

Perspectives mondiales sur la thérapie séquentielle de la LLC récidivante ou réfractaire

Le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) récidivante/réfractaire (R/R) est un domaine complexe et nuancé, qui repose sur la prise en compte de nombreux facteurs propres au patient et à la maladie, notamment les traitements antérieurs, la réponse au traitement (y compris la durée de la réponse), les comorbidités du patient ainsi que les facteurs pronostiques. Au cours des dernières années, l'introduction des inhibiteurs covalents de la BTK de deuxième génération (BTKi) et, par la suite, des BTKi non covalents, a transformé la stratégie thérapeutique en deuxième ligne et aux lignes ultérieures. Ces avancées ont également complexifié le choix du traitement optimal au moment approprié. Les différences régionales compliquent davantage encore la prise de décision en matière de traitement, car les recommandations cliniques ne sont pas toujours concordantes et les autorisations réglementaires ainsi que les politiques de remboursement varient selon les pays.

En 2026, cinq spécialistes internationaux de la LLC ont collaboré avec Decera Clinical Education afin de développer un outil interactif d'aide à la décision thérapeutique destiné à aider les professionnels de la santé à naviguer dans des choix thérapeutiques de plus en plus complexes chez les patients atteints de LLC récidivante/réfractaire (R/R LLC). Cet outil vous permet de renseigner les principales caractéristiques du patient et de la maladie, de sélectionner une stratégie thérapeutique envisagée et de comparer cette décision avec les recommandations des cinq spécialistes, ainsi qu'avec des ressources pédagogiques complémentaires. Une version complémentaire dédiée à la prise en charge de la LLC en première ligne est également disponible.

S'appuyant sur les enseignements tirés de l'outil d'aide à la décision dédié à la LLC récidivante/réfractaire (R/R LLC) ainsi que d'une série d'ateliers multidisciplinaires régionaux, cette revue réunit les cinq spécialistes, Matthew S. Davids, MD, MMSc (États-Unis) ; Stephan Stilgenbauer, MD (Allemagne) ; Alessandra Tedeschi, MD (Italie) ; Javier Loscertales, MD, PhD (Espagne) ; et Stéphane Lepretre, MD (France), afin d'examiner les principaux obstacles au séquençage thérapeutique dans la LLC R/R, en soulignant à la fois les principes communs et les différences spécifiques à chaque région dans la pratique clinique en conditions réelles.

Quel est le facteur déterminant dans votre choix thérapeutique après une exposition antérieure à un inhibiteur de BTK ?

Stéphane Lepretre, MD :

Le facteur déterminant est de savoir comment le BTKi précédent a été administré et la raison de son arrêt. Lorsque le BTKi a été administré en continu et qu'une progression de la maladie est survenue pendant le traitement, cette progression devient le facteur clé guidant la stratégie thérapeutique ultérieure. Dans ce contexte, une réintroduction d'un iBTK covalent n'est pas envisagée. Les alternatives disponibles reposent alors sur un iBTK non covalent, une approche fondée sur un inhibiteur de BCL2, ou sur d'autres stratégies qui ne sont pas encore disponibles en France, notamment les dégradeurs de BTK, les anticorps bispécifiques et les thérapies cellulaires CAR-T.

Javier Loscertales, MD, PhD :

Le facteur déterminant dans mon choix thérapeutique après une exposition antérieure à un BTKi est la sécurité à long terme. La raison de l'arrêt du traitement, la durée de la réponse, le profil de résistance, les caractéristiques propres au patient ainsi que l'accès aux traitements jouent tous un rôle dans la sélection thérapeutique. Parmi les facteurs énumérés, les caractéristiques propres au patient, notamment les comorbidités et les préférences du patient, sont particulièrement importants.

