

République Algérienne Démocratique et populaire  
Ministère de L'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université Ferhat Abbes de Sétif  
Département de Médecine



## **THESE**

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR  
EN SCIENCES MEDICALES**

**Présentée à la faculté de médecine de Sétif**

**Par**

**Docteur BOUHADDA Zahir**

**Maitre-assistant en Hématologie**

**Efficacité et tolérance des protocoles FCR et R-Bendamustine chez les patients présentant une leucémie lymphoïde chronique suivis au service d'hématologie du CHU de Sétif**

### **Jury de thèse**

**Président : Pr GRIFI Fatiha (Université Badji Mokhtar d'Annaba)**

**Directeur de thèse : Pr HAMDI-LEZZAR Selma (Université Ferhat Abbes de Sétif)**

**Pr MESLI -BENGUELLA Naima (Université Abou BekerBelkaid de Tlemcen)**

**Pr OUCHENANE Zohra (Université Salah Bounider de Constantine)**

**Pr HAMOUDA Hakim (Université Ferhat Abbes de Sétif 1)**

**Soutenue le 07/03/2022**

## ***REMERCIEMENTS***

### **A Madame le Professeur HAMDI-LEZZAR Selma**

Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant de diriger ce travail. Je vous remercie pour votre confiance, votre disponibilité, et votre orientation qui ont constitué un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait jamais pu être mené à terme. Votre dévouement et votre rigueur au travail imposent le respect et représentent le model à suivre. Ce fut très agréable de travailler avec vous pendant ces années. Puisse ce travail être à la hauteur de la confiance que vous m'avez accordée.

### **A Madame le Professeur GRIFI Fatiha**

Merci d'avoir accepté de présider notre jury de soutenance, veuillez trouver ici l'expression de ma respectueuse considération et ma profonde admiration pour vos qualités scientifiques et humaines. Que votre sérieux nous soit un exemple à suivre. Avec mes vifs remerciements et mon très grand respect.

### **A Madame le Professeur MESLI -BENGUELLA Naima**

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour votre bienveillance et votre disponibilité à mon égard et l'intérêt que vous avez montré pour ce travail. Veuillez trouver ici, cher Maitre, le témoignage de ma grande estime et de ma sincère reconnaissance.

### **A Madame le Professeur OUCHENANE Zohra**

Merci pour m'avoir fait l'honneur d'être membre de notre jury, merci d'avoir examiné ce travail et merci pour vos remarques et vos orientations. Soyez assurée de ma sincère reconnaissance et mon profond respect.

### **A Monsieur le Professeur HAMOUDA Hakim**

En vous côtoyant, j'ai pu apprécier vos qualités humaines autant que votre savoir. Je vous remercie pour la courtoisie, la bienveillance et la grande disponibilité dont vous avez fait preuve à mon égard. Veuillez agréer l'expression de ma gratitude et de mes remerciements les plus sincères.

PARTIE  
THEORIQUE

# INTRODUCTION

## INTRODUCTION

Les hémopathies malignes (HM) représentent 10 % des cas de cancers incidents et la leucémie lymphoïde chronique (LLC) 12,5 % des HM. Elle est la plus fréquente des leucémies de l'adulte. Elle touche le plus souvent les personnes âgées (âge moyen au diagnostic : 65 ans), avec une prédominance masculine (2/3 des cas). La leucémie lymphoïde chronique est rare au Japon et en Chine, mais plus fréquente en Europe et en Amérique. Elle est associée à un fort risque familial, bien que la base génétique de la susceptibilité individuelle n'ait pas encore été identifiée, l'évidence suggérant une étiologie commune avec des troubles de la lymphoprolifération des cellules B liés aux variations de l'activité antigènes leucocytaires humains (HLA). La LLC est le plus souvent découverte de façon fortuite, en l'absence de tout symptôme clinique, à partir du résultat d'une analyse sanguine. Elle est parfois suspectée devant des adénopathies superficielles, une splénomégalie, beaucoup plus rarement devant une complication infectieuse ou auto-immune. Le diagnostic de la LLC repose sur la présence de plus de  $5 \times 10^9/l$  de lymphocytes B dans le sang, avec à l'examen du frottis sanguin, l'identification de petits lymphocytes à chromatine mûre et dense, dont l'immunophénotypage permet de confirmer le diagnostic par un score de Matutes  $\geq 4$ . Parmi les facteurs ayant un impact sur le pronostic, la classification de Binet reste incontournable et essentielle. Un temps de doublement des lymphocytes inférieur à 12 mois, la présence de marqueurs de prolifération (CD23 soluble sérique, thymidine kinase), un profil non muté des gènes des chaînes lourdes des immunoglobulines (IGVH) ou la présence d'une délétion 17p et/ou de mutations de TP53 ont un impact négatif sur le pronostic. Le traitement de la LLC est indiqué lorsque le patient présente une maladie avancée et/ou lorsque la maladie est symptomatique. Même si la maladie reste à ce jour incurable en dehors des stratégies d'allogreffe, le choix du traitement optimal dépendra de la condition physique du patient, de la présence ou non de comorbidités et de la possibilité de réaliser des traitements intensifs. Parallèlement le traitement a pour objectif d'atteindre une maladie résiduelle indétectable chez le sujet jeune, et à améliorer la qualité de vie chez le sujet plus âgé. Le protocole RFC reste le traitement de première ligne de la LLC des sujets fits < 65ans cependant, les effets secondaires potentiellement graves (infections bactériennes en rapport avec la neutropénie sévère) limitent son utilisation chez les sujets  $\geq 65$  ans au profit du schéma RB qui est moins toxique et mieux toléré (taux plus faibles de neutropénie et d'infections sévères). Les résultats thérapeutiques en terme de survie sans progression (SSP) sont meilleures pour le protocole RFC alors qu'il n'y a pas de différence significative en terme de survie globale entre le protocole RFC versus RB.

## PROBLEMATIQUE

Le traitement de la LLC a connu des progrès importants au cours des deux dernières décennies. Le chlorambucil a été durant quarante ans le traitement de référence de la LLC. Toutefois, l'utilisation de la fludarabine a montré un taux de réponse supérieurs ainsi qu'une survie sans progression plus longue. L'étude CLL4, du groupe allemand (GCLLSG) qui a analysé la fludarabine en monothérapie versus la fludarabine associée au cyclophosphamide (FC), a montré que cette chimiothérapie présente à la fois un meilleur taux de réponse et une meilleure survie sans progression. Ce même groupe a ensuite démontré dans l'étude CLL8 que l'association FCR (Fludarabine, Cyclophosphamide et Rituximab) est supérieure au FC. En effet, elle permet une survie sans progression de dix mois supérieur par rapport au schéma FC et le taux de rémission a doublé (44% vs 22%). C'est ainsi que le protocole FCR s'est imposé comme étant le gold standard pour les patients fits < 65 ans. Toutefois ce régime est associé à une toxicité hématologique sévère (56%) et à des infections sévères (25%) limitant ainsi son utilisation chez les patients  $\geq 65$  ans au profit de la combinaison rituximab et Bendamustine (RB) qui est moins toxique, mieux toléré et avec des réponses thérapeutiques similaires chez cette tranche d'âge de patients.

Au vue de ces résultats prometteurs, nous avons opté pour ces deux protocoles RFC et RB chez les patients « fits » atteints de LLC (RFC chez les sujets < 65ans et le RB chez les patients  $\geq 65$  ans) et nous avons évalué les réponses thérapeutiques en termes de survie sans événements (SSE), de survie sans progression SSP) et de survie globale (SG) ainsi que la tolérance (toxicité) de ces deux protocoles vis-à-vis des patients.

## **Les objectifs de notre travail consistent à:**

- 1/ Identifier les deux groupes de patients éligibles aux deux protocoles.
- 2/ Evaluer les réponses thérapeutiques (RC, RP, Echec) des deux protocoles
- 3/ Analyser les survies : survie globale (SG), survie sans progression (SSP) et survie sans évènement (SSE).
- 4/ Apprécier la toxicité du traitement.
- 5/ Comparer des résultats avec les études nationales et internationales.

## 1. DEFINITION

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est définie par la classification de l'OMS 2016 comme un syndrome lymphoprolifératif appartenant au groupe des néoplasies B matures. La prolifération clonale est constituée de petits lymphocytes matures qui expriment le marqueur CD5 et une faible quantité d'immunoglobuline de surface qui infiltre le sang périphérique, la moelle osseuse et les organes lymphoïdes périphériques (ganglions et rate) avec des degrés variables au cours de la maladie [1,2]. Une lymphocytose B absolue  $\geq 5 \text{G/l}$  dans le sang périphérique a été définie comme seuil pour distinguer la LLC de son variant tumoral le lymphome lymphocytaire (small lymphocytic lymphoma ou SLL) et des lymphocytoses B monoclonales. Les experts du groupe de travail international sur la LLC (IWCLL pour international workshop on chronic lymphoid leukemia) recommandent que cette lymphocytose soit persistante depuis au moins 3 mois même si le diagnostic de LLC est possible dans le cas où une lymphocytose B clonale  $< 5 \text{G/L}$  est associée à des cytopénies centrales ou des signes cliniques généraux [3,4].

## 2. RAPPEL HISTORIQUE

Le mot de « leucémie » a été utilisé pour la première fois en 1847 par Virchow. Il ne s'agissait alors que de descriptions cliniques de pathologies infiltrant le sang et associées à une splénomégalie et des adénopathies. L'infiltration médullaire n'a été constatée qu'en 1870 par Neumann [5]. La cytologie a également progressé pendant ce siècle grâce à Ehrlich qui a mis au point des méthodes de coloration permettant d'observer les noyaux et les détails du cytoplasme. Par le biais de cette avancée chimique et des progrès techniques concernant les microscopes, Türk fut le premier en 1903 à définir des critères diagnostiques de la LLC [5].

Les lymphomes ont été décrits pour la première fois en 1832 par Sir Thomas Hodgkin ( il individualisa la « maladie de Hodgkin » sur des critères cliniques) et c'est à nouveau Virchow qui introduisit en 1847 le terme de « lymphosarcome » pour décrire ces maladies tumorales infiltrant les organes lymphoïdes. Dès lors, la distinction entre leucémie et lymphome avec phase leucémique circulante est admise [5].

En 1928, Richter décrivit l'apparition de lymphomes à grandes cellules chez des patients atteints de LLC. L'intérêt du chlorambucil a été établi dès 1955. Vers la fin des années 60, les travaux de Wintrobe, Galton et Dameshek permettent d'identifier pour la première fois la grande variabilité de l'évolution clinique de la LLC en distinguant les LLC prolifératives des LLC stables. Parallèlement, ils établirent que la LLC correspondait à une accumulation progressive de



lymphocytes « non fonctionnels », bien qu'à cette époque le rôle des lymphocytes dans l'immunité n'était pas connu [5].

Sur le plan technologique, les premiers compteurs de cellules par impédance ont été développés dans les années 50 (Wallace Coulter) [6]. Le premier cytomètre en flux commercialisé au début des années 70 (Hemalog D produit par Technicon) utilisait des marquages chromogènes d'enzymes pour différencier automatiquement les sous-populations de polynucléaires [6]. Les premiers cytomètres en flux utilisant un laser Argon et des marquages par anticorps fluorescents ont été développés par 2 entreprises américaines en 1974 (Becton-Dickison : Fluorescent Analyzer Cell Sorter ou « FACS ») et en 1975 (Coulter : Two Parameter Sorter-1 « TPS-1 ») [6]. Le phénotype B des cellules de LLC fut établi dans les années 70 par immunomarquage avec des anticorps anti-IgM. Dès lors, il a été démontré que les cellules de LLC exprimaient faiblement l'IgM par rapport aux lymphocytes B normaux. La description de phases leucémiques de lymphomes à cellules du manteau, un LNH B CD5+ représentant un diagnostic différentiel avec la LLC, n'a été réalisé qu'en 1989. Enfin, les critères diagnostiques immunophénotypiques actuels avec un score en 5 points ont été établis en 1994 (Matutes et al.) et améliorés en 1997 (Moreau et al.) [7].

Sur le plan clinique, en 1975 puis en 1981, Rai et Binet mettaient au point respectivement 2 systèmes de classification clinico-biologique des patients atteints de LLC. Parallèlement, les complications auto-immunes de la LLC (anémie hémolytique, thrombopénie, neutropénie, aplasie, ...) étaient décrites. Les complications infectieuses ont été également établies au milieu du XXème siècle.

La publication en 1999 du rôle pronostique majeur des mutations somatiques [8] et de la classification pronostique des anomalies cytogénétiques [9] marquèrent l'entrée dans le XXIème siècle. Enfin, depuis 2010, le séquençage à haut-débit met en lumière l'hétérogénéité moléculaire de la LLC [9].

### **3. EPIDEMIOLOGIE**

#### **3.1 Analyse descriptive**

##### **3.1.1 Incidence**

La LLC est la leucémie la plus fréquente dans les pays occidentaux, elle représente 20 à 30% des cas parmi les leucémies, alors qu'en Asie, elle ne représente que 5% des leucémies. Dans 90% des cas, les patients sont âgés de plus de 50 ans [10]. L'incidence est de 5.0/100000 habitants/an aux USA et elle augmente avec l'âge (avec une médiane au diagnostic de 72 ans), et 31% des patients sont âgés de moins de 64 ans au diagnostic d'après les chiffres du SEER (Surveillance,

Epidemiology, and End Results Program) en 2019. Néanmoins, la LLC peut être décelée chez des sujets plus jeunes (30-39 ans). Les hommes sont plus touchés que les femmes, le sexe ratio Homme / Femme est de 1,7 [11]. Les caucasiens sont plus touchés que les noirs [12].

Dans les Pays Occidentaux, l'incidence de la LLC est de 5,8/100000/habitants chez les hommes et 3,0/100000/habitants chez les femmes [13]. En France, les chiffres sont légèrement plus bas, l'incidence est de 2,4 chez les hommes et 1,6 chez les femmes. La médiane d'âge est de 64 ans. Le sex-ratio H/F est de 2 [14]. Au Japon l'incidence de LLC est de 0,48/10<sup>5</sup> habitants/an [15].

En Algérie l'incidence moyenne annuelle est de 0,66 / 100.000 habitants/an, l'âge moyen est de 64 ans (31-91), le sex-ratio H/F est de 2 [16,17].

### **3.1.2 Incidences géographiques et ethniques**

L'incidence de la LLC est très variable selon les différentes régions du globe. Elle est très fréquente dans les pays d'Europe de l'Ouest et d'Amérique du nord alors qu'elle est rare en Asie. En Europe, Milena Sant et al pour le groupe Haemacare, rassemblant 48 registres européens de 20 pays différents et regroupés en cinq zones géographiques (Europe du Nord, Grande Bretagne, Europe centrale (Autriche, France, Allemagne), Europe du Sud (Italie, Espagne, Slovénie, Malte) et Europe de l'Est (Pologne, Slovaquie) a étudié entre 2000 et 2002, 88167 patients avec une hémopathie maligne (HM). Les hémopathies lymphoïdes sont les plus fréquentes (75% : 66371 cas) et les hémopathies myéloïdes sont plus rares (25% : 21167 cas). La LLC représente 12,5 % des HM (11019 cas). En Europe, il n'existe pas de variation d'incidence significative de la LLC dans les cinq zones géographiques étudiées [18].

Des enquêtes épidémiologiques réalisées aux Etats-Unis ont révélé que la LLC reste peu fréquente chez les asiatiques et les noirs africains vivant dans ces zones géographiques et que la protection perdure dans les générations suivantes [12]. Ces données reflètent une prédisposition génétique (ou ethnique) forte dans le développement de la LLC. Enfin, la maladie semblerait être plus agressive dans la population asiatique où elle touche des individus plus jeunes [15].

L'étude du CCR (California Cancer Registry) sur la période 1988-2004, confirme la rareté de la LLC chez la population asiatique vivant aux états-Unis (Philippins, asiatiques du sud, Vietnamiens, Japonais, Chinois et Coréens) [19].

L'étude conjointe du Taiwan National Cancer Registry et du Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) durant la période 1986-2005, montre une augmentation de l'incidence de la LLC à Taiwan passant de 0,16 à 0,47/100 000 chez l'homme et de 0,05 à 0,24 chez la femme, contrastant avec une stabilité chez les Américains caucasiens. Sur la période 1991-2007, l'incidence de la LLC observée chez les asiatiques vivant aux États-Unis est intermédiaire entre celle observée à Taiwan et celle observée chez les Américains caucasiens [20].

### **3.1.3 Formes familiales et prédisposition génétique**

La LLC est l'hémopathie maligne où une prédisposition familiale est la plus forte [21], elle concerne 5% des patients [21, 22]. Compte-tenu de la rareté de la maladie, on considère comme cas familial, les patients ayant au moins un membre de leur famille atteint de la LLC [20]. Les familles à haut risque présentent également une incidence relativement élevée des autres syndromes lymphoprolifératifs B (macroglobulinémie de Waldenström) [21,22].

Le risque relatif de développer une LLC chez les parents au premier degré de patients atteints de LLC est de 8,5 (IC 95% : 6.1 – 11.7) [23].

De la même façon, une lymphocytose B monoclonale de type LLC (MBL CLL-like) peut être retrouvée dans 13-18% des parents au premier degré de patients atteints de LLC alors que la fréquence de ce type de clone est de 3-5% dans la population générale [20,21].

Sur le plan phénotypique, la surexpression de la cytokine BAFF (B-cell activating factor) dans les familles à haut risque de syndromes lymphoprolifératifs chroniques a été mentionnée dans la littérature, mais des études menées sur de larges cohortes n'ont pas confirmé cette surexpression de la cytokine [24].

Sur le plan génétique, l'allèle DRB1\*11 du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) a également été associée aux formes familiales de LLC [25] et une analyse du répertoire des gènes IGHVa montré de différences avec les LLC sporadiques (non familiales) et une fréquence élevée des charges minimales hypermutation somatique (SHM) (LLC non mutée) [26,27].

Les études de type GWAS (genome wide association study) ont également retrouvé près de 50 gènes associés à un risque accru de survenue de LLC. Les anomalies concernées sont toutes des polymorphismes ou « single nucléotide polymorphism » (SNP) et aucune vraie mutation n'a été retrouvée puisque les régions associées au risque de maladie sont variables d'une série à l'autre [28].

### **3.1.4 Evolutions épidémiologiques**

Selon les prévisions épidémiologiques réalisées par le consortium GLOBOCAN en 2018, le nombre de nouveaux cas de LLC devrait globalement augmenter de 11% en France en 2025, par l'effet conjoint d'une évolution de l'incidence propre et de la démographie. Une étude allemande récente a montré qu'en conséquence du vieillissement de la population, la prévalence de la maladie augmente alors que son incidence reste stable sur leurs données [29]. Les estimations de l'American Cancer Society pour les leucémies en 2021 retrouvent 61090 nouveaux cas et 23660 décès et pour la LLC , 21250 nouveaux cas sont recensés, le nombre de décès est de 4320 [30]

## **3.2 Epidémiologie analytique**

### **3.2.1 Impact des facteurs environnementaux**

**3.2.1.1 Rayonnements ionisants :** Les radiations ionisantes sont classiquement incriminés dans la survenue des hémopathies malignes, en particulier les leucémies aiguës et les leucémies myéloïdes chroniques. Le lien des radiations ionisantes avec la survenue de LLC est peu clair. Les données sur la population japonaise d'Hiroshima et de Nagasaki retrouvent une population dans laquelle la LLC est très rare [31]. Une étude française entre 1968-2004 chez les employés du CEA (commissariat à l'énergie atomique) et d'EDF (Electricité De France), exposés professionnellement à des radiations (rayons X ou gamma) n'a pas retrouvé d'augmentation du risque relatif de LLC, contrairement à une incidence élevée des cancers solides, leucémies myéloïde chronique, leucémies aiguës, et maladies cardiovasculaires [32].

**2.2.1.2 Les agents chimiques :** Des études épidémiologiques larges ont retrouvé une faible association entre le risque relatif de LLC et les professions agricoles, bien que les agents chimiques utilisés dans l'agriculture sont en général incriminés dans les hémopathies lymphoïdes [31].

**2.2.1.3 Travail en horaires de nuit :** Une étude récente a mis en évidence que certains gènes dont l'expression varie sur le nyctémère sont dérégulés dans la LLC. Parmi ces gènes, c-Myc et la cycline D1 sont surexprimés par rapport aux contrôles. Ensuite, parmi les patients atteints de LLC, cette dérégulation est significativement plus importante chez les travailleurs de nuit et elle corrélée au taux sanguin de mélatonine. Les auteurs concluent que le travail de nuit est donc potentiellement un facteur d'évolution de la LLC [33].

**2.2.1.4 Antécédents médicaux et traitements :** Certaines enquêtes cas-témoin ont mis en évidence une fréquence élevée d'infections dans les années précédant le diagnostic de LLC, bien qu'il ne puisse être confirmé s'il s'agit d'évènements déclencheurs ou de conséquence d'un déficit immunitaire lié à la LLC. Les infections retrouvées sont des infections bactériennes (pneumonie, infections ORL, cellulites, ...) ou virale (grippe, zona, ...) [34]. La pneumonie est cependant liée à un risque de survenue d'une LLC jusqu'à 5 ans après l'infection. A l'inverse, les pathologies inflammatoires auto-immunes ne sont pas associées à un risque augmenté de LLC [35].

