infectieuse. En cas de forme sévère, l'arrêt de la molécule permet le plus souvent l'arrêt des symptômes et la disparition des lésions sur les tissus. En cas de forme plus légère, un simple traitement des symptômes associé au suivi de règles diététiques permet de poursuivre le traitement par **idélalisib**. Une étude observationnelle démarre actuellement pour approfondir nos connaissances.

## Le prix des traitements innovants

L'ibrutinib (Imbruvica®) est devenu un traitement classique de nos pathologies. Le prix négocié avec le laboratoire Janssen a été publié au journal officiel du 1er août 2017. La posologie recommandée pour le traitement de la LLC est de 420 mg (trois gélules) une fois par jour. Le prix d'une boîte de 90 gélules correspondant au traitement d'un mois a été négocié à 5873 €. Ce qui permet d'approcher le coût annuel

de ce traitement : 70000 €. Toutefois, il est possible que l'assurance maladie bénéficie de conditions particulières en fonction des volumes observés pour obtenir une rétrocession sur ce prix; cela n'est pas public. Il faut se féliciter que le système de santé français permette à tous de bénéficier actuellement de ce type d'innovation assez révolutionnaire pour nos maladies, mais en même temps il faut craindre que l'escalade des

prix observée depuis ces dernières années ne le remette en cause. Il semble y avoir une évolution dans la stratégie des laboratoires. Constatant la pression sur les prix des médicaments courants, ils sont amenés à trouver leur rentabilité dans les traitements de maladies plus rares. De plus, la fixation de l'ordre de grandeur du prix d'un médicament est mondiale. Or pratiquement aucun pays n'a un système aussi favorable que le nôtre. C'est en particulier le cas aux États-Unis où le système est

assurantiel sur une base individuelle. L'assureur y calcule mathématiquement le prix des cotisations en fonction des garanties choisies par le souscripteur et de l'évolution du prix des traitements (notons que le coût du même traitement mensuel y est de 9451 €, donc significativement plus important). Il est donc primordial pour la France de continuer à négocier une réduction sur le prix de référence justifiée par un accès offert à toute la population concernée, d'où des volumes importants.

# Nous avons besoin de votre soutien

Pour faire un versement au profit de l'association, deux possibilités :

- Allez sur le site [asso-sillc.org](http://asso-sillc.org), cliquer sur **S'identifier**, puis sur **Faire un don/cotisation** enfin sur **Payer sur internet**.
- Envoyez un chèque : **Association SILLC, 56 rue du Château-Landon, 75010 Paris** (avec nom, prénom, email).

## TÉMOIGNAGE

### La sophrologie, une méthode pour mieux gérer sa maladie ?



Certains d'entre nous ont trouvé dans la sophrologie une technique pour améliorer leur vécu quotidien face à la maladie. Tout en étant conscient qu'il existe une multitude de variantes dont certaines sont plus discutables, nous vous apportons l'éclairage de Mme Morgane Raphaëlle Gouaillier Sophrologue auprès de l'E.R.I (espace rencontres et information) du CHU de Nantes.

«La sophrologie est une méthode composée de diverses techniques de relaxation dynamique, des exercices de

respiration, mais également la pratique de la visualisation réalisée lorsque la personne se trouve dans un état de conscience à mi-chemin entre l'état de veille et celui du sommeil. Les techniques proposées sont adaptées et offrent à chacun l'opportunité d'agir sur soi-même au moyen d'exercices simples. Des exercices qui doivent être expérimentés et exercés régulièrement afin de développer efficacement un changement significatif. Pendant les séances, le sophrologue propose des exercices en guidant les personnes avec sa voix. Ils sont adaptés aux objectifs fixés au préalable lors de la première séance. Le sophrologue guide la personne pour qu'elle soit en confiance afin qu'elle puisse s'appropriier les exercices pour les refaire régulièrement en les

intégrant dans son quotidien. Concrètement, la sophrologie peut s'avérer très efficace pour les personnes qui doivent faire face à la LLC ou MW, ainsi qu'à leurs proches, car elle permet, entre autres, de diminuer le stress, l'anxiété, de mieux gérer ses émotions. Elle permet de redevenir bienveillant avec soi-même et de ne pas laisser toute la place à la maladie et aux choses négatives qui y sont liées.»

Pour ceux qui voudraient en savoir plus sur la sophrologie, nous leur conseillons d'aller sur le site <http://www.sofrocay.com/fr/content/comprendre> qui en décrit une application créée en milieu hospitalier puis développée par son fondateur, médecin psychiatre.

## VIE DE L'ASSOCIATION

### Les manifestations récentes de la SILLC

Quelques événements marquants depuis la parution de la précédente lettre SILLC :

#### • Nouvelles Vidéos de vulgarisation :

- **Le Micro-environnement** : Vous comprendre mieux les dysfonctionnements qui sont en cause dans la LLC ou la MW
- **Les Chromosomes** : Et les conséquences de leurs anomalies dans la LLC et la MW

[www](#) [Doc LLC](#) ou [Doc Waldenström](#)

- **Réunions régionales** : Sur le site allez sur « Réunions régionales », vous y trouverez des comptes rendus très ins-

tructifs et en particulier sur Rouen des vidéos reprenant une grande partie des présentations.

- [www](#) [Rouen mai](#) (Dr Leprêtre)
- [www](#) [Tours juin](#) (Dr Dartigeas)
- [www](#) [Grenoble sept.](#) (Drs Algrin, Lefebvre, Gressin)
- [www](#) [Le Mans sept.](#) (Dr Laribi)
- [www](#) [Amiens oct.](#) (Drs Morel, Hecquet)

[www](#) [Réunions régionales](#)

#### • Lancement de la grande enquête « Mon parcours de soin »

[www](#) [Description de l'enquête](#)

- **Les actualités** : De nombreuses ont été publiées au cours des derniers mois.

[www](#) [Retrouvez les dans « Actualités »](#)

### Les réunions SILLC à venir sur 2018

#### • Prochaines réunions régionales :

- **Poitiers 23/03/18** (Dr Dreyfus)  
[www](#) [Inscription Poitiers](#)
- **Lyon 24/03/18** (Dr Michallet)

#### • Prochaines réunions 2018 en préparation :

Caen, Marseille, Lille, St Étienne, Nantes, Clermont-Ferrand, Poitiers, Limoges, Toulon  
[Inscrivez-vous sur le site au cours des 2 mois qui précèdent la réunion](#)



Directeur de la publication :  
Christian Puppinc

Rédacteur en chef :  
Michel Goudard

Création :  
[www.ozenith.com](http://www.ozenith.com)