Cela dit, la raison de l'arrêt du BTKi précédent est également un élément déterminant. Si le traitement était interrompu en raison d'une progression de la maladie, je serais davantage enclin à envisager un inhibiteur de BTK non covalent. En revanche, si l'arrêt du traitement est intervenu pour une raison autre qu'une progression de la maladie, un autre inhibiteur covalent de la BTK peut rester une stratégie thérapeutique pertinente.

Matthew S. Davids, MD, MMSc :

La raison de l'arrêt du traitement est l'élément clé pour moi, car elle conditionne toutes les décisions qui suivent. Les mutations de résistance affectant le site de liaison C481 réduisent significativement l'efficacité d'une réintroduction d'un BTKi covalent. Par conséquent, un patient ayant progressé sous BTKi covalent nécessite généralement un changement de mécanisme thérapeutique plutôt qu'un nouveau traitement par BTKi covalent. En revanche, un patient ayant interrompu le traitement en raison de sa toxicité peut encore bénéficier d'un autre BTKi covalent. En pratique clinique, je considère la distinction entre une intolérance et une véritable progression comme le premier point de bifurcation décisionnel, avant d'intégrer d'autres paramètres tels que la durée de réponse, le statut TP53/del(17p) et l'accès aux traitements.

Alessandra Tedeschi, MD :

La raison de l'arrêt du BTKi covalent oriente certainement le choix thérapeutique. Lorsque le traitement a été interrompu en raison d'une intolérance, il peut être préférable de passer à un autre inhibiteur covalent de la BTK. En revanche, si le patient a progressé sous traitement, il convient de modifier la stratégie thérapeutique. Dans ce dernier cas, le choix du traitement dépend à la fois des caractéristiques biologiques de la maladie et des caractéristiques propres au patient.

Dans quelle mesure les inhibiteurs non covalents de la BTK et les tests de biomarqueurs émergents ont-ils influencé votre approche du séquençage thérapeutique traitements dans la LLC récidivante/réfractaire (R/R LLC), et comment envisagez-vous l'évolution de ces stratégies au cours des prochaines années ?

Stéphane Lepretre, MD :

Nous attendons malheureusement encore le remboursement des BTKi non covalents en France (juin 2026). Une fois ce processus réglementaire avancé, leur utilisation est attendue principalement dans les LLC doublement réfractaires (progression après exposition à la fois à un BTKi covalent et à un inhibiteur de BCL2). En France, une évaluation systématique des mutations de résistance aux BTKi, aux inhibiteurs de BCL2 ainsi que des anomalies de TP53 est recommandée à chaque rechute. Nous ne sommes pas limités dans les types d'examen que nous pouvons réaliser. Les traitements ultérieurs prennent systématiquement en compte ces résultats.

Javier Loscertales, MD, PhD :

La disponibilité des inhibiteurs non covalents de la BTK a modifié ma stratégie de séquençage dans la LLC récidivante/réfractaire (LLC R/R). Désormais, il existe une alternative dans toutes les situations de prise en charge des patients atteints de LLC R/R ayant déjà présenté un échec à un BTKi covalent, avec ou sans exposition préalable au vénétoclax. Dans un premier temps, leur utilisation pourrait se concentrer sur les patients dits doublement réfractaires, mais dans les prochaines années, j'anticipe que, dans la majorité des patients relevant de l'indication remboursée, ils pourraient devenir une option privilégiée. Dans les cas de patients chez lesquels un traitement antérieur par BTKi covalent a échoué en raison de toxicités habituelles (à l'exception peut-être d'effets indésirables cardiovasculaires sévères ou d'événements hémorragiques majeurs), je serais plus prudent quant à l'utilisation d'un BTKi non covalent. Lorsque disponible, la recherche de mutations de résistance représente un outil pertinent, car l'identification des mutations de résistance peut contribuer à orienter les choix de séquençage thérapeutique. Toutefois, d'un point de vue pratique, je ne considère pas les tests de biomarqueurs comme obligatoires en pratique clinique courante.