### **3.2.2 Facteurs liés au mode de vie**

Compte-tenu de la faible incidence de la maladie, les associations retrouvées entre les facteurs liés au mode de vie et le risque de LLC sont variables d'une étude à l'autre et les méta-analyses ne retrouvent pas de lien statistiquement marqué en dehors d'une analyse dans certains sous-groupes. Selon Linet et al en 2007, la consommation de tabac et l'utilisation de teintures capillaires seraient associées à la maladie. A l'inverse, le niveau d'activité physique ou la surcharge pondérale n'ont pas montré de lien évident avec la LLC [29].

### **3.2.3 Exposition solaire et vitamine D**

Certaines similitudes avaient été observées entre l'épidémiologie des mélanomes et celles des lymphomes suggérant un lien éventuel entre les rayons ultraviolets et les lymphopathies matures. Les enquêtes épidémiologiques menées en ce sens ont donné des résultats discordants mais il semblerait qu'une association puisse exister entre exposition solaire et LNH [36] mais ne concernerait pas la LLC [37]. Une méta-analyse publiée en 2010 conclue à l'absence de preuves scientifiques suffisantes de l'implication de la vitamine D [38]. En effet, les enquêtes épidémiologiques récentes ont montré qu'un taux élevé de vitamine D est un facteur de protection contre la survenue de LLC [39], en particulier chez les patients atteints de LLC de stade A. Une étude américaine a également affirmé en 2011 qu'un déficit en vitamine D est associé à une évolution plus rapide de la maladie [40], ce qui a été confirmé par une étude européenne [41]. L'augmentation du taux de vitamine D semble donc être un facteur protecteur contre la LLC tout comme pour d'autres tumeurs solides [42]. Enfin, il a été démontré qu'un poly-morphisme du gène VDR codant pour le récepteur de la vitamine D3 pourrait être associé au risque de lymphome [43].

## **4. PHYSIOPATHOLOGIE**

### **4.1 Différenciation lymphocytaire B normale**

#### **4.1.1 Différenciation lymphocytaire B indépendante de l'antigène**

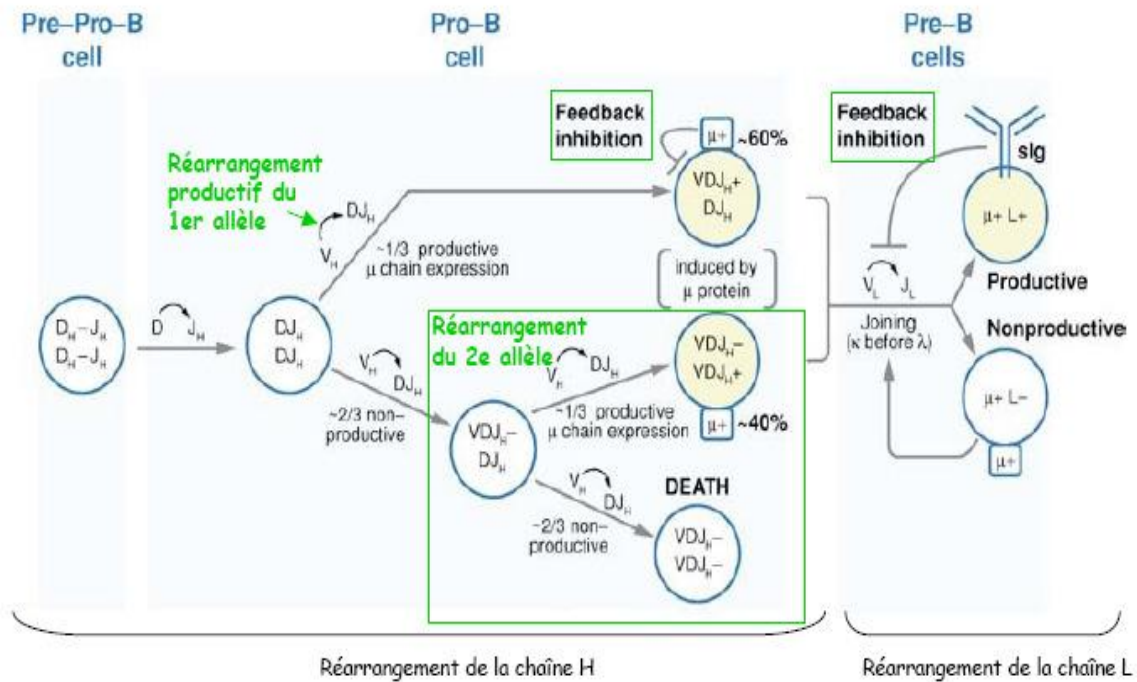
La différenciation lymphocytaire B à partir de la cellule souche hématopoïétique (CSH) dans la moelle osseuse correspond à la phase de la lymphopoïèse B indépendante de l'antigène. Une partie des CSH se différencie en un progéniteur lymphoïde commun (common lymphoid precursor ou CLP) à partir duquel l'ensemble des lymphocytes sont produits. Elle aboutit à la libération dans la circulation périphérique d'un lymphocyte B différencié porteur d'un BCR spécifique (B cell receptor).

#### **4.1.1.1 Le stade pré-pro B :**

Il s'agit du premier stade de différenciation du lymphocyte B à partir du CLP. L'IL7 sécrétée par le microenvironnement intervient dans cette phase précoce de différenciation. Les facteurs de transcription IKAROS et PU1 (purine box factor 1) sont impliqués très précocement dans cette différenciation lymphocytaire et relayés par E2A (E box binding protein 2 A) et EBF (early B cell factor) qui induisent l'expression de Pax5 qui est un facteur de transcription indispensable au maintien de la différenciation B dans les phases précoces de la lymphopoïèse [44]. Les cellules pré-pro B expriment encore un faible taux de Pax5 et ne portent pas de BCR à la surface.

**4.1.1.2 Le stade pro-B :** Les cellules au stade pro-B expriment une ébauche de BCR, ou pro-BCR, constituée des 2 corécepteurs CD79a et CD79b associés à la calnexine. C'est à ce stade que débute le réarrangement des gènes des immunoglobulines [45]. Sous l'action de Pax5 dont le niveau d'expression a augmenté, les enzymes RAG1 et RAG2 (Recombination Activating Gene) sont produites. Les enzymes RAG1 et RAG2 initient la recombinaison des gènes V, D et J du locus IgH. La première étape est une recombinaison DJ qui est générée sur les 2 allèles. La seconde étape consiste à recombiner, sur 1 premier allèle seulement, un gène V avec les gènes DJ nouvellement assemblés (Figure 1).

La recombinaison VDJ constitue le 1<sup>er</sup> point de contrôle majeur de la différenciation B. Elle permet l'expression d'une chaîne lourde  $\mu$  qui va s'associer à une pseudo-chaîne légère constituée des protéines V-pré-B et  $\lambda 5$ . Cette conformation (chaîne  $\mu$  + pseudo-chaîne légère) est exprimée à la surface et forme le pré-BCR en association avec les corécepteurs CD79a et CD79b et va permettre de tester la fonctionnalité du réarrangement VDJ, indispensable à la survie de la cellule [44]. Si le 1<sup>er</sup> réarrangement VDJ n'est pas fonctionnel (2/3 des cas), le 2<sup>ème</sup> allèle est réarrangé avec le même taux d'échec (2/3). Au final, l'expression du pré-BCR marque le passage au stade de différenciation pré-B [46].



**Figure 1** : Réarrangements séquentiels du locus de la chaîne lourde et de la chaîne légère (adapté d'après Jung et al, 2006 [46]).

#### 4.1.1.3 Le stade pré-B

La cellule B exprimant un pré-BCR est un pré-BI. Le pré-BCR émet un signal de survie à la cellule grâce à la chaîne  $\lambda 5$  qui reconnaît la galectine-1 exprimée par les cellules stromales médullaires [47]. Le signal du pré-BCR réprime l'expression des gènes RAG1 et RAG2 et inhibe le réarrangement du second allèle IgH. Il donne également un signal de prolifération à la cellule qui devient une « large pré-BII » proliférant [48-49].

Enfin le pré-BCR réprime l'expression de la pseudo-chaîne légère et induit la perte de son expression membranaire. La cellule devient alors, après prolifération, un « small pré-BII » [48,49]. La perte d'expression du pré-BCR permet aux gènes RAG1 et RAG2 d'être à nouveau exprimés.

Ils vont maintenant réarranger le locus de la chaîne légère, le locus IgH n'étant plus disponible pour ces remaniements grâce à des processus épigénétiques d'hétérochromatisation [50]. Le réarrangement VJ de la chaîne légère est également très ordonné. Il débute par un 1<sup>er</sup> allèle  $\kappa$ .

Si un réarrangement fonctionnel est produit, cette chaîne  $\kappa$  s'associera à la chaîne  $\mu$  et la structure sera exprimée à la membrane avec CD79a et CD79b pour former un BCR marquant le passage au stade de lymphocyte B immature. L'expression d'un BCR fonctionnel est le second point de contrôle de la lymphopoïèse B intramédullaire [48,49]. Si le réarrangement du 1<sup>er</sup> allèle  $\kappa$  est non fonctionnel, le système complexe de recombinaison réarrangera séquentiellement le 2<sup>nd</sup> allèle  $\kappa$  puis le 1<sup>er</sup> et 2<sup>nd</sup> allèle  $\lambda$ . Si aucun BCR fonctionnel ne peut être produit, la cellule meurt par apoptose.

#### **4.1.1.4 Le lymphocyte B immature**

Le lymphocyte B immature est caractérisé par l'expression d'un BCR de nature IgM. Son phénotype à ce stade est donc IgM<sup>+</sup> IgD<sup>-</sup> et seuls les lymphocytes B non autoréactifs seront libérés dans la circulation périphérique. Plusieurs mécanismes existent pour empêcher ces lymphocytes B d'engager un processus auto-immun. Les cellules B autoréactives peuvent être éliminées par apoptose (délétion clonale). D'autres cellules peuvent être orientées vers un état d'anergie ou subir une ignorance clonale si l'antigène est faiblement représenté dans la moelle [51]. Enfin un processus d'édition du BCR (receptor editing) est possible par un réarrangement secondaire sur l'allèle déjà réarrangé ou les autres allèles [52].

#### **4.1.1.5 Le lymphocyte B transitionnel**

Le lymphocyte B immature libéré dans la circulation périphérique est appelé lymphocyte B transitionnel précoce ou T1. Cette phase transitionnelle permet au lymphocyte B de devenir réceptif aux co-signaux des lymphocytes T helper lors de la réponse immune et de stabiliser le signalosome du BCR. Durant cette phase, les lymphocytes B autoréactifs sont également éliminés par apoptose. Le lymphocyte B T1 est exclu des ganglions lymphatiques par le déficit en CD62L et fibronectine et transite tout d'abord par la pulpe rouge de la rate dont les nombreux macrophages permettent d'épurer les cellules B autoréactives apoptotiques [53]. Après acquisition de l'expression de CXCR5, récepteur de la chemokine CXCL13, le lymphocyte B T1 pénètre dans les follicules lymphoïdes spléniques de la pulpe blanche, riche en antigène et lymphocytes T helper CD4<sup>+</sup> (Th), en se différenciant en lymphocyte B transitionnel tardif ou T2. Un co-signal de la cytokine BAFF (B-Cell-Activating Factor) et un BCR fonctionnel sont également nécessaires pour cette étape de différenciation [53]. Le lymphocyte B T2 se caractérise par la coexpression d'une IgM et d'une IgD de surface [27]. Certains auteurs identifient une étape de lymphocyte B transitionnel T3 avant le stade de lymphocyte B mature naïf capable de participer à une réponse immune [53].

#### **4.1.2 Différenciation lymphocytaire B dépendante de l'antigène**

Les lymphocytes B matures naïfs IgM<sup>+</sup>/IgD<sup>+</sup> peuvent être libérés de la rate vers la circulation périphérique et peuvent coloniser l'ensemble des organes lymphoïdes secondaires (ganglions, rate, MALT ou « mucosa associated lymphoid tissue »). Brièvement, l'architecture des organes lymphoïdes s'organise autour de régions riches en lymphocytes B qui constituent des follicules eux-mêmes délimités par une zone marginale. Cette zone marginale est marquée dans la rate mais très réduite dans le ganglion normal. Il s'agit d'une zone complexe constituée essentiellement de lymphocytes B recrutés par l'activation de la voie NOTCH2, de phénotype



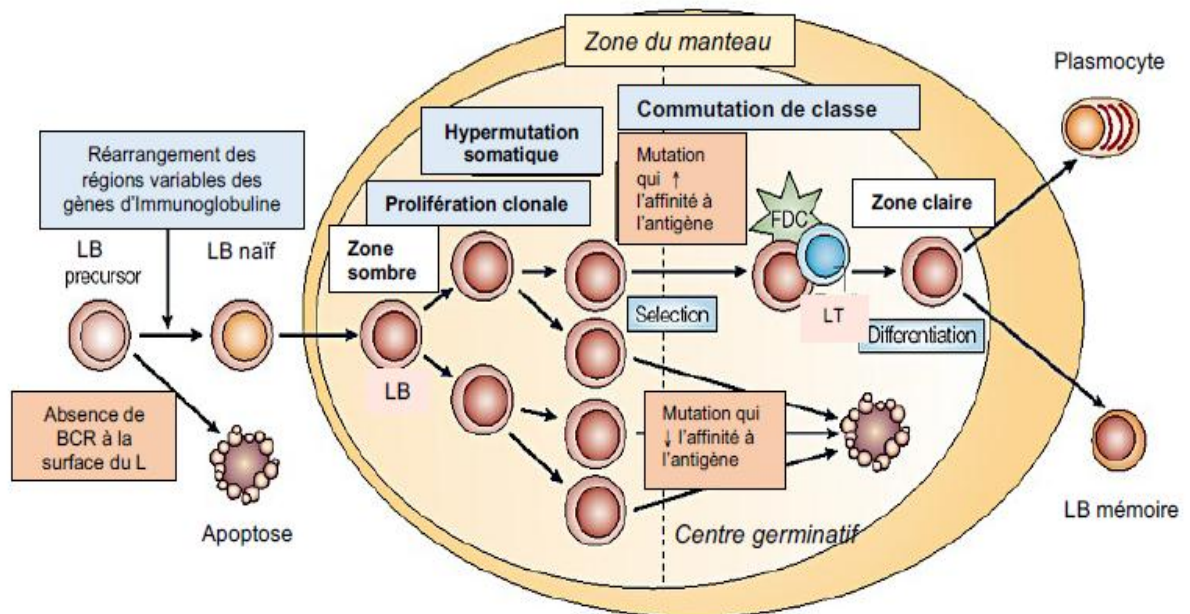
IgM high /IgD low /CD27+ et exprimant souvent un BCR autoréactif ou polyréactif [54,55]. Ces zones riches en lymphocytes B sont au contact des zones riches en lymphocytes T (zone inter-folliculaire ou paracorticale dans les ganglions et manchon péri-artériolaire dans la rate) [56].

#### **4.1.2.1 Réponse immune T-dépendante**

Le lymphocyte B ganglionnaire peut être activé par un antigène T-dépendant à l'extérieur du follicule. Cet antigène peut être présenté par une cellule dendritique (une cellule présentatrice d'antigène ou CPA, d'origine hématopoïétique) ou un macrophage qui activera en parallèle les lymphocytes Th CD4+. Le lymphocyte B activé via son BCR et les co-signaux du lymphocyte Th CD4+ (CD40L par exemple) présente une phase rapide de prolifération. La réponse T-dépendante suivra alors 2 voies de différenciation parallèles. Tout d'abord, la majorité des lymphocytes B activés vont directement se différencier en plasmocytes à courte durée de vie. Ce plasmocyte sécrète une IgM de faible affinité et sont responsables de la réponse immune primaire contre l'antigène qui intervient rapidement après l'infection. Ensuite, d'autres lymphocytes B stimulés par l'antigène vont devenir des cellules fondatrices du centre germinatif (CG) ou cellules folliculaires (Figure 2). Le lymphocyte B activé migre vers le follicule primaire en réponse à la sécrétion de CXCL13 par les cellules folliculaires dendritiques (CFD) qu'il capte grâce au récepteur CXCR5. Les CFD sont des cellules mésenchymateuses [57] spécialisées dans la présentation de l'antigène aux lymphocytes B sous forme de complexes immuns piégés à leur surface.

Le CG est une structure interne au follicule dans laquelle le lymphocyte B va subir une intense phase de prolifération et dont la présence identifie un follicule secondaire (follicule réactionnel). Le CG est constitué d'une zone sombre et d'une zone claire. Le lymphocyte B stimulé est d'abord dirigé vers la zone sombre où il recevra de multiples co-signaux des lymphocytes Th CD4+ et des cellules folliculaires dendritiques. Le lymphocyte B stimulé prolifère rapidement et devient un centroblaste. Son phénotype se modifie : il exprime le CD38, le CD10 et le facteur de transcription Bcl6. La transcription du gène AICDA qui code pour l'enzyme AID (activation induced cytidin deaminase) est induite. Dans la zone sombre, AID va contrôler le processus d'hypermutations somatiques (SHM pour « somatic hypermutations ») qui correspond à l'introduction de mutations dans les séquences variables de la chaîne lourde et de la chaîne légère pour augmenter l'affinité de l'Ig pour l'antigène. Le centroblaste est ensuite dirigé vers la zone claire où il devient un centrocyte. Un processus de sélection positive du BCR permet de sélectionner les centrocytes pour lesquels le processus de SHM a permis d'obtenir un récepteur de haute affinité pour l'antigène. Les centrocytes porteurs d'un BCR de faible affinité sont déléétés par apoptose. Ces centrocytes sont phagocytés par les macrophages présents

(macrophages à corps tingibles). Selon certaines conditions de co-stimulation, le centrocyte peut subir un processus facultatif de commutation de classe (CSR « class switch recombination »), également contrôlé par AID, avant de se différencier en plasmocyte ou en lymphocyte B mémoire. Le processus de CSR va permettre au lymphocyte d'exprimer une IgG, une IgA ou une IgE dont les propriétés physicochimiques sont différentes de l'IgM initiale. Au final, le lymphocyte B ayant répondu à un antigène T-dépendant et ayant fait l'expérience du CG va pouvoir se différencier soit en lymphocyte B mémoire, capable de rester quiescent plusieurs années, soit en plasmocyte à longue durée de vie, producteur d'Ig spécifique de haute affinité pour l'antigène initial [58,59].



**Figure 2 :** Représentation du centre germinatif (adapté d'après Klein et Dalla-Favera, 2008[58]).

#### 4.1.2.2 Stades terminaux de différenciation lors de la réponse T-dépendante

##### a- Le lymphocyte B mémoire

Dans la zone claire apicale du CG, les centrocytes peuvent se différencier en lymphocytes B mémoire. Ces lymphocytes B mémoire ont pour fonction de patrouiller dans l'organisme et d'initier une réponse immune rapide et intense (réponse immune secondaire) lors d'une nouvelle rencontre avec l'antigène. Ces lymphocytes B mémoire sont des lymphocytes à longue durée de vie et expriment le marqueur CD27. Bien que tous les isotypes de chaînes lourdes soient possibles, l'immunoglobuline de surface est une IgG pour la grande majorité d'entre eux.

## **b- Plasmocyte à longue durée de vie**

Une autre partie des centrocytes devient des plasmocytes à longue durée de vie. Le plasmocyte est le stade terminal de la différenciation B. Sous l'effet des facteurs de transcription BLIMP1 (B lymphocyte induced maturation protein 1) et IRF4 (interferon regulatory 4), l'expression de Pax5 est réprimée, levant l'inhibition de l'expression de XBP1 (X-box binding protein 1), un autre facteur de transcription nécessaire à la différenciation plasmocytaire [60]. La cellule B réprime alors l'expression de l'immunoglobuline de surface, des co-récepteurs CD79A/B et du CD20 entre autre. L'expression de CD38 et CD138 est à l'inverse fortement stimulée. Le plasmocyte différencié est une cellule nichée dans la moelle osseuse et sécrète l'immunoglobuline qu'il produit. Les réponses TI-1 et TI-2 sont capables d'induire la différenciation plasmocytaire et la formation de lymphocytes B mémoire. Il a également été décrit une réponse TI-3 régulée par des cellules de l'immunité innée telles que les polynucléaires neutrophiles, polynucléaires basophiles les macrophages ou encore les mastocytes. Cette réponse de type TI-3 ne fait pas intervenir le BCR mais permet l'activation d'AID et la survenue de SHM. Ce mécanisme identifié comme (TI-3) constitue une voie de pré-diversification Ag-indépendante du répertoire [61].

### **4.1.2.3 Réponse immune T-indépendante**

Selon le type d'antigène, la réponse immune B peut se faire en dehors du CG et de manière indépendante du Th CD4+. Les lymphocytes B de la zone marginale sont particulièrement sensibles aux antigènes T-indépendants et plusieurs types de réponses sont possibles.

La réponse T-indépendante de type 1 (TI-1) est déclenchée par des antigènes microbiens capables d'activer le BCR et les TLR des lymphocytes B, le 2nd signal TLR palliant à l'absence des Th CD4+. Ces antigènes comportent des motifs répétitifs et correspondent au lipopolysaccharide, à des lipopeptides, à de l'ADN bactérien riche en CpG ou de l'ARN viral [61].

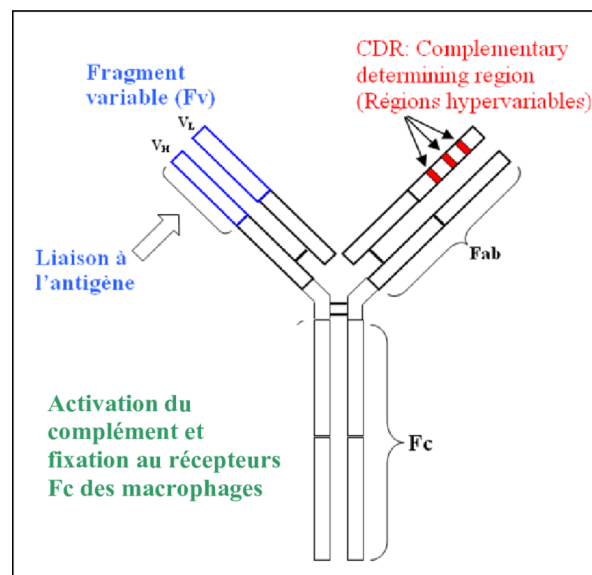
La réponse de type TI-2 est déclenchée par des antigènes multivalents capables de lier fortement plusieurs molécules de BCR en même temps à la surface du lymphocyte. Dans la réponse TI-2 un 2nd signal n'est pas nécessaire. Cette activation massive du BCR transduit un message passant essentiellement par l'enzyme Btk. Ces antigènes correspondent aux polysaccharides des bactéries encapsulées (pneumocoque, méningocoque, Haemophilus) mais également à des virus encapsulés [61]. Les réponses TI-1 et TI-2 sont capables d'induire la différenciation plasmocytaire et la formation de lymphocytes B mémoire. Il a également été décrit une réponse TI-3 régulée par des cellules de l'immunité innée telles que les polynucléaires neutrophiles, polynucléaires basophiles, les macrophages ou encore les mastocytes. Cette réponse de type TI-3 ne fait pas intervenir le BCR mais permet l'activation d'AID (Activation-induced cytidine deaminase) et la survenue de SHM. Ce mécanisme identifié comme « TI-3 » constitue une voie de pré-diversification Ag-indépendante du répertoire [61].

## 4.2. Structure générale des immunoglobulines et du BCR

### 4.2.1 Structure générale d'une immunoglobuline

L'immunoglobuline (Ig) est une hétéroprotéine composée de 2 chaînes lourdes (H pour heavy) et de 2 chaînes légères (L pour light) identiques deux à deux (Figure 3). La fonction d'une immunoglobuline est de reconnaître un antigène spécifique. L'Ig peut être sécrétée dans le sérum ou être localisée à la surface du lymphocyte B pour constituer le « récepteur à l'antigène de la cellule B » ou BCR [3]. La chaîne légère peut être d'isotype Kappa ( $\kappa$ ) ou Lambda ( $\lambda$ ). Ces 2 chaînes sont codées par des gènes différents et comportent 1 domaine variable VL et 1 domaine constant CL qui définit l'isotype  $\kappa$  ou  $\lambda$  de la chaîne [62].

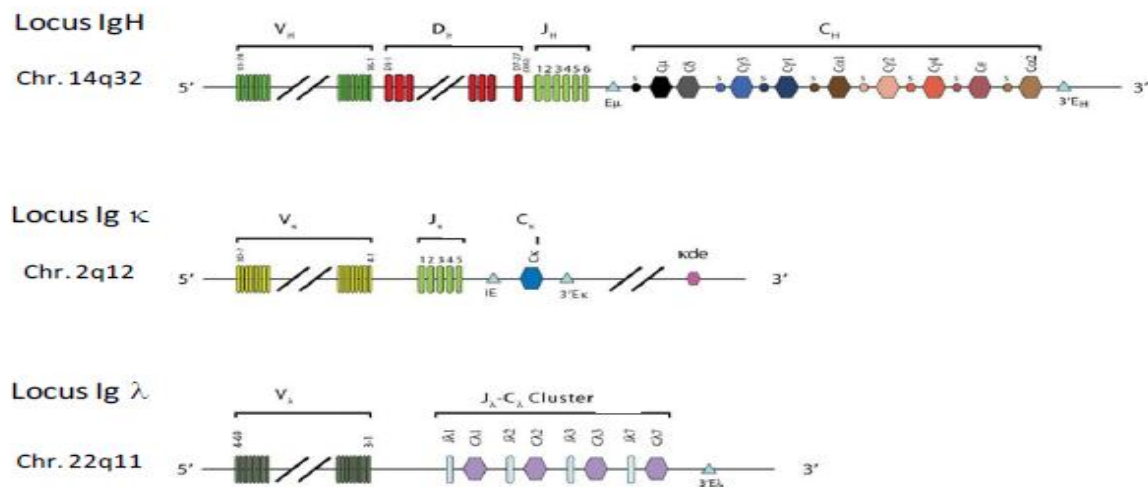
La chaîne lourde comporte 1 domaine variable VH porteur de la spécificité antigénique et 3 domaines constants CH1, CH2 et CH3 pour les isotypes  $\delta$ ,  $\gamma$ ,  $\alpha$  ou 4 domaines constants CH1 à CH4 pour les isotypes  $\mu$  ou  $\epsilon$ . L'assemblage d'1 dimère de chaîne lourde  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ,  $\alpha$  ou  $\epsilon$  avec un dimère de chaîne légère  $\kappa$  ou  $\lambda$  définit une immunoglobuline de classe IgM, IgD, IgG, IgA ou IgE respectivement. Toutes ces classes de la chaîne lourde sont produites par un locus unique IgH. Les immunoglobulines de nature IgM et IgD sont les premières à être produites par épissage alternatif d'un transcrite primaire commun. La commutation de classe (ou commutation isotypique, ou class switching), l'expression d'une IgG, IgA ou IgE est déterminée par le remaniement du locus et orientée par les stimuli que le lymphocyte B reçoit lors de la réponse immune. Les IgG sont les plus abondantes dans le sérum et on distingue les sous-classes IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4. Ces IgG sont capables de reconnaître une grande diversité d'antigènes. Les IgA sont spécialisées dans l'immunité des muqueuses et les IgE sont particulièrement impliquées dans la reconnaissance des antigènes parasitaires et les phénomènes d'hypersensibilité [62].



**Figure 3 :** Schéma générale de la structure d'immunoglobuline (adapté d'après MP. Lefranc et al. [62])

## 4.2.2 Les gènes des immunoglobulines

Les gènes des immunoglobulines sont organisés en 3 loci localisés sur le chromosome 14 pour le locus IgH, le chromosome 2 pour le locus IgK et le chromosome 22 pour le locus IgL (Figure 4).

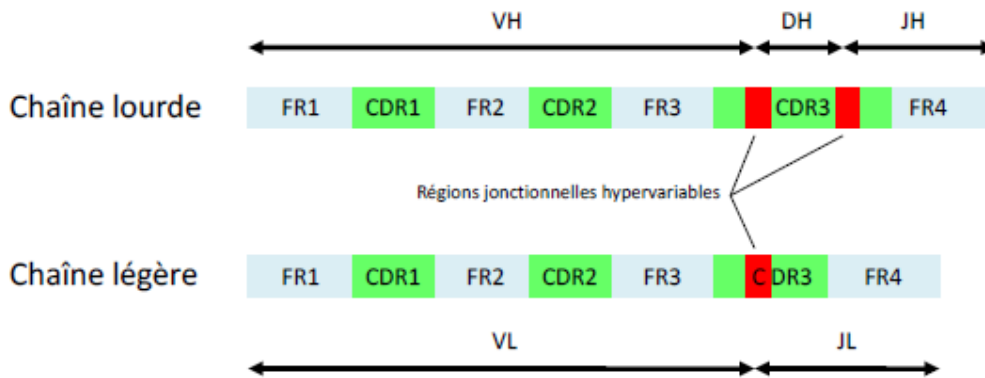


**Figure 4** : Schéma de la configuration germinale des loci des gènes des immunoglobulines (adapté d'après Shroeder et Cavacini, 2010.)

Le domaine variable de la chaîne lourde,  $V_H$ , est codé par un assemblage de gènes V (variability), D (diversity) et J (junction). Une seule combinaison de gènes V, D et J est utilisée par chaque lymphocyte B lors de la phase de différenciation indépendante de l'antigène. Chaque domaine constant de la chaîne lourde est codé par un gène unique qui peut être réarrangé au cours de la phase de différenciation dépendante de l'antigène.

Les domaines variables des chaînes légères sont codés par une combinaison de gènes V et J seulement. Le domaine constant de la chaîne  $\kappa$  est codé par un gène unique. Le domaine constant de la chaîne  $\lambda$  est codé par plusieurs copies du gène  $C_\lambda$ , chacune étant associée à 1 gène  $J_\lambda$  (tandems  $C_\lambda$ - $J_\lambda$ ).

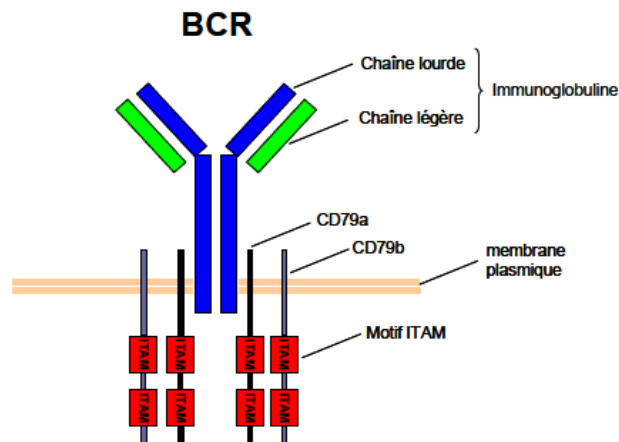
Chez l'homme, le domaine variable de la chaîne lourde IGHV comporte 123 à 129 gènes V (dont 38 à 46 fonctionnels), 27 gènes D (dont 23 fonctionnels) et 9 gènes J (dont 6 fonctionnels) [63]. Le locus de la chaîne légère  $\kappa$  comporte 76 gènes V (dont 31 à 35 fonctionnels) et 5 gènes J [64]. Le locus de la chaîne légère  $\lambda$  comporte 73 à 74 gènes V (dont 29 à 33 fonctionnels) et 7 à 11 tandems  $J_\lambda$ - $C_\lambda$  (dont 4 à 5 fonctionnels) [65]. Les domaines variables de la chaîne lourde et des chaînes légères sont au final constitués de 4 régions peu variables (régions FR1 à FR4 pour « framework ») qui encadrent 3 régions hypervariables qui sont les régions qui entrent en contact avec l'antigène (CDR1 à CDR3, « complementary determining region »). Les CDR1 et 2 sont codés par le gène V alors que la région CDR3 correspond à la jonction VDJ pour la chaîne lourde et VJ pour les chaînes légères (Fig5).



**Figure 5 :** Répartition des régions hypervariables CDR sur les réarrangement VDJ (adapté d'après Collins et al. [64])

### 4.2.3 Structure du récepteur à l'antigène de la cellule B (BCR) :

Le BCR est composé d'une Ig transmembranaire complète associée aux adaptateurs transmembranaires CD79A ( $Ig\alpha$ ) et CD79B ( $Ig\beta$ ) possédant des régions ITAMs (immunoreceptor tyrosine-based activation motif) contenant chacun 1 résidu tyrosine indispensable à la transduction du signal (Figure 6). L'Ig de surface peut être de nature IgM, IgD, IgG, IgA ou IgE en fonction de la chaîne lourde utilisée et selon le degré de maturation du lymphocyte B. La chaîne légère est d'isotype  $\kappa$  dans 2/3 des lymphocytes B et  $\lambda$  dans 1/3 des cas [66].

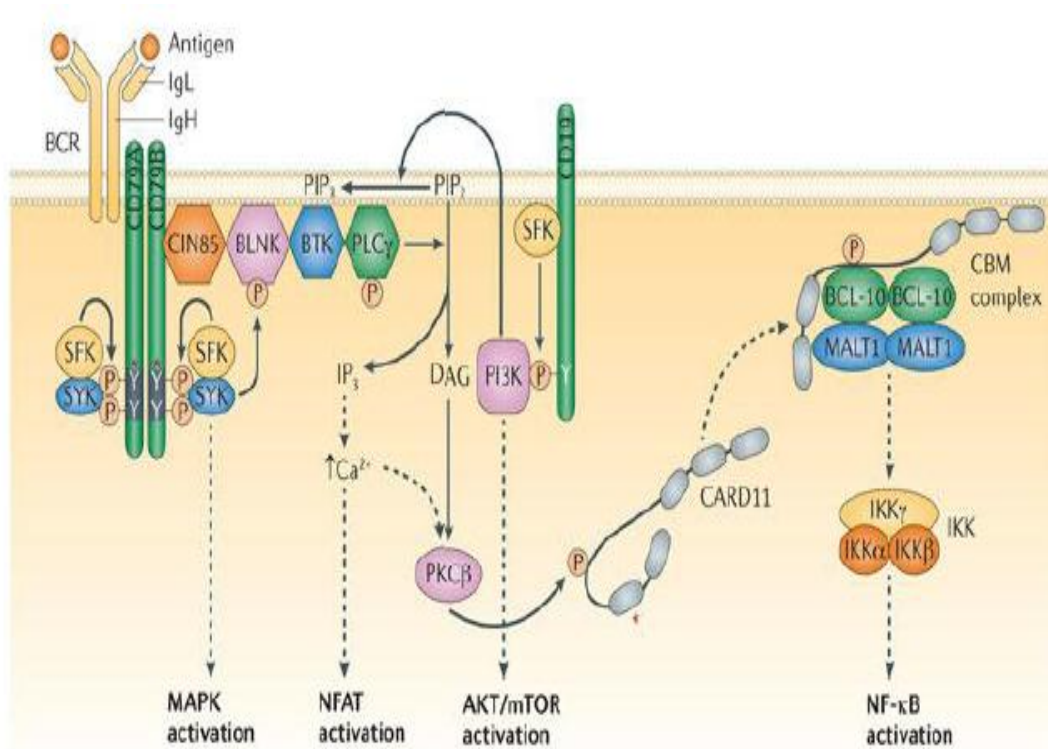


**Figure 6 :** Schéma du BCR [66].

### 4.2.4 La signalisation du BCR et co-signaux

Le BCR est un récepteur spécifique capable d'activer le lymphocyte B lorsqu'il se lie à l'antigène. La signalisation du BCR est complexe car de multiples voies sont activées de manière concomitante et a été revue par Young et Staudt [67]. Lorsque l'antigène est reconnu, les résidus tyrosine des domaines ITAMs des co-récepteurs CD79A et CD79B sont phosphorylés par les Src-kinase Lyn, Fyn et Blk [67, 68, 69]. La tyrosine kinase Syk (spleen tyrosine kinase) est alors

recrutée sur ces domaines ITAM phosphorylés grâce à ses domaines SH2(Src homology 2) et est activée in situ par autophosphorylation et phosphorylation par les Src-kinases. Le signal se diversifie ensuite par le biais de recrutement de protéines adaptatrices comme BLNK (B-cell linker) par exemple qui vont recruter un ensemble de régulateurs de différentes voies de signalisation sous le BCR activé. Ainsi, Syk peut activer la voie des MAPK (mitogen activated protein kinas). Btk (Bruton tyrosine kinase) et PLC  $\gamma$ 2 (phospholipase C-gamma2) active le signal calcique et la PKC $\beta$  (protein kinase C  $\beta$ ) qui contrôlent respectivement les facteurs de transcription NFAT (nuclear factor-activated of T-cell) et NF-kB (nuclear factor-kappa B). Les Src-kinases activent également le CD19 qui contrôle la PI3K (phospho-inositol-3 kinase). La PI3K permet l'activation de la voie Akt (ou PKB, « protein kinase B ») et mTOR (mammalian target of rapamycin). L'ensemble des voies d'aval MAPK, NFAT, NF-kB et Akt/mTOR active le lymphocyte B ayant reconnu l'antigène (Figure 5). Lors de la reconnaissance de l'antigène par le BCR, le lymphocyte B peut recevoir des co-sinaux activateurs supplémentaires provenant du microenvironnement comme l'activation du CD40 ou des TLRs (Toll like receptors) (Figure 6). Ces signaux additionnels agissent principalement sur la voie NF-kB [70].



**Figure 7** : Les voies de signalisation du BCR (adapté d'après Young & Staudt, 2013)

## 4.2 Pathogénie de la LLC

### 4.3.1 Rôle prépondérant de l'exposition à l'antigène dans la LLC

Le rôle de l'exposition à un antigène dans la sélection du clone leucémique est étayé par plusieurs faits. Dans la LLC, concernant l'existence de mutations somatiques, deux groupes se distinguent : un groupe de patients dont les gènes IGHV n'ont pas acquis de mutations somatiques et un groupe dans lequel les gènes IGHV ont acquis ces mutations.

Ces deux groupes se sont avérés de pronostic extrêmement différent, les patients avec les gènes IGHV mutés ayant une forme de la maladie le plus souvent peu évolutive et les patients avec absence de mutations somatiques gènes IGHV, une maladie agressive [71].

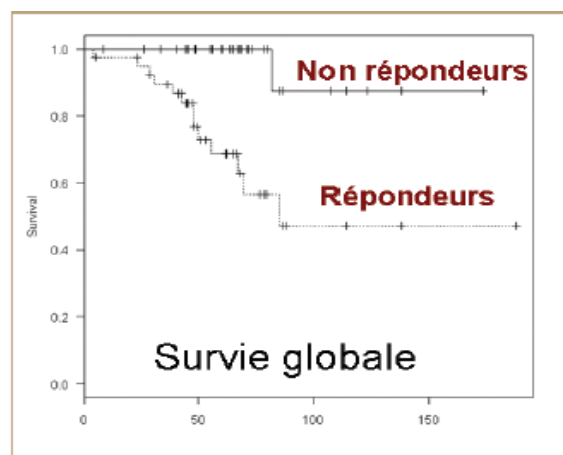
Les cellules de LLC ont toutes un phénotype de cellules mémoires. Les cellules avec IGHV non mutées ayant rencontré l'antigène de façon T indépendante à l'extérieur des centres germinatifs, avec des expositions répétées de faible intensité. Ces constatations ont abouti à la recherche d'antigènes responsables, et ont permis de montrer que les cellules avec IGHV non mutées répondaient à des antigènes polyspécifiques non protéiques ou des auto-antigènes.

L'étude des immunoglobulines centrées le BCR a permis de constater que le répertoire est très restreint avec l'utilisation de quelques dizaines de VH seulement, et des régions hypervariables CDR3 stéréotypés dans 20 % des LLC. Jusqu'à 1 % des BCR analysés sont identiques bien que les possibilités offertes par les mécanismes de diversité se chiffrent en milliards. Enfin, les travaux de cartographies transcriptomales ont mis en évidence une expression génique spécifique des cellules B de LLC, différente de celle des autres pathologies B et des cellules normales, et ceci, indépendamment du processus de mutations somatiques et de l'expérience antigénique des cellules [72, 73, 74,75]. Ces études ont, de plus, montré que les gènes dont l'expression est la plus différentielle entre les formes mutées ou non sont ceux activés au cours de la réponse au BCR. Ce résultat laisse entrevoir le rôle majeur joué par la stimulation antigénique dans l'évolutivité de la maladie. L'analyse transcriptomale a également révélé la surexpression de plusieurs protéines tyrosine kinases essentielles à la signalisation du BCR dont la kinase Zap-70 (Zeta-chain-associated protein kinase 70) [76]. L'expression de Zap-70 a une forte valeur pronostique. Son expression est corrélée à l'absence de mutations somatiques, et donc aux cas de plus mauvais pronostic. Plusieurs travaux ont aussi montré que Zap-70 peut moduler la signalisation du BCR



### 4.3.2 La capacité de signalisation du BCR et l'évolutivité de la LLC

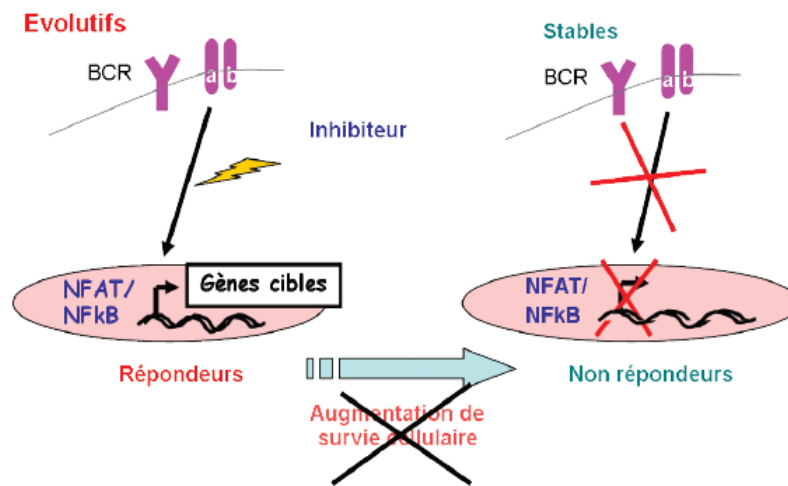
Plusieurs travaux, confirment l'importance de la capacité de signalisation du BCR dans l'évolutivité de la LLC [77]. La stimulation antigénique est reproduite in vitro en exposant les cellules à un anticorps anti-IgM immobilisé. Ainsi on peut définir deux profils de patients LLC en fonction de la réponse cellulaire : chez les patients « répondeurs », la fixation de l'anti-IgM provoque une activation cellulaire, une entrée en phase G1 et une inhibition de l'apoptose spontanée. Chez les « non répondeurs », il n'y a pas de signalisation. La capacité de répondre à l'engagement du BCR est particulièrement corrélée avec l'évolutivité de la maladie, y compris chez des patients avec statut IGHV muté, et/ou dont les cellules n'expriment pas ZAP-70. La capacité de signalisation du BCR est un élément important du potentiel prolifératif de cette maladie et est très fortement pronostique à la fois en terme de PFS et de survie globale (figure 8).