Matthew S. Davids, MD, MMSc :

Le pirtobrutinib m'a permis de prolonger les bénéfices de la voie BTK après échec d'un inhibiteur covalent de la BTK plutôt que d'abandonner cette cible thérapeutique. Son approbation complète par la FDA pour la LLC/lymphome lymphocytaire (LL) récidivant ou réfractaire R/R après un BTKi covalent, basée sur l'étude BRUIN CLL-321, permet aux cliniciens de rester dans la voie BTK tout en préservant les autres classes thérapeutiques pour les lignes de traitement ultérieures. Dans ma pratique, les tests biologiques jouent un rôle important à deux moments clés de la décision thérapeutique : la confirmation d'une mutation de BTK C481 ou de PLCG2 avant d'envisager une nouvelle administration d'un inhibiteur covalent de BTK, et l'évaluation du statut TP53/17p afin d'identifier les patients plus jeunes susceptibles de bénéficier d'approches plus intensives, notamment les thérapies cellulaires. Bien que ces résultats rendent les tests de biomarqueurs exploitables dans certaines situations, je ne pense pas que les données actuelles justifient une stratégie de séquençage systématique guidée par les biomarqueurs parmi les thérapies à base de BTKi non covalent, de dégradeurs de BTK ou traitements à base de vénétoclax. À l'avenir, je m'attends à ce que le séquençage devienne encore plus dynamique avec les nouvelles données de première ligne des études BRUIN CLL-313/314, le développement des dégradeurs de BTK, ainsi qu'une utilisation croissante de schémas thérapeutiques triplets tels que le pirtobrutinib associé au vénétoclax et au rituximab suite à l'essai BRUIN CLL-322.

Stephen Stilgenbauer, MD :

Les inhibiteurs de BTK non covalents ont élargi le paysage thérapeutique. Auparavant, en cas de progression sous BTKi covalent (ibrutinib, acalabrutinib ou zanubrutinib), la principale option de deuxième ligne consistait à passer au vénétoclax. Désormais, le pirtobrutinib constitue une alternative importante en situation de rattrapage. Les tests de mutation de résistance peuvent également orienter les décisions de séquençage après une progression sous inhibiteurs de BTKi ou de BCL2. Par exemple, les mutations de BCL2 orientent généralement vers une stratégie d'évitement du vénétoclax, les mutations de BTK C481 incitent à éviter les BTKi covalents, tandis que les mutations de BTK telles que T474, L528 ou V416 peuvent amener les professionnels de santé à privilégier d'autres options que le pirtobrutinib. À l'avenir, je serai particulièrement attentif aux données concernant le rôle du pirtobrutinib en traitement de première ligne.

Alessandra Tedeschi, MD :

Les inhibiteurs non covalents de BTK offrent une option supplémentaire importante dans le séquençage thérapeutique, permettant aux patients précédemment traités par un inhibiteur covalent de la BTK de recevoir une thérapie capable de contourner les mécanismes de résistance liés aux mutations de BTK. Ils sont efficaces chez les patients à haut risque et présentent l'avantage d'un mode d'administration oral et d'un traitement continu, selon une approche déjà familière en pratique clinique. Bien que les tests de résistance présentent un intérêt scientifique majeur, je ne pense pas qu'ils devraient être pratiqués systématiquement en pratique clinique à ce stade. En revanche, l'intégration des tests de résistance dans les essais cliniques est essentielle afin de mieux définir leur valeur clinique et d'évaluer leur impact sur les stratégies de séquençage thérapeutique.

Dans quelle mesure le délai de rechute influence-t-il le choix du traitement suivant ?

Javier Loscertales, MD, PhD :

Il arrive que la frontière entre intolérance et résistance soit floue. Par ailleurs, la définition d'un seuil de 2 ou 3 ans pour considérer qu'une durée de réponse antérieure est suffisante pour envisager un retraitement par la même classe thérapeutique utilisée en première ligne est, à mon sens, arbitraire. En l'absence de données plus fiables, j'aurais tendance à éviter les stratégies de retraitement dans les cas où la durée de réponse est nettement inférieure à la médiane connue, qui est aujourd'hui certainement supérieure à trois ans avec nos thérapies ciblées actuelles.