**Figure 8** : Survie globale en fonction de la capacité de réponse des cellules à la stimulation du BCR in-vitro [77].

Cette capacité de prolifération s'accompagne d'une surexpression et/ou d'une activation des différents intermédiaires de signalisation de la voie du BCR, aboutissant chez les patients répondeurs à une forte augmentation de la capacité du facteur de transcription NFAT (Nuclear factor of activated T-cells) à lier l'ADN qui se traduit par l'augmentation de l'expression de ses cibles, qui sont importantes pour la survie cellulaire. Ainsi, l'inhibition de l'activation du facteur de transcription NFAT, ou d'un intermédiaire de la voie de signalisation en amont, transforme les cellules des cas répondeurs en cas non répondeurs [78, 79, 80,81] (figure9).

L'inhibition de cette voie de signalisation constitue donc une voie privilégiée pour des traitements ciblés de la LLC, dont nous verrons que l'efficacité in vivo reflète ce qui était attendu d'après les expériences in vitro.



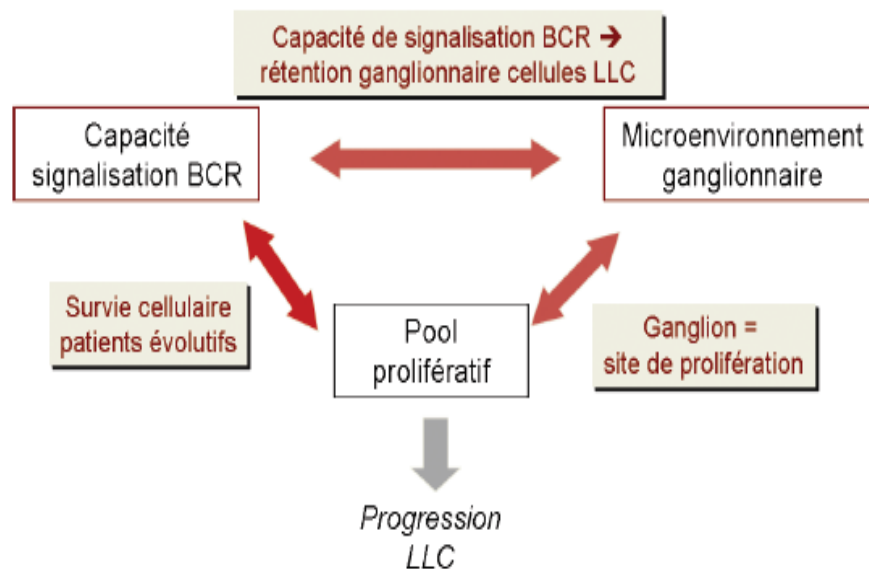
**Figure 9** : L'inhibition de la signalisation en aval du BCR annule l'augmentation de la survie cellulaire induite chez les répondeurs, et transforme des non répondeurs en répondeurs [78].

### 4.3.3 Rôle du microenvironnement

L'apparente contradiction du fait que les cellules ayant une survie prolongée in vivo, mouraient très vite in vitro a abouti à envisager que le microenvironnement, notamment ganglionnaire, devait jouer un rôle important dans la survie et dans la prolifération des cellules in vivo. Les facteurs de survie des cellules de LLC sécrétés par les MSC (mesenchymal stem cells), les NLC (nurse like cells) et d'autres cellules stromales comme les fibroblastes réticulaires ganglionnaires sont variés. Les lymphocytes T participent également notamment par le biais du CD40L [82, 83,84]. Le microenvironnement ganglionnaire est le siège de la stimulation antigénique et plusieurs études ont montré que la stimulation du BCR entraînait in vitro une diminution du chimiotactisme des cellules de LLC en réponse au CXCL12 et une diminution de leur adhésion à des cellules endothéliales lymphatiques [85, 86,87], ces deux processus (chimiotactisme, adhésion) étant nécessaires in vivo pour la sortie des lymphocytes B du ganglion.

Ces données suggèrent fortement que la stimulation antigénique des cellules de LLC au sein du ganglion entraîne une augmentation à la fois de leur survie et de leur rétention intra-ganglionnaire, aboutissant à l'accumulation des cellules tumorales au sein de cet organe et au caractère évolutif de la maladie.

En conclusion, cet état des lieux nous conduit à schématiser le processus aboutissant au caractère progressif de la maladie de la façon exposée dans la figure 10.



**Figure 10** : Interaction entre les différents mécanismes aboutissant à la prolifération des cellules in-vivo. D'après F. Cymbalista.

L'évolutivité de la LLC réside essentiellement dans le potentiel qu'ont les cellules de LLC à proliférer, qui dépend elle-même de leur capacité de répondre à une stimulation antigénique et à transmettre un signal par la voie du BCR. La stimulation du BCR se fait notamment au sein du microenvironnement ganglionnaire et l'interaction entre BCR et microenvironnement joue un rôle fondamental dans la capacité des cellules à rester dans les ganglions et à y proliférer.

#### 4.3.4 Les anomalies génétiques

Des anomalies cytogénétiques récurrentes ont été mises en évidence dans plus de 80 % des cas et ont largement contribué à une meilleure compréhension de la maladie. Il existe notamment 4 altérations : délétions 11q, 13q et 17p et trisomie 12 [88]. Ces anomalies doivent être recherchées par technique FISH interphasique. Deux anomalies en particulier ont un impact pronostique majeur : les délétions 17p et 11q [89,90].

-L'existence d'une délétion 17p témoigne d'une perte mono-allélique de la p53 (gène suppresseur de tumeur) dont la perte est impliquée dans de nombreux cancers [91,92]. Dans la majorité des cas, l'autre allèle est touché par une mutation ponctuelle entraînant l'inactivation de la p53, avec pour conséquence une résistance aux analogues des purines [93,94].

Le caractère péjoratif d'une délétion 17p est validé sur plusieurs études en termes de survie sans progression et de survie globale. C'est un facteur pronostique défavorable au sein des stades A, mais surtout pour les stades B et C en raison de la résistance au traitement qu'elle implique.

- La délétion 11q a également un impact pronostique péjoratif fort car associée à des formes volontiers tumorales, presque exclusivement avec IGVH non mutées. Les patients traités ont

souvent une durée de réponse courte avec une ré-évolutivité très rapide. Sa détermination est donc intéressante mais n'a pas d'impact thérapeutique réel hors protocole.

- Le caractère pronostique des deux autres anomalies récurrentes est moins net, et leur détermination n'est donc pas indispensable hors protocole. En revanche, leur analyse a permis de progresser dans la compréhension de la maladie notamment, la délétion interstitielle du chromosome 13q, qui est présente dans plus de 50 % des cas, a permis de mettre en évidence que cette région délétée code pour de petits ARN régulateurs, appelés micro-ARN, dont le rôle dans la pathogénie de la LLC paraît majeur [81,82,83]. En effet, des souris dont ces deux micro-ARN ont été invalidées développent une maladie proche de la LLC humaine.

- Les nouvelles techniques de séquençage ont permis d'analyser de façon beaucoup plus globale les anomalies génétiques et de découvrir de nouvelles altérations [95].

- En effet, 1828 mutations non silencieuses ont été identifiées. Neuf gènes ont été identifiés car les mutations étaient plus fréquentes dans les cellules de LLC que dans les cellules témoins.

4 étaient déjà connus (TP53, ATM, MYD88 et NOTCH1), et 5 étaient nouveaux (SF3B1, ZMYM3, MAPK1, FBXW7 and DDX3X).

- D'autres études ont montré que ces anomalies sont associées de façon significative avec les anomalies cytogénétiques déjà connues [96]. Les mutations de NOTCH1 et FBXW7 sont associées avec la trisomie 12, celles de SF3B1 avec les délétions 11q, et MYD88 avec les délétions 13q homozygotes [97,98]. L'analyse de ces mutations a deux intérêts majeurs :

D'une part, ces mutations permettent d'entrevoir d'autres mécanismes de résistance que l'inactivation de p53, qui ne représente qu'environ 40 % des patients réfractaires. Avec la découverte de ces nouvelles mutations, qui sont relativement exclusives, la proportion de patients réfractaires à la fludarabine chez lesquels on trouve une mutation de l'un de ces gènes atteint les 70 %. Il reste encore à comprendre les mécanismes exacts concourant au pronostic défavorable de ces patients.

D'autre part, elles identifient des nouvelles voies de dérégulation, qui n'étaient pas explorées jusqu'ici dans la LLC. Des mutations se retrouvent dans plusieurs molécules participant à une voie commune de signalisation, ce qui suggère l'importance potentielle de cette voie dans la pathogénie de la LLC.

- Ainsi, les 9 gènes ciblés dans l'étude de Wang jouent un rôle dans des voies de signalisation importantes :

Du cycle cellulaire et de la réparation de l'ADN (TP53, ATM), de la signalisation de Notch (FBXW7, NOTCH1), de l'inflammation (MYD88, DDX3X, MAPK1), et de l'épissage ARN (SF3B1, DDX3X), sachant que SF3B1 est un composant majeur du spliceosome, qui retire les introns de l'ARN primaire. Le rôle de ces mutations n'est pas encore élucidé, mais leur

pathogénicité est fortement supposée devant l'existence d'un hot spot correspondant à une région flexible de la protéine dans laquelle a lieu des interactions avec d'autres molécules. Des inhibiteurs de SF3B1 sont actuellement en cours de développement. La mutation K700E du gène SF3B1 décrite aussi dans la LLC a également été mise en évidence dans 28 % des myélodysplasies et notamment dans la quasi-totalité des anémies sidéroblastiques. Les mutations de NOTCH1 ont également été étudiées sur de grandes cohortes [99]. La majorité était des mutations de décalage du cadre de lecture. Les mutations restantes étaient des délétions de 2 bases et une insertion. Toutes les mutations altéraient le domaine PEST. Ce sont des mutations activatrices. Les mutations de FBW7 touchent la même voie, car elles inhibent le mécanisme de dégradation de Notch1 [100]. Les mutations de BIRC3, fréquentes et retrouvées en dehors des mutations de p53, chez les patients réfractaires (24 % dans une cohorte de 49 patients) [100]. Elles sont absentes chez les patients sensibles à la fludarabine, elles sont rares chez les patients au diagnostic et leur pronostic est aussi mauvais que celui des mutations de P53.

BIRC3 est une molécule impliquée dans la régulation de la voie non canonique de NFκB et ses mutations sont activatrices cette voie. Ces mutations de BIRC3 sont retrouvées dans les lymphomes de la zone marginale splénique mais non les autres.

## **5 ASPECTS CLINIQUES**

### **5.1 Circonstances de découverte**

- Dans 30 % des cas, il n'y a aucun signe clinique et les anomalies sont uniquement biologiques, le plus souvent c'est lors d'un hémogramme demandé à titre systématique qu'une lymphocytose sanguine est retrouvée chez un sujet en bon état général.
- Parfois, c'est la découverte d'adénopathies superficielles par le patient ou le médecin, ou d'une splénomégalie, qui amènent à demander un bilan sanguin.
- Beaucoup plus rarement, la maladie est découverte devant une complication infectieuse ou une complication auto-immune, essentiellement une anémie hémolytique auto-immune. Une altération de l'état général, une fièvre ou des sueurs nocturnes, doivent faire rechercher une surinfection, un cancer associé, ou une transformation en lymphome de haut grade de malignité (syndrome de Richter).

Quelles que soient les circonstances de découverte, il est important de rechercher des hémogrammes antérieurs, même très anciens, qui peuvent apporter des renseignements précieux sur l'évolutivité de la maladie. Il est également important d'interroger le patient sur l'existence d'autres lymphopathies dans la famille, compte tenu de l'intérêt de l'étude des formes familiales.

## 5.2. Signes cliniques

- Les adénopathies : Les adénopathies superficielles ont été signalées dès les premières descriptions de la maladie et sont présentes dans environ 70 % des cas. Elles sont classiquement bilatérales, symétriques, indolores, mobiles par rapport aux plans superficiels et profonds. Elles sont généralement de taille modérée, ne dépassant 4 cm que dans 7 % des cas. L'examen de choix pour l'étude des adénopathies profondes est la tomодensitométrie, mais celle-ci n'est pas systématiquement réalisée. Dans une étude ancienne utilisant la lymphographie, il avait été montré que la taille des adénopathies profondes était corrélée à celle des adénopathies superficielles [101]. L'augmentation rapide de la taille d'une adénopathie ou l'apparition de signes de compression doivent faire suspecter un syndrome de Richter.
- La Splénomégalie : Elle est retrouvée dans environ 20 % des cas. Elle est généralement de taille modérée. Des formes spléniques pures de bon pronostic peuvent être individualisées mais qui auraient pu être des lymphomes à lymphocytes villeux dans le passé [102].
- L'hépatomégalie est présente dans 5 à 10% des cas.
- L'atteinte d'autres organes comme la peau, les amygdales, le tube digestif, la plèvre et les poumons, le système nerveux, les reins, est décrite mais rarement rencontrée [103].

## 5.3 Signes biologiques

### 5.3.1 Hémogramme

Il est indispensable au diagnostic de la maladie. Il comporte systématiquement une étude des lymphocytes sur frottis et le compte des réticulocytes.

#### – Lymphocytose :

C'est un signe constant de la maladie, indispensable pour porter le diagnostic. Le seuil au-dessus duquel on peut évoquer l'existence d'une LLC est  $\geq 5 \times 10^9$  lymphocytes/l. Les critères diagnostiques de la LLC ont récemment été modifiés pour dégager une forme à faible lymphocytose les MBL (Monoclonal B Lymphocytosis).

Le diagnostic de LLC typique repose donc sur la présence d'une lymphocytose  $>5 \times 10^9/l$  et morphologiquement typique [104, 105,106]. La lymphocytose totale se situe entre 6-9 G/L. La présence de moins  $5 \times 10^9/L$  lymphocytes sanguins B, en l'absence d'adénopathie, de splénomégalie, de signe clinique d'évolutivité et de cytopénie définissent la MBL. La MBL est dite clinique si la lymphocytose totale est supérieure à 4 G/L, et infracliniques, s'il s'agit d'un clone minime sans hyperlymphocytose. Dans une grande étude de population, en moyenne 3,5 %

de la population générale présente une MBL type LLC. La prévalence augmente avec l'âge et l'existence d'antécédents familiaux de LLC [107, 108, 109].

Chez les patients avec une MBL, la survie est identique à celle d'une population contrôle. Le risque de progression de MBL en LLC est évalué à 1 % par an.

#### **- Aspect cytologique des lymphocytes :**

Les cellules de la LLC sont des petits lymphocytes très proches des lymphocytes normaux. Les cellules sont de petite taille, d'aspect mature, avec un noyau entouré d'un anneau de cytoplasme peu étendu. Le noyau est régulier, le cytoplasme est homogène, faiblement basophile et dépourvu de granulations. Le rapport nucléo-cytoplasmique est élevé. Le noyau présente des renforcements sombres nettement séparés par des espaces plus clairs, donnant l'impression de mottes chromatinienne ; les nucléoles ne sont pas ou peu visibles. Des cellules lymphoïdes de plus grande taille, des cellules clivées ou de prolymphocytes, cellules de plus grande taille et nucléolées. Le pourcentage de ces cellules ne doit pas excéder 10 % des lymphocytes. Entre 10 et 55 %, on parle de LLC mixte, au-dessus de 55 %, on parle de leucémie prolymphocytaire [88]. Sur le frottis, se retrouvent fréquemment des cellules altérées et des noyaux nus, appelés «ombres de Gümprécht » (smudge cells), décrites dès 1896, sont des cellules lymphoïdes altérées avec un cytoplasme éclaté et une membrane nucléaire rompue [110,111]. Leur présence est très évocatrice du diagnostic de LLC. La formation de ces ombres est liée à une expression diminuée de vimentine, protéine du cytosquelette essentielle pour la rigidité et l'intégrité du lymphocyte. Un pourcentage faible d'ombres de Gümprécht est un facteur de pronostic défavorable. Un nombre de cellules éclatées  $\geq 30$  % a été avancé comme facteur pronostique (mais pas indépendant : les LLC avec  $\geq 30\%$  de lymphocytes éclatés sont le plus souvent de profil IGVH muté et celles avec  $< 30\%$  ont un profil non muté [111].

#### **– Atteinte des autres lignées :**

Il existe parfois une neutropénie, mais le chiffre réel des polynucléaires neutrophiles (PN) est parfois difficile à apprécier, notamment en cas de grande lymphocytose. Les complications infectieuses semblent corrélées au taux de PN [112].

### **5.3.2 Examen immunophénotypique**

L'immunophénotypage est actuellement indispensable pour porter le diagnostic de LLC sans réalisation du myélo-gramme. Il montre l'existence de cellules B (CD19, CD20), monoclonales (expression d'une seule chaîne légère), exprimant de faibles taux d'Ig de membrane et de CD79b, coexprimant le CD5 et le CD23, et n'exprimant pas le FMC7. Matutes a proposé un score prenant en compte la présence de faibles taux d'IgS, l'expression du CD5, du CD23, la très

faible expression du CD79b, et l'absence d'expression du FMC7. La présence d'au moins quatre ou cinq de ces critères affirme le diagnostic de LLC. (Tab I).

Un score inférieur doit faire discuter d'autres diagnostics [113,114]. Lorsqu'un diagnostic ne peut être affirmé, l'étude d'autres marqueurs immunophénotypiques, la recherche de l'expression de la cycline D1 (lymphome du manteau), un caryotype, ou une étude en biologie moléculaire, peuvent s'avérer nécessaires.

**Tableau I : Score de Matutes**

<b>Cotation</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
<b>CD5</b>	positif	négatif
<b>CD23</b>	positif	négatif
<b>FMC7</b>	positif	négatif
<b>Igs monoclonal</b>	faible	forte
<b>CD79b/CD22</b>	faible	forte

Le CD200, glycoprotéine transmembranaire de type Ia appartenant à la superfamille des protéines immunoglobulines, est largement exprimé sur une grande variété de types cellulaires, tels que les lymphocytes B, un sous-ensemble de lymphocytes T, les cellules dendritiques, les cellules endothéliales et neuronales. Il délivre des signaux immunosuppresseurs via son récepteur CD200R, qui est exprimé sur les monocytes / cellules myéloïdes et les lymphocytes T. De plus, l'interaction de CD200 avec CD200R a également été rapportée pour jouer un rôle dans la régulation de l'immunité tumorale. Une surexpression de CD200 a été rapportée dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et la leucémie à tricholeucocytes mais pas dans le lymphome à cellules du manteau, aidant ainsi à mieux distinguer ces différentes hémopathies malignes à cellules B avec un pronostic différent [115].

Récemment, le CD200 est considéré comme un marqueur relativement cohérent dans la leucémie lymphoïde chronique [116].

Le CD38 est une glycoprotéine transmembranaire de type II de 45 kDa il est exprimé dans de nombreux types de cellules du système hématopoïétique, tels que les lymphocytes, les cellules myéloïdes, les cellules NK, les plaquettes et les érythrocytes. Son expression dans la LLC est associée à une courte survie [117,118, 119].

### **5.3.3 Myélogramme :**

Le myélogramme n'est indiqué que pour explorer des cytopénies.



### **5.3.4 Biopsie médullaire :**

Elle est optionnelle, les indications actuelles sont soit de rares cas de diagnostic difficile, soit lorsqu'une évaluation complète de la maladie est nécessaire. La topographie de l'infiltration médullaire n'est pas paratrabéculaire, contrairement aux lymphomes malins non hodgkiniens. Quatre types histologiques ont été décrits : nodulaire, interstitiel modéré, mixte (nodulaire et interstitiel à renforcements focaux) et diffus. Le type d'infiltration a une valeur pronostique [3, 4, 109].

### **5.3.5 Biopsie ganglionnaire :**

Elle est indiquée en cas de suspicion de transformation en un lymphome de haut grade (syndrome de Richter).

### **5.3.6 Fluorescence in situ après hybridation (FISH) :**

Simple à réaliser, recherche quatre anomalies principales :

- **Délétion 13q14** (65 % des pts) : la plus fréquente [115,116] est associée à un bon pronostic [117,118] (souvent stade A de Binet). Les gènes d'intérêt sont vraisemblablement de gènes codant pour des micro-RNA.
- **Trisomie 12** (15-20% des pts) : pas ou peu de caractère pronostique. Associée à une LLC morphologiquement atypique dans 50% des cas [120,121]. est souvent associée à une forme tumorale [1,2].
- **Délétion 11q23** (10% des pts) : la délétion fait perdre le gène suppresseur de tumeur ATM (ataxia-telangiectasia mutated). Patients plus jeunes avec forte masse tumorale [117]. Son caractère pronostique varie selon la nature du traitement envisagé [5].
- **Délétion 17p** (7% des pts) : associée à la perte du gène suppresseur de tumeur p53. Retrouvée dans < 6% des cas au diagnostic [115,116], elle est plus fréquente dans les LLC de mauvais pronostic [122,123], agressives ou évoluées. Sa mise en évidence nécessite de proposer des protocoles thérapeutiques spécifiques (dans > 80% des cas : délétion de TP53 sur un allèle et mutation inactivatrice sur l'autre allèle).

### **5.3.7 Biologie moléculaire**

#### **Statut mutationnel de la partie variable des gènes des chaînes d'IGVH :**

Définie par le degré d'homologie du gène des immunoglobulines avec la lignée germinale (au moins 98 % d'homologie définissant les LLC non mutées, moins de 98 % les LLC mutées.

- structure germinale est retrouvée dans 50% des cas (mauvais pronostic ; SG de 6–7 ans)
- remaniements somatiques dans l'autre moitié des cas (bon pronostic : survie globale >10 ans)

La technique est lourde et nécessite un séquençage d'ADN, inapplicable à la pratique quotidienne.

### **5.3.8 Bilan sérique**

Il comprend systématiquement, un test de Coombs direct, positif dans 10-15% des cas (possibilité d'AHAI dans 5%), de type IgG ou IgG + C en cas d'Ac chauds dirigés contre les Ag du système Rh, ou de type complément, en cas d'agglutinine froide de type IgM [124, 125]. L'existence d'un test de Coombs positif impose la prudence dans l'utilisation des analogues des purines.

Un dosage de la lactico-déshydrogénase (LDH) [126,127] en rapport avec la masse tumorale, une électrophorèse des protéines à la recherche d'une hypogammaglobulinémie retrouvée dans 10% des cas au diagnostic (>50% après 10 ans) [128, 129,130]. Un dosage pondéral des Ig retrouvant une Ig monoclonale, le plus souvent de type IgM dans 5 % dans cas. Dans 60 % des cas, un composé monoclonal dans les urines peut être décelé [131, 132].

Un bilan métabolique comprenant un ionogramme, taux de la créatinine, acide urique, glycémie et bilan hépatique avec bilirubine. Evaluer le taux de la bêta-2-microglobuline ainsi que le taux à du CD23 sériques à visé pronostique [133-134].

## **5.4 Bilan radiologique**

Une radiographie du thorax fait partie du bilan systématique. Dans la mesure où il a été démontré que la taille des adénopathies profondes était corrélée à celle des adénopathies superficielles [135], il ne semble pas nécessaire d'effectuer systématiquement un examen Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvien. Cet examen garde cependant toute sa place en cas de suspicion de compression par de volumineuses masses ganglionnaires, ou dans des protocoles prospectifs, afin d'évaluer de façon précise la réponse thérapeutique.

## **6. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL**

Le diagnostic de la LLC ne pose habituellement pas de problème, surtout depuis la réalisation systématique d'un immunophénotypage cellulaire. L'apport de cet examen est particulièrement déterminant pour différencier les différents syndromes lymphoprolifératifs chroniques (SLPC).

## 6.1 Les proliférations polyclonales réactionnelles à des infections

Elles sont essentiellement virales et sont facilement éliminées, l'aspect cytologique est celui d'un syndrome mononucléosique. Seule la coqueluche peut simuler une LLC, mais le contexte clinique et l'âge de survenue sont totalement différents.

## 6.2 La phase de dissémination des LNH à cellules matures

Plusieurs lymphomes peuvent présenter une dissémination sanguine au diagnostic :

- Soit la présentation clinique est celle d'un lymphome, et l'hémogramme retrouve une lymphocytose sanguine.
- Soit une hyperlymphocytose est découverte à l'hémogramme, où des particularités morphologiques et/ou un immunophénotype évoquent une dissémination lymphomateuse B ou T, dans cette situation, le diagnostic est réorienté vers celui du lymphome en cause. L'immunophénotypage des cellules tumorales va montrer un score de Matutes < 3. (Tab II)

## 6.3 Lymphocytose B monoclonale (MBL)

Il s'agit d'une entité nouvelle de la classification OMS 2016 [2]. Une phase préalable de MBL précède pratiquement toutes les LLC. Elle correspond à la présence dans le sang d'une population B monoclonale de phénotype LLC (LLC atypique) ou non-LLC (CD5-) sans syndrome tumoral. Cette situation asymptomatique est découverte par l'analyse phénotypique des lymphocytes [3,4], elle est observée surtout au-delà de 40-50 ans, chez 3% des patients ayant une numération leucocytaire normale et chez 13% des patients ayant au moins un membre de la famille ayant une LLC ou un LNH [136].

Dans cette catégorie, on distingue :

- MBL low count (<500 lymphocytes clonaux/mm<sup>3</sup>) ne présente ps de risque d'évolution vers une LLC.
- MBL high count (>500 lymphocytes clonaux/mm<sup>3</sup>) nécessite un suivi annuel car le risque d'évoluer en LLC est d'environ 2% par an. Ces patients sont assimilés à ceux du stade 0 de RAI (ou stade A de Binet). Les patients sont plus souvent mutés IGVH que les LLC classiques.
- MBL non LLC montre une expression immunophénotypique d'un lymphome de la zone marginale splénique.

**Tableau II : Diagnostic immuno-phénotypique des différents SLPC**

<b>LNH</b>	<b>Particularités</b>	<b>Morphologie des cellules lymphoïdes</b>	<b>Immuno-phénotypage</b>
<b>LNH lymphoplasmocytaire et maladie de Waldenström</b>	Pic IgM > 5g/L (5 –100 g/l) Lymphocytose sanguine dans 1/3 des cas, modérée	MO: lymphocytes+lymphoplasmocytes±plasmocytes	
<b>LNH folliculaire</b>	Fréquent (25 % des LNH); Dissémination sanguine seulement dans 5% des cas	Petites cellules clivées	CD10+, Bcl2+
<b>LNH de la zone marginale</b>	Fréquent (10 % des LNH) Existence d'un variant à lymphocytes villeux	Villosités à un pôle de la cellule	
<b>LNH de la zone manteau</b>	10 % des LNH, souvent stade IV au diagnostic, avec dissémination sg > 30% des cas	Taille moyenne, noyau clivé ou encoché	CD5+, CD23-, cyclineD1+
<b>Leucémie tricholeucocytes</b>	à Habituellement SPM avec pan cytopénie	Villosités tout autour de la membrane externe	CD11c+, CD25+, CD103+
<b>Leucémie plasmocytes</b>	à Rare ; Signes cliniques de myélome; Pic Ig ou protéinurie de Bence-Jones	Aspect +/- proche de celui des plasmocytes (parfois immatures et nucléolés)	CD38+, CD138+

## 6.4 Lymphocytose polyclonale à lymphocytes binucléés

Cette entité est rare, elle est surtout observée chez la femme jeune (< 40 ans) et fumeuse (rares cas observés chez les hommes ou femmes non fumeuses).

Cliniquement : il y a parfois des adénopathies de volume modéré (< 2 cm), une splénomégalie modérée dans 50% des cas et il n'y a pas d'hépatomégalie.

Hémogramme : il montre une lymphocytose de 5–15 G/L, le plus souvent, avec un pourcentage variable de lymphocytes binucléés (1–10 %) ; ce sont des cellules à 2 noyaux reliés souvent entre eux par un pont chromatinien (quelques lymphocytes binucléés s'observent aussi dans les suites d'exposition aux radiations ionisantes et dans quelques LNH ou SLPC B).

Une anémie modérée est retrouvée dans un 1/3 des cas, il n'y a pas de thrombopénie.

Immunophénotype retrouve une polyclonalité K/L. CD19+, CD20+, CD22+, FMC7 +/-, CD5 négatif ( ce sont des cellules mémoires : CD 27+, IgM+ IgD +, ou IgD +)

Biochimie, l'électrophorèse met en évidence une augmentation polyclonale des IgM, sans anomalie des autres Ig.

L'analyse moléculaire révèle un isochromosome 3q dans 77 % des cas, une condensation prématurée des chromosomes dans 50 % des cas.

Evolution, cette entité reste stable dans le temps ( suivi sur plus de 20 ans) et l'arrêt du tabac fait régresser la lymphocytose et normalise les IgM sériques. De très rares cas d'évolution vers un LNH ont été signalés.

## 7. CLASSIFICATIONS PRONOSTIQUES

### 7.1 Classification de Rai

Le pronostic de la LLC a pendant longtemps été considéré comme imprévisible. La survie de certains patients ne semblait pas être raccourcie par l'affection, alors que pour d'autres, le décès survenait en quelques mois. Jusqu'en 1975, de nombreux auteurs ont décrit des facteurs pronostiques comme l'âge, le sexe masculin, l'existence d'une anémie ou d'une thrombopénie, la présence d'adénopathies ou d'une splénomégalie, la non-réponse au traitement. Cependant aucun de ces éléments, ne suffisait à lui seul de prévoir l'avenir de la maladie. Les publications étaient contradictoires et les médianes de survie très variables d'une série à l'autre.

Rai, en 1975, a publié une classification pronostique en cinq stades, établie à partir d'une série de 125 patients. La valeur pronostique de cette classification a été par la suite validée, et elle reste très utilisée aux États-Unis [137].

**Tableau III : Classification de Rai**

Stade	Définition	Survie médiane	%LLC
0	Lymphocytes >5 G/l	>10	31
I	Lymphocytes >5 G/l + adénopathies	9	35
II	Lymphocytes >5 G/l + Spléno et/ou hépatomégalie	5	26
III	Lymphocytes >5 G/l + Hb<11 g/dl	2	6
IV	Lymphocytes >5 G/l + plaquettes <100 G/l	2	2

## 7.2 Classification de Binet

La difficulté d'adapter la classification de Rai à la réalisation d'essais thérapeutiques en raison du trop grand nombre de stades, a conduit Binet à proposer, en 1981, une classification en trois stades largement utilisée en Europe [138], basée sur l'implication ou non de cinq sites lymphoïdes, accessibles à la palpation, comprenant les régions cervicale, axillaire, inguinale, splénique et hépatique.

**Tableau IV : Classification de Binet**

pronostic	stade	Définition	Survie médiane	%LLC
Bon	A	Lymphocytose et jusqu'à 2 aires ganglionnaires atteintes	>10	63
Intermédiaire	B	Lymphocytose et au moins 3 aires ganglionnaires atteintes	5	30
Mauvais	C	Lymphocytose et Hb < 10 g/dl ou plt < 100 G/l	2	7

## 7.3 Classification CLL-IPI

Un nouveau modèle pronostique combinant des paramètres génétiques, biochimiques et cliniques peut permettre une gestion plus ciblée de la LLC, selon un rapport publié dans Lancet Oncology. [139, 140,141]. Le système de stratification révisé, appelé CLL-International Prognostic Index (CLL-IPI), représente une collaboration entre plusieurs groupes d'étude internationaux.

Le système CLL-IPI, a été développé à la suite d'une analyse de 27 facteurs pronostiques, dont cinq sont ressortis comme des marqueurs pronostiques indépendants pour la survie globale (SG):

- Statut TP53 (aucune anomalie vs del17p, ou mutation TP53 ou les deux)
- Statut mutationnel IGHV (muté vs non muté)
- Concentration sérique de  $\beta$ 2-microglobuline (B2M) ( $\leq 3,5$  mg/l vs  $> 3,5$  mg/l)
- Stade clinique (Binet A ou Rai 0 vs Binet B-C ou Rai I-IV)
- Âge ( $\leq 65$  ans vs  $> 65$  ans)

Une cotation numérique est attribuée à chaque variable (tableau V) dont la somme varie de 0-10, a permis d'établir un score pronostique à 4 groupes de risque ayant des taux de SG significativement différents à cinq ans ( $p < 0,001$  pour tous) qui sont:

- Patients à faible risque (score = 0-1) : survie à 5 ans de 93.2%
- Risque intermédiaire (score = 2-3) : survie à 5 ans de 79.3%
- Risque élevé (score = 4-6) : survie à 5 ans de 63.3%
- Risque très élevé (score = 7-10) : survie à 5 ans de 23.3%

**Tableau V : CLL- IPI**

<b>Variable</b>	<b>signification péjorative</b>	<b>cotation</b>
Age	> 65 ans	1
Stade clinique	Binet B/C ou Rai I-IV	1
Del 17p et/ou mutation P53	délité et/ou muté	4
Statut IGVH	non muté	2
$\beta$ 2-microglobuline	> 3,5 mg/l	2

#### **7.4 Autres facteurs de mauvais pronostic :**

- Un âge avancé et un sexe masculin,
- Une infiltration médullaire diffuse et dense,
- Un taux de B 2 Microglobuline augmenté
- Une délétion de 11q, une trisomie de 12, une délétion de 17p
- Une expression de CD 38 et CD 23 soluble,
- IGVH non muté,
- Une forte expression du ZAP 70
- Une mauvaise réponse au traitement ou une rechute précoce

## **8. EVOLUTION ET COMPLICATIONS**

On estime qu'environ 30% des patients ne nécessiteront aucun traitement et ces patients présenteront une espérance de vie proche de la population générale du même âge et que 25% des patients mourront directement de leur LLC.

### **8.1 Les infections :**

La LLC est caractérisée par une hypogammaglobulinémie, exposant au risque d'infections, c'est la première cause de mortalité des patients atteints de LLC, les agents incriminés sont le staphylocoque, l'Hémophilus. influenza, le pneumocoque et l'herpès. Ces infections peuvent être gérées avec des antimicrobiens pour les infections bactériennes, fongiques ou virales. Pour les infections réfractaires chez les patients en hypogammaglobulinémie, ou en cas de 2 épisodes infectieux sévères ou plus dans un délai de 6 mois, des perfusions mensuelles d'immunoglobines polyvalentes seront envisagées. L'immunité cellulaire est également atteinte chez les patients et peut être accentuée par les traitements [142,143].

### **8.2 Syndrome de Richter :**

Il se voit dans 5-10% des cas [144,145]. Il s'agit de la transformation de la LLC en lymphome B agressif à grandes cellules. Il se manifeste par l'apparition d'adénopathies rapidement progressives, non symétriques, associées à une forte altération de l'état général et un fort taux de LDH. Cette transformation est focale, avec un point de départ ganglionnaire à partir du clone de la LLC. Le diagnostic est histologique et correspond le plus souvent à un lymphome B diffus à grandes cellules (DLBCL) mais des « Richtérisation » de type lymphome de Hodgkin sont rarement observées. Les patients atteints de LLC peuvent également développer en parallèle de leur hémopathie initiale un authentique lymphome T, d'évolution en règle générale agressive.

### **8.3 Les cancers secondaires**

La fréquence des tumeurs solides chez ces patients est supérieure à la population générale et souligne le déficit de l'immunité cellulaire au cours de la maladie. Les personnes atteintes de LLC ont un risque plus élevé que les personnes de la population générale de développer un deuxième cancer. Cela peut être dû à des anomalies de la fonction immunitaire associées à la maladie et à l'utilisation d'agents chimiothérapeutiques, qui peuvent induire des rémissions potentiellement durables mais sont également associées à une immunosuppression prolongée.

Les plus fréquemment observés chez les patients atteints de LLC sont la leucémie myéloïde aiguë, les syndromes myélodysplasiques, le mélanome, le cancer gastro-intestinal, le cancer du sein, le cancer du poumon, le cancer de la peau non mélanique, le cancer de la prostate, le cancer



du rein, le cancer de la vessie et les cancers de la tête et du cou. Certains facteurs peuvent aider à prédire le développement d'autres tumeurs malignes chez les patients atteints de LLC. Ceux-ci inclus : L'âge > 60 ans, le sexe masculin et des taux élevés de certains marqueurs sanguins (tels que la bêta-2 microglobuline, LDH et la créatinine sérique).

#### **8.4 Les complications auto-immunes**

Les complications auto-immunes concernent 5-10% des patients atteints de LLC [146] et jusqu'à 20% dans les stades avancés [147]. Elles peuvent se présenter sous 4 formes, à savoir : une anémie hémolytique auto-immune (AHAI), dans environ 7% des cas, une thrombopénie auto-immune (PTI), dans 2-4% des cas, et plus rarement une neutropénie auto-immune (<1%) et une érythroblastopénie pure (<1%) sans infection à parvovirus B19 [57]. D'autres complications auto-immunes sont parfois décrites tels que : un pemphigus paranéoplasique, une cryoglobulinémie ou une neuropathie (anticorps anti-MAG) [148].

D'autres complications ne sont pas d'origine auto-immune dans la LLC, ce sont : l'angioedème acquis par consommation du C1-inhibiteur (C1-INH) par les cellules tumorales sans Ac anti-C1-INH et les néphropathies par dépôt de chaînes légères [148].

Ces manifestations auto-immunes sont corrélées aux autres marqueurs biologiques de mauvais pronostic de la LLC : IGVH non muté, expression de ZAP70 ou du CD38 [59].

Seulement 50% environ des patients présentant un test de Coombs direct positif (TCD) développent une hémolyse associée. Les principaux antigènes concernés sont ceux du système Rhésus et la protéine de la Bande 3 qui peuvent être présentés par les lymphocytes malins aux lymphocytes T et déclencher une réaction auto-immune [147,149]. De manière plus globale, l'auto-immunité au cours de la LLC peut être la conséquence d'une :

- Présentation d'Ag par la LLC, bien que cette fonction soit peu effective dans ces cellules clonales par rapport aux B normaux.
- Dépression globale du système immunitaire clonale par leur BCR polyréactif qui favorise la présentation d'antigène [148] qui laisse se développer des effecteurs auto-réactifs,
- Production d'un auto-Ac par la LLC (pemphigus paranéoplasique et agglutinine froide).
- Activation des cellules.

Des études menées dans les années 80 et 90 ont relevé la fréquence des AHAI chez les patients atteints de LLC traités par fludarabine ou chlorambucil, particulièrement en monothérapie [148]. Cette fréquence augmentée est expliquée par la déplétion en Treg consécutive à l'emploi de ces molécules et par ce fait favorise le développement de lymphocytes auto-réactifs. Il semblerait que la combinaison de la fludarabine avec le rituximab et le cyclophosphamide (protocole RFC), protège de l'apparition d'une AHAI [113]. Cependant l'utilisation d'autres protocoles sans

fludarabine ( RCD : rituximab, cyclophosphamide, dexaméthasone et RB) sont utilisés en cas d'AHAI [150].

Un TCD positif avec ou sans AHAI est un facteur de mauvais pronostic chez les patients au stade A de la maladie [151].

Enfin, la distinction entre stade C « infiltratif » et stade C « immun » est discutée dans la littérature. Globalement, la présence d'un épisode de cytopénie auto-immune dans l'année du diagnostic est un facteur de mauvais pronostic sur la survie par rapport aux patients de stade A classique. L'espérance de vie de ces patients est cependant plus proche de celle des patients de stade B que des patients de stade C « infiltratif » [152,153].

## **9. TRAITEMENT**

La LLC est une maladie incurable survenant essentiellement chez les personnes âgées. Le but de la prise en charge (PEC) est de prolonger la survie lorsque cela est possible et d'améliorer la qualité de vie. Il n'est actuellement pas recommandé de traiter les patients asymptomatiques du stade A, cette phase d'observation est fréquemment surnommée « watch and wait » [154]. Ce paradigme de prise en charge est abrogé du fait de l'avantage de la survie globale des patients de stade A de haut risque ( $\geq 2$  des paramètres suivants : TDL < 6 mois, TK > 10 UI/l, IGVH non muté, del 17p, del 11q ou trisomie 12) traités précocement par l'association FCR par rapport à ceux ayant été traités plus tardivement [154].

- Les patients du stade B peuvent encore bénéficier d'un simple suivi tant qu'aucun symptôme d'évolutivité n'est observé.
- Les patients du stade C requièrent une PEC spécifique (évaluation des comorbidités chez les patients âgés).

### **9.1 Moyens**

#### **9.1.1 Traitement symptomatique**

- Une hyperhydratation est assurée avant l'administration de la chimiothérapie à raison de 03 litres /24 heures dont 2 litres de SGI et 1 litre de SBI pour la première cure puis 1 litre d'eau minérale gazeuse par jour pendant 04 jours pour les cures suivantes.

- Un antiémétique tel que le Zophren est administré en intraveineux ou per-os avant les antimétiotiques.
- La prévention des infections des infections zosterienne et de la pneumonie à pneumocystis jiroveci est systématique pendant toute la durée des cures et 06 mois après la fin de la chimiothérapie : Bactrim forte : 960 mg soit 1cp/3 jours pendant 21 jours (prophylaxie anti-pneumocystiscarini), Zoviraxcp : 200 mg soit 02 cp/j pendant 10 jours / mois (prophylaxie herpétique et zosterienne...).
- Les facteurs de croissance hématopoïétiques (G-CSF) sont administrés en cas de neutropénie.
- Un hypo-uricémiant est prescrit afin de prévenir un syndrome de lyse tumorale : Allopurinol (Zyloric) cp : 100 mg et 300 mg : 300 à 600 mg.
- L'anémie est traitée par des transfusion de culots globulaire et parfois par des injections d'érythropoïétine.
- Des transfusions de culots plaquettaires sont indiqués en cas de thrompénie sévère.