Matthew S. Davids, MD, MMSc :

Il est difficile de savoir comment pondérer le délai de survenue de la rechute. De plus en plus de données suggèrent que les patients présentant une rechute tardive, au-delà de deux ans après un traitement de durée fixe, pourraient bénéficier d'un retraitement, tandis qu'un changement de classe est plutôt privilégié chez les patients présentant des rémissions de courte durée ou une progression sous traitement continu. Les patients doublement réfractaires (exposés à la fois au BTKi covalent et au vénétoclax) représentent toujours un véritable besoin non satisfait, pour lesquels je privilégie le plus souvent l'inclusion dans un essai clinique.

Alessandra Tedeschi, MD :

À ce jour, nous ne disposons pas de données d'essais cliniques permettant de faire clairement la distinction entre une rechute précoce et une rechute tardive après un traitement de durée fixe, ce qui représente une importante lacune dans nos connaissances qu'il convient de combler. Pour certaines thérapies, des données de séquençage issues d'études rétrospectives en vie réelle sont disponibles, mais ces analyses restent par nature exposées à de multiples sources de biais.

Comment peut-on améliorer l'éducation des patients face à la complexité croissante des parcours de soins ?

Stéphane Lepretre, MD :

En France, nous disposons de la remarquable association de patients, ELLYE, qui prend le relais pour informer les patients. Cette association se tient à jour de l'ensemble des actualités concernant la LLC (conférences, revues de la littérature et échanges avec des spécialistes).

Matthew S. Davids, MD, MMSc :

À mesure que les parcours thérapeutiques se diversifient avec les inhibiteurs covalents de la BTK, inhibiteurs non covalents de la BTK, dégradeurs de la BTK et stratégies à base d'inhibiteurs de BCL2, je trouve plus efficace d'orienter les décisions autour de la propre trajectoire du patient ; « voici ce que nous utilisons actuellement, ce que nous gardons pour plus tard et pourquoi », plutôt que de détailler les données de chaque médicament. Des supports visuels de séquençage, des explications en langage simple sur la distinction entre intolérance et résistance, ainsi qu'une discussion explicite du traitement à durée fixe par rapport au traitement continu permettent aux patients de participer de manière plus éclairée aux décisions. La répétition de ces messages à chaque étape et l'implication des ressources associatives pour les patients atteints de LLC contribuent à réduire l'écart à mesure que les options thérapeutiques se multiplient.

Alessandra Tedeschi, MD :

Pour les patients, il serait utile d'organiser des réunions de groupe en présentiel avec des professionnels de santé capables de fournir des informations approfondies sur la maladie et ses traitements. L'interaction directe permet un échange de points de vue, la possibilité de poser des questions ainsi que l'accès immédiat à des clarifications et à un accompagnement.

Vos réflexions

En quoi la disponibilité de nouvelles options thérapeutiques a-t-elle influencé votre stratégie de séquençage thérapeutique dans la LLC récidivante ou réfractaire ? Les tests de biomarqueurs, les préférences des patients ou l'accès aux inhibiteurs non covalents de la BTK ont-ils modifié votre prise de décision clinique ? Partagez votre expérience et rejoignez la conversation en publiant un commentaire ci-dessous.

Et n'oubliez pas d'obtenir des recommandations thérapeutiques auprès de spécialistes pour vos patients atteints de LLC ! Consultez nos deux outils dédiés à la LLC en première ligne et la LLC récidivante ou réfractaire et répondez à quelques questions rapides concernant votre patient réel ou hypothétique. Nous vous montrerons ensuite comment votre approche se compare à celle du panel de spécialistes. Vous pensez à un patient en particulier ? Soumettez votre dossier dès maintenant !