## 9.1.2 Traitement spécifique

### 9.1.2.1 La chimiothérapie :

#### ➤ Chlorambucil :

Le chlorambucil est un agent alkylant dérivé des moutardes à l'azote (comme le cyclophosphamide). Il a été le premier à être utilisé dans la LLC.

#### **Présentation et posologie:**

Nom de spécialité : Chloraminophene<sup>R</sup> (laboratoire Techni-Pharma)

La voie orale est la seule présentation disponible. Ce sont des gélules blanches de 2 mg conditionnées en boîte de 30 gélules.

Il est recommandé de prendre la dose journalière en une fois, le matin et à jeun :

- 0,1 mg/kg per-os /jours tous les jours en traitement continu
- ou 0,3 mg/kg/j pendant 5 jours tous les 30 jours

Le choix de la prise charge en continue ou discontinue dépend de l'état général du patient. En effet, une prise en continue à faible dose est plus facile à maîtriser en terme de tolérance et de toxicité qu'une dose plus forte administrée en discontinue.

Pour un patient atteint d'une insuffisance rénale, si la clairance est inférieure à 30ml/min, on diminue la posologie de 0,15 mg/kg/j.

**Les contre-indications** à l'utilisation du chlorambucil sont :

- Femme enceinte ou allaitante
- Vaccin contre la fièvre jaune

### **Principaux effets indésirables :**

- Toxicité hématologique : leucopénie, thrombopénie
- Aménorrhée/azoospermie rapide et définitive
- Rash cutané, kératite
- Troubles hépatiques : élévations des transaminases
- Hyper-uricémie
- Nausées et vomissements peu sévères

#### ➤ **Cyclophosphamide :**

Le cyclophosphamide est un agent cytotoxique alkylant, dérivé des moutardes à l'azote de type oxazophosphorine. Il interagit directement sur l'ADN en formant des liaisons covalentes avec les substrats nucléophiles par l'intermédiaire de ses radicaux alcoylés. Ces lésions entraînent des modifications chimiques ou enzymatiques de l'ADN par des cassures simples ou doubles brins. Ces cassures aboutissent à l'inhibition de la transcription et de la réplication de l'ADN conduisant à l'apoptose de la cellule. Son action est cycle-dépendante, elle respecte les cellules en phase G<sub>0</sub>

### **Présentation et posologie :**

Nom de spécialité : Endoxan<sup>R</sup> (laboratoire Baxter). Il existe également sous deux formes :

- Voie orale : Ce sont des comprimés de 50 mg blancs conditionnés par flacon de 50 comprimés.
- Voie injectable : C'est une poudre pour solution injectable à 500 et 1000 mg/ml.

la posologie diffère d'un protocole et dans la LLC elle est de 250 mg/m<sup>2</sup>

**Les contre-indications** absolues à l'utilisation du cyclophosphamide :

- L'insuffisance médullaire sévère
- Les infections urinaires aiguës, les cystites hémorragiques préexistantes
- L'allergie connue au cyclophosphamide

### **Principaux effets indésirables :**

- Toxicité hématologique : surtout neutropénie, la thrombopénie est plus limitée
- Alopécie
- Nausées, vomissements
- Réactions allergiques : éruptions cutanées prurigineuses et ou desquamantes modérées
- Stomatite
- Aménorrhée/azoospermie parfois définitive
- Cystite hémorragique : Elle est dose dépendante et elle est due à l'accumulation d'un métabolite actif, l'acroléine. Afin de l'éviter, il faut privilégier une hydratation abondante par

voie orale ou parentérale et si nécessaire une prévention juste avant par l'Uromitexan<sup>R</sup> (Mesna) qui est un protecteur vésical et chélateur de l'acroléine.

➤ **Fludarabine :**

La fludarabine fait partie des agents cytotoxiques analogues des purines et notamment de l'adénosine. Le phosphate de fludarabine (2-F-ara-AMP) est une prodrogue de la fludarabine qui est rapidement déphosphorylée en 2-F-ara-A inactif. Ce dernier est à son tour incorporé dans la cellule, puis subit une phosphorylation intracellulaire par la deoxycytidine kinase, en triphosphate actif, le 2-F-ara-ATP. Le dérivé obtenu joue un rôle de faux substrat : c'est un inhibiteur puissant de la synthèse de l'ADN, de l'ARN et des protéines. L'inhibition de la synthèse d'ADN entraîne une réduction de la division cellulaire et l'induction de l'apoptose. On obtient alors l'action lymphotoxique souhaitée et un effet immunodépresseur prolongé. Son élimination étant principalement rénale, cela induit l'importance d'une fonction rénale efficace.

**Presentation et posologie :**

Nom de spécialité : Fludara<sup>R</sup> (laboratoire Genzyme)

Elle existe sous deux formes : la voie orale et la voie injectable.

-Voie orale : Ce sont des comprimés de 10 mg rose saumon, deux conditionnements sont possibles:

- 3 plaquettes de 5 unités (15 comprimés)
- 4 plaquettes de 5 unités (20 comprimés)

-Voie injectable : C'est une poudre pour solution injectable dosée à 25 ou 50 mg/ml.

La posologie est de 25 mg/m<sup>2</sup>/j pendant 3 jours tous les 28 jours pour la forme injectable et 40 mg/m<sup>2</sup>/j pendant 3 jours tous les 28 jours pour la forme per-os.

**Les contre-indications absolues** à l'utilisation de la fludarabine sont :

- L'hypersensibilité à la fludarabine ou à un des excipients
- L'insuffisance rénale avec une clairance à la créatinine < 30 ml/min
- L'anémie hémolytique décompensée

**Principaux effets indésirables sont:**

- Myélosuppression : neutropénie, thrombopénie et anémie
- Toxicité hématologique dose dépendante : anémie hémolytique
- Toxicité neurologique : neuropathies, confusion, troubles visuels
- Syndrome de lyse tumorale : raison pour laquelle on doit associer l'allopurinol.
- Infections incluant : pneumonies, toux, fièvre, fatigue. Une antibioprophylaxie (Bactrim, Acyclovir) dès le début du traitement et 6 mois après l'arrêt du traitement est nécessaire.
- Troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhées

- Mucite, stomatite
- Œdèmes
- Rashes cutanés

Les nausées et les vomissements sont plus fréquents avec la forme orale que la forme IV, le relais par la forme injectable peut être envisagé pour éviter la perte d'efficacité du médicament.

➤ **Bendamustine :**

La Bendamustine est une molécule qui a été synthétisée en Allemagne durant les années soixante à la recherche d'une option moins toxique que les autres agents alkylants. Sa structure comprend un anneau benzimidazole-purine ; cet anneau confère à la Bendamustine les propriétés cytotoxiques des agents alkylants et des analogues de la purine.

Le chlorhydrate de bendamustine est un agent alkylant anti-tumoral possédant une action antinéoplasique et cytocide essentiellement basée sur l'établissement de liaisons covalentes croisées par alkylation de l'ADN en simple brin ou en double brin. Les fonctions de matrice de l'ADN, sa synthèse et sa réparation sont par conséquent rendues déficientes .

**Presentation et posologie :**

Il est commercialisé sous le nom de Levact<sup>R</sup> (laboratoire Astellas).

C'est un médicament qui s'administre par voie injectable et comprend deux dosages de 25 mg et de 100 mg. La posologie est de 90 mg/m<sup>2</sup>.

**Les contre-indications absolues** à l'utilisation de la bendamustine sont :

- Hypersensibilité au chlorhydrate de bendamustine ou à l'un des excipients
- Insuffisance hépatique sévère (bilirubine sérique > 30 mg/l)
- Ictère
- Myelosuppression sévère et anomalie importante de la numération formule sanguine (le taux de leucocytes et/ou de plaquettes respectivement < 3 000/ $\mu$ l ou < 75 000/ $\mu$ l).
- Intervention chirurgicale lourde moins de 30 jours avant le début du traitement.
- Infections
- Vaccination contre la fièvre jaune
- Allaitement

**Principaux effets indésirables :**

- Réactions hématologiques : leucopénie, thrombopénie
- Toxicités dermatologiques : réactions allergiques
- Symptômes généraux : fièvre
- Effets gastro-intestinaux : nausées, vomissements

### 9.1.1.2 l'immunothérapie

#### Le Rituximab

Il s'agit d'un anticorps monoclonal chimérique de type I, composé d'un anticorps murin et dirigé spécifiquement contre l'antigène CD20 humain. Les régions variables des chaînes lourdes et légères de cette immunoglobuline (Fab) sont d'origine murine, quant aux régions constantes (Fc) elles sont d'origine humaine. [155]

L'antigène CD20 est composé de deux boucles extracellulaires. Il se retrouve à la surface des cellules normales (du stade pré-B au B matures) et malignes mais, il est absent à la surface des cellules hématopoïétiques, des progéniteurs B, des plasmocytes et des autres tissus normaux.

Le fragment Fab du rituximab se lie de façon spécifique à la boucle extracellulaire la plus grande de CD20 des cellules B et pré-B. Le fragment Fc quant à lui peut générer des fonctions immunitaires qui entraînent la lyse des lymphocytes.

C'est ainsi que l'effet du rituximab repose sur trois mécanismes d'action :

- La cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) : elle passe par un ou plusieurs des récepteurs aux fragments constants des Ig présentes notamment à la surface des granulocytes, des macrophages et des cellules NK [156].
- La cytotoxicité dépendante du complément (CDC) qui fait intervenir la liaison du fragment C1q
- La mort cellulaire directe des cellules leucémiques par apoptose.

#### Présentation et posologie:

Nom de spécialité : MabThera<sup>R</sup> (laboratoire Roche).

Le rituximab s'administre par voie injectable ou en sous cutané, ampoule de 100 et 500 mg.

Son administration se fait à raison de 375-500 mg/m<sup>2</sup> en perfusion lente, le premier jour des cures de chimiothérapie. La vitesse de perfusion est adaptée en fonction de la tolérance.

**Les contre-indications absolues** à l'utilisation du rituximab sont :

- L'hypersensibilité au rituximab ou aux protéines d'origine murine
- Les infections sévères évolutives
- Un déficit immunitaire sévère

#### Principaux effets indésirables :

- Réactions liées à la perfusion (RLP) : Syndrome de relargage de cytokines survient chez les patients ayant une masse tumorale importante ou un nombre élevé de lymphocytes ( $\geq 25G/L$ ). Elle apparaît généralement pendant la première ou la deuxième heure qui suit le début de la perfusion. Le tableau clinique est caractérisé par une dyspnée sévère, un bronchospasme, une hypoxie, accompagnés de fièvre, de frissons, de tremblements, d'urticaire et d'angioédèmes.

La prévention de cette complication nécessite une perfusion lente du rituximab de 50 mg/heure avec une augmentation du débit de perfusion par palier de 50 mg/heure toutes les 30 minutes jusqu'à 400 mg/heure au maximum [157]. Avant la perfusion, une prémédication associant du paracétamol et de la diphenylhydramine une heure avant le début de la perfusion est instaurée [158].

– Syndrome de lyse tumorale est caractérisé par des nausées, des vomissements, des douleurs lombaires, une oligoanurie et/ou des troubles cardiaques. Biologiquement, on retrouve une hyperuricémie, une hyperphosphatémie, une hyperkaliémie, une hypocalcémie et une insuffisance rénale.

Dans un tel contexte, une prophylaxie est mise en place : une bonne hydratation, une alcalinisation des urines (en buvant par exemple de l'eau de Vichy, riches en bicarbonates) et la prise d'allopurinol avant le début du traitement. L'allopurinol (Zyloric®) qui en bloquant la xanthine oxydase inhibe la formation d'acide urique. La rasburicase (Fasturtec®) peut être également utilisée, c'est un agent uricolytique puissant qui catalyse l'oxydation enzymatique de l'acide urique en allantoïne hydrosoluble et facilement excrété par le rein dans les urines.

- Réactions anaphylactiques et d'hypersensibilité
- Toxicité hématologique : thrombopénie, neutropénie
- Toxicité pulmonaire : infiltrat interstitiel
- Toxicité immunologique : hypogammaglobulinémie (infections)

### 9.1.2.3 Les différents protocoles utilisés

#### **RFC**

Fludarabine IV	25 mg/m <sup>2</sup>	J 1-3
Cyclophosphamide IV	250 mg/m <sup>2</sup>	J 1-3
Rituximab IV	375 mg/m <sup>2</sup>	Cycle 1 à J 1, puis 500 mg/m <sup>2</sup> Cycles 2-6 à J 1

#### **Ou**

Fludarabine PO	40 mg/m <sup>2</sup>	J 1-3
Cyclophosphamide PO	250 mg/m <sup>2</sup>	J 1-3
Rituximab IV	375 mg/m <sup>2</sup>	Cycle 1 à J 1, puis 500 mg/m <sup>2</sup> Cycles 2-6 à J 1

#### **RB**

Bendamustine IV	90 mg/m <sup>2</sup>	J 1, 2
Rituximab IV	375 mg/m <sup>2</sup>	Cycle 1 à J 1, puis 500 mg/m <sup>2</sup> Cycles 2-6 à J 1



## **R-Chloraminophène**

Chlorambucil 0,1 mg/kg per-os J1-J5

Rituximab IV 375 mg m<sup>2</sup>/ Cycle 1 à J 1, puis 500 mg/m<sup>2</sup> Cycles 2-6 à J 1

Le tableau VI rapporte plusieurs études des résultats thérapeutiques des différents protocoles.

En effet depuis 2007 le protocole RFC (Fludarabine, Cyclophosphamide et Rituximab) est devenu le protocole standard de première ligne chez les patients en bonne forme physique.

Le chlorambucil a été durant quarante ans le traitement de référence de la LLC. Toutefois, les études sur la fludarabine en monothérapie ont montré un taux de RC plus élevé (20% vs <10%) ainsi qu'une survie sans progression plus longue (18mois vs 12mois) [159].

Le groupe d'étude CLL4 (German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group) qui a analysé la fludarabine en monothérapie versus la fludarabine associée au cyclophosphamide a objectivé un meilleur taux de RG (90% vs 80%), de RC (35% vs 20%) et de SSP (30 mois vs 18 mois) [160].

Ce même groupe a démontré dans l'étude CLL8 que l'association RFC était supérieure au FC (Fludarabine, Cyclophosphamide). En effet, ce protocole permet une survie sans progression plus élevée par rapport au protocole FC (51,8 mois vs 32,8 mois). Le taux de rémission a doublé (44% vs 22%) [161].

L'étude du MDACC utilisant le RFC en première ligne, a confirmé l'allogement de la survie sans progression de 53,9 % à 12,8 ans [162]. C'est ainsi que le protocole FCR s'est imposé comme étant le « gold standard » pour les patients ayant un bon état général et sans délétion 17p ou mutation TP53.

Chez les patients plus âgés > 65ans et/ou présentant des comorbidités contre-indiquant l'utilisation du RFC, plusieurs protocoles d'immunochimiothérapie sont disponibles. La bendamustine en est une opportunité, car c'est un nouveau agent alkylant dans l'utilisation de la LLC, et le schéma R-Bendamustine limite les effets secondaires de type neutropénie fébrile/infections par rapport au RFC (59% vs 84,2% et 27% vs 39,1% respectivement) chez les patients âgés malgré une SSP moins longue (41,7 mois vs 55,2 mois) (étude CLL10) [163].

**Tableau VI : Résultats thérapeutiques des différents protocoles**

	<b>Réponse globale</b>	<b>Réponse complète</b>	<b>SSP</b>
<b>Chlorambucil</b>	40-60 %	< 10 %	12 mois
<b>Fludarabine</b>	60-80 %	8-20 %	18 mois
<b>FC</b>	80-90 %	25-35 %	30 mois
<b>RFC</b>	95 %	50 %	55,2 mois
<b>RB</b>	95%	38%	41,7 mois

## **9.2 Les indications thérapeutiques**

### **9.2.1 Traitement de première ligne**

Les patients asymptomatique du stade A ne nécessite pas de traitement. Cette phase d'observation est fréquemment surnommée « watch and wait » [154].

Le National Cancer Institute (NCI) et IWCLL ont défini des critères d'agressivité de la maladie [4] par les paramètres suivants :

- Au moins un des signes généraux suivants est présent:

- a. perte de poids >10 % dans les 6 derniers mois
- b. fatigue extrême (incapacité d'assurer les activités quotidiennes)
- c. fièvre à 38 °C pendant 15 jours sans infection évidente
- d. sueurs nocturnes sans preuve d'infection

- Insuffisance médullaire (anémie < 10 g/dl ou thrombopénie < 100G/l).

- Anémie auto-immune ou thrombopénie répondant mal aux corticoïdes.

- Splénomégalie massive (d'au moins 6 cm au-dessous du rebord costal).

- Adénopathies superficielles très importantes (supérieures à 10 cm de diamètre).

- Augmentation rapide de la lymphocytose sanguine d'au moins 50 % en 2 mois ou d'un temps de doublement inférieur à 6 mois.

- Lorsque l'indication du traitement est posée, le choix du traitement initial est basé sur la stratification du risque génétique de la maladie ainsi que sur l'évaluation de l'aptitude du patient.

**Stratification du risque génétique** est décrite comme suit :

- Maladie à très haut risque : si délétion 17p et / ou mutations TP53
- Maladie à haut risque : IGVH non muté (sans délétion 17p et sans mutation TP53)
- Maladie à risque standard : mutation de l'IGVH (sans délétion 17p et sans mutation TP53)

**Evaluation de la condition physique** : elle comprend une évaluation des comorbidités et de l'impact de ces comorbidités sur l'état général, la fonction hépatique et la fonction rénale. Les outils utilisés pour cette évaluation comprennent le statut de performance du Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG /PS) (annex 1), l'échelle d'évaluation cumulative des maladies (CIRS), (annex 2), et la clairance de la créatinine pour estimer la fonction rénale. L'éligibilité aux agents ciblés varie en fonction de la toxicité de l'agent utilisé et de la tolérabilité prédite en fonction de l'aptitude générale et des comorbidités du patient. L'éligibilité est plus restrictive pour l'immuno-chimiothérapie. Les patients sont généralement considérés comme inaptes (unfit) à l'immuno-chimiothérapie avec des schémas thérapeutiques intenses tels que le rituximab, la fludarabine, et le cyclophosphamide (RFC) s'ils présentent un ou plusieurs des signes suivants : ECOG PS $\geq$ 2, CIRS $>$  6, insuffisance hépatique significative (Child- Pugh classe B ou C) et clairance de la créatinine (ClCr)  $<$ 70 mL / min [165].

**Pour les patients sans facteur de mauvais pronostic et « fit »** le traitement de première ligne repose sur les immuno-chimiothérapies intenses suivantes :

- Fludarabine, cyclophosphamide, rituximab (RFC) six cycles pour les patients  $\leq$  65 ans.
- Bendamustine plus rituximab (RB) pendant six cycles pour les patients  $>$  65 ans.

**Pour les patients sans facteur de mauvais pronostic « unfit »** (ne pouvant pas tolérer une immuno-chimiothérapie intensive), en première ligne :

- Rituximab (anti CD20 de 1<sup>ère</sup> génération) + chloraminophène
- Obinutuzumab (GA101, anti CD20 de 2<sup>e</sup> génération) + chloraminophène
- Ofatumumab (anti CD20 de 2<sup>e</sup> génération) + chloraminophène

### **9.2.2 Pour les patients en rechute/réfractaires primaires**

Il faut privilégier l'inclusion dans des essais cliniques, ou avoir recours aux thérapies ciblées (inhibiteurs de BTK, inhibiteurs de PI3K) [166]. La LLC récidivante / réfractaire asymptomatiques doit être surveillée pour détecter les symptômes nécessitant un traitement. La transformation du syndrome Richter doit être spécifiquement exclue.

Le traitement de choix à la rechute dépend du traitement initial utilisé et de la durée initiale de la réponse à ce traitement. En cas de rémission de plus de 36 mois après une ICT, le traitement initial peut être repris. Quoiqu'il en soit, le coût de prise en charge de la LLC a été bouleversé par les nouvelles thérapies orales ciblées dont l'avenir réside probablement dans leur association à des chimiothérapies, ou dans leur utilisation en maintenance.

### 9.2.3 L'allogreffe à conditionnement atténué

Elle est rarement réalisée dans la LLC, souvent utilisée dans des cas réfractaires chez des patients qui ont une forme très agressive de la maladie, tels que les patients avec une délétion 17p, en particulier chez les patients plus jeunes (< 50 ans), disposant d'un donneur, en rechute précoce (<24 mois), mais les nouvelles molécules ciblées sont en train de modifier le recours à la greffe [167].

### 9.2.4 Traitement des complications

- **Infection** : les Ig polyvalents sont utilisées en cas d'hypogammaglobulinémie, la posologie est de 400 mg/kg toutes les 4 semaines et pendant 4 mois. Une antibioprofylaxie par Bactrim et Acyclovir en cas immuno-chimiothérapie.
- **Erythroblastopénie** : Cyclophosphamide 100 à 150 mg/j per-os pendant 3 à 6 mois ou immunoglobuline polyvalents ou Ciclosporine.
- **AHAI** : Corticothérapie 1-2 mg/kg pendant 3 semaines puis dégression progressive sur 9-12 mois. Si pas de réponse mettre le patient sous protocole RCD (rituximab, cyclophosphamide et dexaméthasone).
- **PTAI** : Corticothérapie : 1-2 mg/kg pendant 3 semaines puis dégression progressive sur 6 semaines.

## 9.3 Critères de réponse

Selon les recommandations du groupe de travail international sur la LLC (IWCLL) [4].

➤ La rémission complète (RC) est définie par :

- La maladie résiduelle (MRD) négative dans le sang et/ou la moelle (MRD<10<sup>-4</sup>)
- L'absence d'adénopathies significatives (≥1.5 cm)
- L'absence de splénomégalie et d'hépatomégalie
- L'absence de signes généraux (fièvre, sueurs, altération de l'état général, ...)
- L'amélioration des paramètres de la NFS (neutrophiles ≥1.5G/l, plaquettes ≥100 G/l et hémoglobine ≥11g/dl).

- Une réponse partielle (RP) au traitement est définie par une diminution de 50% de la lymphocytose périphérique, des adénopathies et des cytopénies réduites de 50%.
- Les autres cas correspondent soit à une maladie stable ou une maladie progressive.

## 9.4 Evaluation de la maladie résiduelle (MRD)

Elle est réalisée par cytométrie en flux sur un prélèvement sanguin ou de moelle. Les critères de réponse complète sont une absence de cellules B clonales dans le sang et une MRD  $<10^{-4}$  dans la moelle (soit  $<1$  cellule maligne/10000 leucocytes) ce qui correspond à la concentration des lymphocytes B CD5+ polyclonaux rencontrés dans le sang normal [168]. Les premières méthodes standardisées consistaient à des protocoles 4 couleurs. Aujourd'hui, le groupe de travail européen (ERIC : European Research Initiative on CLL) précise qu'une recherche de clonalité des cellules CD19+/CD5+ définie par une restriction d'expression des chaînes légères de surface peut être suffisante dans une majorité de cas [169]. Dans les situations d'interprétation délicate, l'ERIC-CLL recommande l'utilisation d'un panel standardisé de protocoles 6 couleurs [169].

En 2012, Böttcher et al ont démontré dans l'essai clinique CLL8, qu'une MRD  $<10^{-4}$  dans le sang ou la moelle après la fin du traitement est un facteur pronostique indépendant sur la survie sans progression et la survie globale [170].

Au cours de cet essai, certaines discordances entre le niveau de MRD dans le sang et la moelle ont été décrites. Il s'agissait essentiellement de cas où la MRD médullaire restait positive alors que le sang était négatif. En raison de la probable persistance des anticorps monoclonaux à distance de la fin de traitement, il est recommandé de ne réaliser la MRD sanguine qu'au moins 3 mois après la dernière injection d'anticorps, et dans le cas contraire, la MRD médullaire est préférée [4].

Une étude américaine menée au centre MD Anderson confirme l'intérêt pronostique de la MRD médullaire en fin de traitement par cytométrie en flux chez les patients traités par immuno-chimiothérapie (protocole RFC) [171]. Des discordances entre moelle et sang ont également été décrites. Dans cette étude, la MRD a été également réalisée après 3 cycles de traitement (sur 6 cycles au total). L'analyse des résultats a montré qu'une MRD médullaire négative à 3 mois prédit aussi bien la survie sans progression et la survie globale qu'une MRD négative en fin de traitement [171,172]. Les auteurs préconisent alors une désescalade du traitement sur la base d'une MRD précoce à mi-parcours.

Une étude italienne a comparé 3 méthodes d'évaluation de la MRD : cytométrie 4 couleurs (recommandation initiale de l'ERIC utilisée dans l'étude du MD Anderson), cytométrie 8 couleur et la Q-PCR spécifique d'allèles (amorces spécifiques de la région jonctionnelle de chaque clone). Les auteurs ont confirmé la valeur pronostique de la MRD mais ils n'ont retrouvé aucune différence significative entre les 3 techniques utilisées [173]. Une équipe allemande a cependant préalablement démontré que l'approche par PCR est plus sensible pour les MRD très faibles inférieures au seuil de  $10^{-4}$  [174]. La MRD moléculaire peut également être réalisée par séquençage de nouvelle génération (NGS). Une équipe américaine a publié en 2013 une étude comparative de l'approche NGS par rapport à la Q-PCR dans l'évaluation de la MRD des patients atteints de LLC et ayant été allogreffés [175]. Dans cette étude, la limite de détection du clone était de  $10^{-6}$  et la limite de quantification de  $10^{-5}$ , soit 10 fois plus sensible que la Q-PCR. Le temps de doublement de la MRD <12 mois avec des charges alléliques  $\geq 10^{-5}$  prédit un risque de rechute de 50% à 1 an après l'évaluation de la MRD et de 90% à 2 ans post-MRD [176].

## 9.5 Surveillance

Elle se base sur un examen clinique pour guetter la réapparition du syndrome tumoral, des signes généraux (fièvre, sueur, amaigrissement) ou des foyers infectieux (particulièrement pulmonaire et urinaire), un hémogramme avec frottis sanguin afin d'apprécier la lymphocytose et un bilan radiologique s'il y a des signes d'appel (radiographie du thorax, échographie abdominale voire même scanner thoraco-abdomino-pelvien), tous les 3 à 6 mois.

## 9.6 Les nouvelles thérapies

Ce chapitre reprend les principales avancées thérapeutiques concernant la LLC et n'est pas le reflet exhaustif de tous les essais cliniques actuellement réalisés.

### 9.6.1 Nouveaux anticorps anti-CD20

**9.6.1.1 L'Obinutuzumab ou GA-101 (Gazyvaro<sup>R</sup>) :** Il s'agit d'un Ac monoclonal humanisé de classe II, anti-CD20 de 2<sup>ème</sup> génération qui se distingue, du rituximab, par l'orientation du fragment Fc une fois fixés à la surface de la cellule. Ce fragment Fc plus « disponible » augmente l'efficacité de cet anti-CD20 de 2<sup>ème</sup> génération en activant plus fortement la lyse cellulaire par ADCC (cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps), ADCP (phagocytose cellulaire dépendante des anticorps) ou CDC (cytotoxicité dépendante du complément) [177].

L'essai CLL11 mené par les équipes allemandes a montré que l'association GA101-Chlorambucil (CLB) améliore de façon significative la survie globale (73 versus 59 mois) ainsi que la survie sans progression (29 versus 15.7 mois) [178,179] par rapport au R-CLB, chez des patients non préalablement traités « unfit » [180].

#### **9.6.1.2 L'ofatumumab (Arzerra<sup>R</sup>) (anti CD20 de 2<sup>e</sup> génération)**

C'est un anticorps humanisé ayant le même mécanisme d'action que le Rituximab (via le complément) mais développé pour être plus stable et plus affiné pour le CD20 [181]. Il a obtenu l'AMM dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), en association avec le CLB ou la bendamustine chez des patients qui n'ont pas reçu de traitements préalables et inéligibles à un traitement à base de fludarabine [182]. Cet anticorps n'a pas montré de supériorité par rapport au Rituximab et n'est donc plus réellement utilisé [183].

### **9.6.2 Inhibiteurs de tyrosine kinase de la voie du récepteur B (BCRi)**

#### **9.6.2.1 Inhibition de la BrutonTyrose Kinase (BTK), L'ibrutinib (Imbruvica<sup>R</sup>)**

C'est une molécule inhibitrice qui se lie de façon covalente au site actif de BTK, inhibant de façon prolongée cette enzyme clé de la voie du BCR. Dans les LLC, il existe une activation constitutive de cette enzyme et des voies de signalisation en aval, entraînant une prolifération et un avantage de survie.

En monothérapie, la première étude de phase I-II réalisée chez des patients en rechute ou réfractaires a montré un taux de réponse globale de 89 % [184,185,]. L'essai de phase 3 RESONATE a ensuite comparé l'ibrutinib à l'ofatumumab en monothérapie chez des patients réfractaires, dont la moitié ont une délétion 17p, et a montré un avantage de survie globale à 1 an (92% versus 81%) [186,187]. Grâce à cette étude, l'ibrutinib a obtenu l'AMM dans la 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 car inefficace.

La dose recommandée d'ibrutinib est de 420 mg PO par jour, administrée en continu jusqu'à progression de la maladie. Leur action est caractérisée par une « chasse » ganglionnaire, conduisant à une fonte des adénopathies et à une hyperlymphocytose majeure et persistante dans le sang périphérique [188, 189]. Cette hyperlymphocytose ne doit pas être interprétée comme un critère « classique » de mauvaise réponse au traitement telle que ceux que l'on applique pour évaluer les résultats d'agents cytotoxiques ou d'anticorps monoclonaux. Cette apparition de lymphocytose isolée survient au cours des premières semaines de traitement par ibrutinib et peut persister plusieurs semaines sous traitement.

L'ibrutinib présente certains effets secondaires, expliqués par l'expression de BTK au sein d'autres types cellulaires et/ou par l'inhibition (off Target) d'autres tyrosines kinases qui se manifestent par:

- Un syndrome hémorragique (50% des patients dans les premiers mois) par inhibition de BTK et d'une autre kinase appelée Tec en aval du récepteur au facteur de Willebrand [190]. Son association avec les traitements anticoagulants ou anti-agrégants plaquettaires peut augmenter le risque hémorragique : l'association de l'ibrutinib avec deux antiagrégants plaquettaires (acide acétylsalicylique + clopidrogel par exemple) est fortement contre-indiquée. En revanche on peut l'utiliser en association avec l'aspirine ou les nouveaux anticoagulants par voie orale.
- Des troubles du rythme cardiaque (ACFA chez 10% des patients) par inhibition de ces mêmes kinases dans les cardiomyocytes et une hypertension artérielle (20% de patients). Une collaboration avec les cardiologues est indispensable pour estimer le risque thromboembolique et choisir le meilleur traitement anticoagulant.
- Des infections bactériennes ou fongiques invasives (expression de BTK dans les neutrophiles, les cellules T/NK, et les monocytes). L'incidence cumulée des infections opportunistes est estimée à 2,7% à 1 an puis à 4,7% à 5 ans, et sont majoritairement des infections fongiques invasives [190].
- Des diarrhées par perturbation de l'homéostasie microbiote/cellules immunitaires intestinales.
- Des arthralgies diffuses.

Par ailleurs, de nombreux médicaments présentent des interactions médicamenteuses pouvant modifier les concentrations sanguines d'ibrutinib, soit par la voie du cytochrome P450, soit par modification de l'absorption intestinale. Il est ainsi recommandé de ne pas utiliser d'inhibiteurs de la pompe à protons (remplace par la ranitidine) et de diminuer la dose d'ibrutinib en cas d'association avec un inhibiteur du cytochrome P450 (Azoles, erythromycine, ciprofloxacine)

### **9.6.2.2 Inhibition de la phosphatidyl inositol-3 kinase $\delta$ (PI3K- $\delta$ ), L'idelalisib (Zydelig<sup>R</sup>)**

C'est le deuxième inhibiteur de tyrosine kinase ayant obtenu l'AMM dans la LLC, cette fois en association au rituximab, dans les mêmes indications que l'ibrutinib. La dose recommandée d'idelalisib est de 150 mg PO deux fois par jour.

Lors de l'initiation de l'idelalisib, une augmentation transitoire du nombre absolu de lymphocytes est attendue chez la plupart des patients, ce qui ne signifie pas une progression de la maladie. Cette apparition de lymphocytose isolée survient au cours des premières semaines de traitement par idelalisib et peut persister plusieurs semaines sous traitement [191].

La comparaison R-idelalisib versus R-placebo menée chez 220 patients a montré un taux de réponse globale de 81% versus 13%, et une survie sans progression de 19 versus 7 mois. Ces



bons résultats sont indépendants du statut mutationnel des IGVH ou de TP53 [192]. Cependant le profil de tolérance est différent de l'ibrutinib, avec beaucoup d'événements de grades 3-4 conduisant à la réduction ou à l'arrêt du traitement ces EI sont à type:

- De neutropénies profondes (40%)
- De pneumopathies interstitielles (13%)
- De diarrhées profuses par le même mécanisme que l'ibrutinib, mais avec une fréquence bien plus importante et qui augmente avec le temps (20-25% des patients dans une durée médiane de 9 mois, 40% après 2 ans).
- Des infections (notamment à CMV)
- Une cytolysse hépatique (10%)

En pratique, en raison de cette toxicité importante, l'idelalisib est majoritairement n'utilisé qu'en cas d'échec ou d'intolérance aux autres thérapies de nouvelle génération. Dans un but préventif :

- Évitez l'utilisation concomitante d'inhibiteurs ou d'inducteurs puissants du CYP3A.
- Les patients prenant en concomitance des inhibiteurs puissants du CYP3A doivent être surveillés plus étroitement afin de détecter tout signe de toxicité de l'idélalisib.

#### **9.6.2.3 ACP 196 (Acalabrutinib) :**

inhibiteurs de BTK de 2<sup>e</sup> génération • La dose recommandée d'acalabrutinib est de 100 mg PO, il est administré en continu jusqu'à progression de la maladie ou d'un développement d'un effet secondaire nécessitant une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement.

- Une lymphocytose précoce est attendue avec le traitement par acalabrutinib et n'est pas considérée comme un signe de progression mais plutôt comme un effet cible du médicament. De plus, les patients qui ont pris de l'acalabrutinib et qui ont gardé leur médicament peuvent présenter une petite poussée ganglionnaire ou une poussée de lymphocytose. La reprise du traitement est généralement efficace dans ce contexte [193].

#### **Parmis les effets indésirables :**

- Aucun événement hémorragique  $\geq$  grade 3 n'est survenu au cours de l'essai initial et les études ultérieures en ont montré une faible fréquence [194].
- Une HTA et une fibrillation auriculaire de grade  $\geq 3$  ont été observées respectivement chez 2-3% des patients. La conduite à tenir consiste à surveiller la fibrillation / hypertension auriculaire et les prendre en charge.
- L'acalabrutinib peut augmenter le risque d'hémorragie chez les patients recevant des traitements antiplaquettaires ou anticoagulants. Les essais avec l'acalabrutinib ont exclu les patients recevant de la warfarine. Les patients doivent être surveillés à la recherche de signes de saignement. En de

chirurgie, il faut tenir compte du rapport bénéfice / risque, suspendre l'acalabrutinib pendant 3 jours avant et après l'acte opératoire [195].

- Les maux de tête sont fréquemment observés avec l'acalabrutinib au début du traitement et disparaissent généralement avec le temps après 1-2 mois de traitement. Celles-ci peuvent généralement être gérés avec des analgésiques tels que des suppléments d'acétaminophène et de caféine.

#### **En cas de résistance :**

- En cas de progression de la maladie sous acalabrutinib, il faut changer de protocole [196].
- Le dépistage des mutations BTK et PLCG2 peut être utile chez les patients recevant de l'acalabrutinib avec risque de progression, le statut de mutation seul n'est pas une indication de changement de traitement.

#### **Interaction médicamenteuse avec les inhibiteurs et inducteurs du CYP3A :**

- Évitez l'utilisation concomitante d'inhibiteurs ou d'inducteurs puissants du CYP3A.
- Pour les inhibiteurs puissants du CYP3A utilisés à court terme, interrompre l'acalabrutinib pendant la durée d'utilisation des inhibiteurs.
- En cas d'utilisation concomitante avec un inhibiteur modéré du CYP3A, il faut réduire la dose d'acalabrutinib à 100 mg une fois par jour.
- Si l'utilisation concomitante d'un inducteur puissant du CYP3A ne peut être évitée, il faut augmenter la dose d'acalabrutinib à 200 mg deux fois par jour.
- Évitez l'administration concomitante avec des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Le dosage est échelonné avec les antagonistes des récepteurs H2 et les antiacides.

#### **9.6.2.4 Fostamatinib :**

C'est un inhibiteur de la kinase Syk, enzyme-clé de la transduction du signal du BCR. Il s'agit de la prodrogue du R406 qui a été extensivement étudié in vitro et qui est capable d'inhiber le signal basal du BCR (signal tonique) sur les cellules non activées par l'antigène [197]. Cette prodrogue est administrable per os. Les principaux effets indésirables sont la neutropénie, la thrombopénie et les diarrhées. Cette molécule est actuellement en phase III de son développement.

#### **9.6.3 Inhibiteur de Bcl-2**

**Venétoclax (Venclyxto<sup>R</sup>) :** il s'agit d'un inhibiteur spécifique de Bcl2. Une dose unique de venétoclax administrée à 3 patients atteints de LLC réfractaire a induit une lyse tumorale importante en 24h [198]. C'est une molécule orale qui agit sur la cascade de l'apoptose. Elle inhibe sélectivement la liaison de Bcl-2 (anti-apoptotique) à Bim, ce dernier se liant à Bax pour

induire la mort cellulaire. Ce médicament a obtenu l'AMM en 2016 pour le traitement des patients en rechute ou intolérants aux BCRi et chez les patients porteurs d'une anomalie TP53 en rechute. Les études menées chez des patients lourdement traités ou ayant déjà reçu un inhibiteur du BCR, montrent un taux de réponse globale autour de 80%, avec, contrairement aux résultats obtenus avec les autres molécules ciblées, environ 20% de réponses complètes avec maladie résiduelle indétectable, c'est-à-dire la disparition du clone tumoral en immunophénotypage [199,200].

- La dose recommandée de vénétoclax est de 400 mg PO par jour jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable.
- Le vénétoclax est initié à 20 mg pendant une semaine et la dose est augmentée progressivement jusqu'à une dose cible de 400 mg PO par jour pendant 5 semaines. Cela permet de réduire le risque de syndrome de lyse tumorale (TLS) [201]. Pour une escalade accélérée, le vénétoclax est administré à 20 mg à J1 ; 50 mg à J2-3 ; 100 mg à J4-7 en hospitalisation puis en ambulatoire sauf en cas de problème de SLT ; 200 mg à S2 / J1-7 ; et 400 mg sur S3 / J1 – en continu [202,203]. Le calendrier est étudié chez un petit nombre de patients hospitalisés et qui ont reçu prophylaxie intensive. De plus, la poursuite de l'inhibition de la BTK en même temps que l'initiation et l'augmentation du vénétoclax avec l'arrêt de l'inhibiteur de la BTK jusqu'à la dose quotidienne de vénétoclax 400 mg peut être envisagée. Ces agents peuvent être administrés ensemble en toute sécurité.

### **Toxicité du vénétoclax**

- Il faut envisager l'utilisation de facteurs de croissance des neutrophiles pour la neutropénie conformément aux directives standards. Une réduction de la dose peut être nécessaire en cas de neutropénie persistante et d'atteinte médullaire limitée associée à la LLC.
- Une fonction rénale réduite (ClCr < 80 mL / min) augmente le risque de SLT. Il faut Effectuer des évaluations de la charge tumorale, y compris la tomodensitométrie et la chimie du sang (potassium, acide urique, phosphore, calcium et créatinine) chez tous les patients et corriger les anomalies préexistantes avant le début du traitement par vénétoclax (Voir annexes NCCN, Guidelines pour la prophylaxie TLS et surveillance basée sur la charge tumorale [204,205]).
- Évitez l'utilisation concomitante d'inhibiteurs ou d'inducteurs puissants du CYP3A.

### **9.6.4 IPI-145 (Duvelisib)**

Il s'agit d'un inhibiteur de PI3K gamma et delta agissant sur les cellules tumorales et sur le microenvironnement

- La dose recommandée de Duvelisib est de 25 mg PO deux fois par jour, conformément aux recommandations de prescription [206].

- Lors de l'initiation du Duvelisib, une augmentation transitoire du nombre absolu de lymphocytes est attendue chez la plupart des patients, ce qui ne signifie pas une progression de la maladie. Cette apparition de lymphocytose isolée survient au cours des premières semaines de traitement par Duvelisib et peut persister pendant plusieurs semaines sous traitement.

### **Toxicité du Duvelisib**

- L'hépatotoxicité est surveillée par le dosage des ALT / AST, il est interrompu si les ALT / AST > 5 x LSN (limite supérieure de la normale) et une fois résolue, le traitement peut être repris à la même dose (25 mg deux fois par jour) pour la première apparition ou à une dose réduite (15 mg deux fois par jour) pour la survenue ultérieure. Le Duvelisib est arrêté si ALT / AST > 20 x LSN [207].
- Les diarrhées ou une colite : leur survenue nécessite un traitement de soutien avec des agents antidiarrhéiques. En cas de diarrhées sévère ou de colite, le Duvelisib est interrompu jusqu'à résolution, et repris à une dose réduite (15 mg deux fois par jour). La diarrhée et la colite sévères peuvent être gérées avec des stéroïdes à action entérique (p. Ex., Budésonide) ou des stéroïdes systémiques.
- La pneumopathie sans cause infectieuse suspectée, le traitement par le Duvelisib est arrêté. Si la pneumopathie est au grade 0 ou 1, le Duvelisib peut être repris à dose réduite (15 mg deux fois par jour). Il est arrêté si la pneumopathie non infectieuse récidive ou si le patient ne répond pas au traitement par stéroïdes ou en cas de pneumopathie sévère (grade 3) ou potentiellement mortelle.
- Les réactions cutanées sont à surveiller de près, en cas de leur survenue, il faut instaurer des soins de soutien avec des émoullients, des antihistaminiques (pour le prurit) ou des stéroïdes topiques [208]. En cas de réactions cutanées sévères, le Duvelisib est interrompu jusqu'à résolution et initié des soins de support avec des émoullients, des antihistaminiques (pour le prurit) ou des stéroïdes topiques et on reprend à une dose réduite (15 mg deux fois par jour). Si la réaction cutanée sévère ne s'améliore pas, s'aggrave ou réapparaît, il faut arrêter le Duvelisib.
- Le risque de lymphopénie (ThCD4+) nécessite une antibioprophylaxie, ainsi, l'administration de sulfaméthoxazole / triméthoprime ou équivalent est recommandée pendant le traitement jusqu'à ce que la taux de lymphocytes T soit > 200 cellules /  $\mu$ L.
- Le risque de réactivation du CMV nécessite à la prescription des antiviraux.
- L'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A est à éviter..
- Les patients prenant en concomitance des inhibiteurs puissants du CYP3A4 doivent être surveillés plus étroitement afin de détecter tout signe de toxicité du Duvelisib. la dose est réduite à 15mg deux fois par jour en cas de co-administration avec ces inhibiteurs.

### **9.6.5 Les anticorps ciblant de nouveaux antigènes comme le CD23 (lumiliximab) ou le CD37 (TRU-016)**

Cette molécule a une structure brevetée proche d'une IgG humanisée mais plus petite qu'un Ac (brevet SMIP™) est potentiellement efficace pour traiter les patients atteints de LLC [209].

### **9.6.6 AT-101**

Il s'agit d'un BH3 mimétique administrable per os qui agit sur Bcl2, Bcl-XL et Mcl1. Il permet de limiter les effets du microenvironnement sur la chimiorésistance. Des essais de phase I/II en association avec le rituximab ou le lénalidomide ont donné des résultats satisfaisants [210,211].

### **9.6.7 Lénalidomide**

Il s'agit d'un agent immunomodulateur, c'est une molécule proche du thalidomide, il a été utilisé dans les années 50 comme sédatif et anti-nauséeux avant que son action immunomodulatrice et son efficacité dans le myélome ne soient démontrées. Chez les patients atteints de LLC, le lénalidomide a permis d'obtenir 30-50% de réponse complètes en monothérapie. Le taux de réponse est amélioré lorsqu'il est associé au rituximab, même chez les patients réfractaires porteurs d'une del 17p [212,213]. Cependant la triple association lénalidomide + rituximab + fludarabine présente une trop forte toxicité [214]. L'utilisation du lénalidomide chez les patients chez les patients présentant une LLC peut déclencher le phénomène de « flambée ganglionnaire », il s'agit d'une sensation d'échauffement intense des ganglions [215,216].

### **9.6.8 CAR-T cells anti-CD19 (Chimeric Antigen Receptor T cells)**

Il s'agit d'une innovation remarquable de l'immunothérapie et de la thérapie génique. Il est actuellement possible de modifier génétiquement in vitro les lymphocytes T du patient pour induire l'expression d'un récepteur chimérique de l'antigène (« chimérique antigen receptor » ou CAR) composé d'un domaine extracellulaire de type Ig capable de reconnaître le CD19, d'un domaine transmembranaire généralement issu du CD8 et d'une combinaison de domaines intracellulaires activateurs [217,218]. Cette nouvelle approche, ou thérapie « immunogénique », a été testée avec succès dans des essais cliniques de phase I/II concernant des patients atteints de LLC [219,220].

### **9.6.9 Autres molécules**

- Les inhibiteurs des kinases dépendantes des cyclines (CdK) comme le flavopiridol, des inhibiteurs d'HDAC comme l'acide valproïque, sont également explorés [221].
- Les inhibiteurs de  $\gamma$ -sécrétase pourraient être particulièrement efficaces chez les patients porteurs de mutation activatrice de NOTCH1 [222].
- La voie de stimulation du clone par les cytokines BAFF/APRIL peut être inhibée par un ligand inhibiteur du récepteur TACI (atacept) [223] et le récepteur du CXCL12 (SDF-1), le CXCR4, peut être inhibé par le plerixafor [224].
- Des tests in vitro suggèrent un intérêt pour la geldanamycine, il s'agit d'un inhibiteur de Hsp90 chez les patients porteurs d'anomalies de p53 [225].

PARTIE  
PRATIQUE

PATIENTS  
ET  
METHODE



# 1. PATIENTS ET METHODES

## 1.1 Patients

Il s'agit d'une étude prospective unicentrique. De décembre 2014 à décembre 2018 où nous avons colligé 103 patients au service d'hématologie du CHU de Sétif, dont 32 patients (42%) sont au stade A parmi lesquels 27 patients sont maintenus en abstention thérapeutique (exclus de l'étude) et 05 patients présentent des signes d'évolutivité sont mis sous traitement, 41 patients (54%) sont au stade B, et 30 patients (39%) sont au stade C

### 1.1.1 Critères d'inclusion

- Patients âgés de 38-73 ans ;
- Patients présentant une LLC avec un score de Matutes  $\geq 4$
- LLC stades A et B avec présence d'au moins 1 critère d'évolutivité.
- LLC stade C.

### 1.1.2 Critères d'exclusion

- Patients qui présentent une LLC stade A sans signes d'évolutivité.
- Patients fragile âgé de plus de 75 ans avec beaucoup de comorbidités : insuffisance rénale, hépatique et cardiaque.
- Patients présentant une anémie hémolytique.
- Patients qui présentent une sérologie HIV positive, une hépatite B active ou hépatite C

## 1.2 Méthodes

Les patients sont pris en charge dès leur admission. Un dossier et une fiche médicale d'identification sont instaurés, comportant les renseignements de l'état civil (âge, sexe et adresse).

### 1.2.1 Etapes diagnostics

#### 1.2.1.1 L'examen clinique : Il comprend :

- **Un interrogatoire** minutieux à la recherche :

D'antécédents familiaux d'hémopathies malignes notamment les syndromes lymphoprolifératifs et particulièrement la LLC évoquant une éventuelle forme familiale.

De comorbidités, d'une maladie dysimmunitaire, d'infections récidivantes ou d'un cancer associé. La profession est notée en vue de rechercher une exposition à un toxique.

La date d'apparition de l'adénopathie ou du premier symptôme ainsi que les circonstances de découverte sont précisées. Des hémogrammes antérieurs sont demandés au patient afin de se renseigner sur l'évolutivité de la maladie. Nous relevons les signes généraux sur les six derniers mois afin de détecter les formes actives de la maladie, ces derniers sont représentés par une perte de poids  $\geq 10\%$  dans les 6 derniers mois, une fatigue, une fièvre  $> 38^{\circ}\text{C}$  persistante pendant au moins 15 jours sans autre signe d'infection et des sueurs nocturnes pendant plus d'un mois.

### **- Un examen physique**

L'examen clinique précise la présence, le nombre, la taille des adénopathies superficielles (cervicales, axillaires, inguinales, épitrochléennes et poplités) et leurs caractères (ferme, mobile, indolore et symétrie).

La palpation de la rate avec mesure du débord splénique, de la flèche hépatique et la recherche d'autres éventuelles localisations.

La recherche d'un foyer infectieux surtout ORL, pulmonaire et urinaire. Une évaluation des comorbidités est établie. Les outils utilisés pour cette évaluation comprennent le statut de performance du Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), le statut de performance (PS), l'échelle CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) et la clairance de la créatinine (voir annexes pour ECOG et CIRS) [226, 227].

### **1.2.1.2 Les examens biologiques**

- **L'hémogramme** à la recherche d'une hyperleucocytose avec hyperlymphocytose  $\geq 5 \times 10^9/l$  persistante pendant au moins 3 mois.

- Réaliser et analyser le frottis sanguin coloré au May -Grünwald- Giemsa (MGG) puis observé au microscope optique en vue d'une analyse cytologique. Les critères cytologiques et l'aspect morphologique des lymphocytes permettent de poser le diagnostic de LLC et de classer l'affection selon la classification FAB.

Nous distinguons :

- Le petit lymphocyte mature mesure de  $7-8\mu\text{m}$  de diamètre, contient un noyau rond à chromatine dense, mottée sans nucléole visible. Le cytoplasme est homogène peu étendu faiblement basophile et dépourvu de granulations. Le rapport nucléo-cytoplasmique est élevé.

- Le grand lymphocyte mature, le diamètre est de  $12-15\mu\text{m}$ , la chromatine est dense, le nucléole absent ou à peine visible et le rapport nucléo-cytoplasmique est bas.

- Le prolymphocyte présente une taille  $\geq 15$   $\mu\text{m}$  de diamètre, contenant un noyau à chromatine relativement bien condensée laissant entrevoir un nucléole proéminent en position para-centrale et un cytoplasme modérément basophile.

Ainsi, on identifie la forme typique et deux formes variantes :

- La forme typique est caractérisée par un monomorphisme cellulaire avec prédominance de petits lymphocytes matures. Des cellules lymphoïdes de grande taille, des cellules clivées (atypies cellulaires  $< 15\%$ ) ou des prolymphocytes (moins de  $10\%$ ) peuvent être observées.

- La variante atypique appelée aussi forme mixte (mixed-type CLL) présente des atypies cellulaires (moins de  $15\%$ ) caractérisées par la présence de petits et de grands lymphocytes et de prolymphocytes dont le pourcentage reste inférieur à  $10\%$ . La principale anomalie morphologique rencontrée est la présence d'un noyau grossièrement clivé. Des cellules lymphoplasmocytaires, quelques cellules binucléées sont également observées.

- La forme variante LLC/LPL se définit par la présence d'un mélange de petits lymphocytes matures et de prolymphocytes plus de  $10\%$  mais moins de  $55\%$  de l'ensemble des cellules lymphoïdes.

- Les ombres de Gümprecht sont appréciées en comptabilisant le nombre de ces cellules rencontrées lors du décompte de 100 cellules lymphoïdes.

- Nous réalisons un taux de réticulocytes pour préciser le caractère régénératif ou non de l'anémie.

### **- La cytométrie en flux (CMF)**

L'immunophénotypage est indispensable pour affirmer le diagnostic de la LLC. Il permet d'établir le score de Matutes en fonction de la mise en évidence ou non des différents marqueurs membranaires (présence de faible taux d'IgS, expression du CD5, CD23, très faible expression du CD79b et absence d'expression du FMC7). Le CD38 a un intérêt pronostique.

Une fiche de renseignements est établie comportant le nom, le prénom, l'âge, les antécédents, le début de la symptomatologie, l'examen clinique, l'hémogramme complet avec étude cytologique du frottis sanguin. Un prélèvement de 5 cc de sang total est réalisé sur tube EDTA puis acheminé rapidement à l'unité d'exploration fonctionnelle de notre service pour une analyse en CMF par le Pr Hamouda. Le diagnostic de la LLC est retenu, si le score de Matutes est  $\geq 4$ .

- **La biopsie médullaire** est réalisée au diagnostic avec apposition cellulaire sur lames. Le prélèvement est adressé au laboratoire d'analyse pour une étude anatomo-pathologique à la recherche du type d'infiltration nodulaire, diffuse ou interstitielle. Elle est également pratiquée 2

à 3 mois après la fin du dernier cycle des protocoles RFC/RB que nous envisageons étudier dans le cadre d'évaluation de la réponse thérapeutique selon les critères du NCI/IWCLL.

#### **- Le bilan biochimique comporte :**

La glycémie, le taux d'urée et de la créatinémie sanguine avec mesure de la clairance de la créatinine selon la méthode de Cockcroft, l'acide urique, la calcémie, la phosphorémie, l'ionogramme sanguin, les transaminases (ASAT et ALAT) ainsi que les sérologies virales (HIV -Hépatite B-Hépatite C). Le dosage de l'enzyme lactico-déshydrogénase (LDH), de la  $\beta$ 2microglobuline, du bilan d'hémolyse comprenant le test de coombs direct (TCD) et indirect, le taux de bilirubine totale, directe et indirecte ainsi qu'une électrophorèse des protéines sériques avec tracé à la recherche d'une hypogammaglobulinémie sont systématiquement réalisés.

Le groupage et l'avis de cardiologie avec mesure de la fraction d'éjection dans le cadre du bilan pré-thérapeutique sont pratiqués.

#### **1.2.1.3 Le bilan radiologique Comprend :**

- Une radiographie du thorax et un scanner thoracique en cas d'indication.
- Une échographie abdomino-pelvienne et/ ou un scanner abdomino-pelvien (facultatif).

#### **1.2.1.4 Les classifications**

Au terme de ces examens, les patients sont classés :

- Selon la classification de Binet, et de Rai.
- Selon le CIRS et la clairance de la créatine en fit ou unfit et selon la présence ou non de signes d'évolutivité de la LLC comme décrits par IWCLL.

#### **1.2.2 Traitement :**

Les patients sont généralement considérés comme inaptes (unfit) à l'immuno-chimiothérapie pour des schémas thérapeutiques intenses tels que la Fludarabine, le Cyclophosphamide et le Rituximab (FCR) ou le Rituximab et la Bendamustine (RB) s'ils présentent un ou plusieurs des signes suivants : ECOG (PS)  $\geq 2$ , CIRS  $> 6$ , insuffisance hépatique significative (Child-Pugh classe B ou C) et clairance de la créatinine (CrCl)  $< 70$  ml/mn

Le traitement est réalisé en hospitalisation pour la 1<sup>ère</sup> cure et en hôpital de jour pour les autres cycles.

Les patients < 65 ans et fits sont traités par le protocole RFC à raison de 6 cycles tous les 28 jours.

Les patients  $\geq 65$  ans et fits sont traités par le protocole RB à raison de 6 cycles tous les 28 jours. Le protocole RFC comporte l'association du Rituximab, Fludarabine et cyclophosphamide. L'administration du Rituximab se fait par voie veineuse uniquement et par perfusion lente. La fludarabine et le cyclophosphamide sont prescrits en injectables ou en per-os en fonction de leur disponibilité et les conditions du malade (l'éloignement). La forme d'administration IV ou per-os n'influence pas sur les résultats thérapeutiques ni sur les effets toxiques selon l'étude de bioéquivalence entre la forme I.V et la forme orale [228].

### **1.2.2.1 Présentation et mode d'administration de l'immuno-chimiothérapie**

#### **Rituximab (Mabthera) :**

Anticorps humanisé, anti CD20, deux dosages sont disponibles 100 mg / ml et 500 mg / ml, il se conserve à 4°C. Après dilution, il se conserve 24 entre 2-8°C et 12 heures à température ambiante.

#### **Fludarabine :**

Se présente sous forme de comprimés pelliculés non sécables, rose saumon, dosés à 10 mg dans une boîte de 20 comprimés.

La forme injectable : Flacon de 50 mg en poudre lyophilisée à reconstituer avec 2 ml d'eau pour préparation injectable, on obtient ainsi une concentration de 25 mg /ml, cette solution est diluée dans un flacon de 50 ml de SSI.

La solution de reconstitution doit être utilisée dans les 8 heures.

La Fludarabine comprimé peut être prise à jeun ou au cours d'un repas (ne jamais écraser ni couper les comprimés de Fludarabine ou d'Endoxan).

#### **Endoxan :**

Se présente sous forme de comprimés enrobés dosés à 50 mg. Boîte de 50 comprimés.

La forme injectable : Flacons de 100, 500, ou 1000 mg respectivement 5 ml, 25 ml ou 50 ml

La solution obtenue est de 20 mg /ml et doit être claire et incolore, elle se conserve 9 jours à 4°C et 21 jours si la concentration entre 0,1 et 10 mg /ml. La perfusion sera d'une 1 heure si la dose < 1g (250ml) et de 2 heures si la dose >1 g (500 mg).

## **Bendamustine :**

La Bendamustine est une molécule qui a été synthétisée en Allemagne durant les années soixante à la recherche d'une option moins toxique que les agents alkylants de l'époque qui coûtaient très chers. Sa structure comprend un anneau benzimidazole-purine ; cet anneau confère à la Bendamustine les propriétés cytotoxiques des agents alkylants et des analogues de la purine.

La forme injectable comprend deux dosages de 25 mg et de 100 mg.

Après reconstitution et dilution, la stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 3,5 heures à 25°C et pendant 36 heures à une température comprise entre 2 et 8°C.

### **1.2.2.2 Administration et prémédication :**

- Une hyperhydratation est assurée pour chaque patient avant de procéder à l'administration de la chimiothérapie à raison de 03 litres /24 heures dont 2 litres de SGI et 1 litre de SBI pour la première cure puis 1 litre d'eau minérale gazeuse par jour pendant 04 jours pour les cures suivantes.

- Un antiémétique tel que le Zophren est administré intraveineux ou per-os avant les antimétoproliférateurs.

- La prévention aux infections est systématique pendant toute la durée des cures et 06 mois après la fin de la chimiothérapie : Bactrim forte : 960mg soit 1cp/3 jours pendant 21 jours (prophylaxie anti-pneumocystiscarini), Zoviraxcp : 200 mg soit 02 cp/j pendant 10 jours / mois (prophylaxie herpétique et zostérienne...).

- Un hypo-uricémiant afin de prévenir un syndrome de lyse tumorale : Allopurinol (Zyloric) cp : 100 mg et 300 mg : 300 à 600 mg.

### **•Prémédication avant Mabthéra :**

- Une prémédication composée d'un antipyrétique (paracétamol) et d'un antihistaminique (diphénhydramine ou équivalent) associé à des glucocorticoïdes (solumédrol) doit être administrée 30 à 60 minutes avant le début de la perfusion de MabThera.

- Un traitement prophylactique par une hydratation appropriée et une administration d'uricostatiques 48 heures avant le début du traitement pour réduire le risque de syndrome de lyse tumorale, lorsque le nombre de lymphocytes est  $\geq 25$  G /L, il est recommandé d'administrer 100 mg de prédnisolone (solumédrol) par voie intraveineuse peu avant la perfusion de MabThera pour diminuer le taux et la sévérité des réactions aiguës liées à la perfusion et/ou le syndrome de relargage de cytokines [157].

- La vitesse de la 1<sup>ère</sup> perfusion est de 50mg/h pendant 30minutes puis on augmente le débit de 50mg/heure toutes les 30mn jusqu'à un maximum de 400mg/heure. Les perfusions suivantes peuvent être administrées à une dose initiale de 100mg/heure et augmentées de 100mg/h toutes les 30 mn jusqu'à la vitesse maximale de 400 mg/h [158].

Tout traitement antihypertenseur est arrêté 12 heures avant la perfusion du Rituximab en raison d'une éventuelle hypotension pendant la perfusion.

La Fludarabine, l'Endoxan ou la Bendamustine sont administrés après la fin de la perfusion du Rituximab.

### **1.2.3 Modalités de surveillance du traitement**

Une surveillance clinique rigoureuse est impérative surtout pour la première cure à l'administration du Rituximab (évaluer la fréquence cardiaque, pulmonaire, tension artérielle, et température) toutes les 15 minutes, la première heure puis chaque heure jusqu'à la fin de la perfusion. Des médicaments tels que, l'adrénaline, les antihistaminiques et les corticoïdes doivent être à proximité pour un usage immédiat en cas de réaction allergique liée à la perfusion du Rituximab (RLP). En cas de réactions modérées, la vitesse de la perfusion est réduite, celle-ci peut être ré-augmentée en cas de disparition ou d'amélioration des symptômes. En cas de réactions graves (frissons, oppression thoracique, dyspnée...), la perfusion est arrêtée et un traitement symptomatique est instauré rapidement. S'il y a disparition complète de tous les signes, la perfusion peut être reprise à un débit réduit de 50% du débit initial et éventuellement reprendre la surveillance. Si une réaction grave réapparaît, le Rituximab est arrêté définitivement.

Avant chaque cure, un hémogramme, un bilan rénal, hépatique et un test de coombs sont réalisés afin de vérifier que le taux de PN est toujours  $> 1500 / \text{mm}^3$  ainsi que l'absence de signes d'hémolyse, d'infection, le cas échéant la cure sera retardée.

#### **1.2.3.1 Surveillance des toxicités du RFC et RB :**

Nous pratiquons :

- Un examen clinique à la recherche de complications infectieuses ou effets secondaires des traitements tous les quinze jours (2 fois/mois).
- Un bilan rénal avec estimation de la clairance à la créatinine, un bilan hépatique, un taux de LDH et un test de coombs avant chaque cure.
- Un bilan métabolique quotidien, à savoir un bilan rénal, le taux d'acide urique, un ionogramme sanguin, une calcémie et une phosphorémie à la recherche d'un syndrome de lyse tumorale.

- La surveillance de la toxicité hématologique à savoir une neutropénie, une lymphopénie, une anémie et une thrombopénie ainsi que la durée d'aplasie.
- Ainsi un hémogramme est réalisé à J7 et J14 en post cure pour la première cure puis un contrôle clinique et biologique au dixième jour de chaque cycle. Les toxicités sont classées en grades 0 à 4 selon la cotation du Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) en précisant la durée entre la survenue de l'événement et le retour à l'état basal.
- En cas de neutropénie grade 3 (PN : 500 et 900 éléments / mm<sup>3</sup>), la surveillance est rigoureuse.
- En cas de neutropénie grade 4 (PN < 500 /mm<sup>3</sup>) : le patient est mis sous G-CSF pendant en moyenne 05 jours à raison d'une injection sous cutanée par jour.
- Une réduction de doses de la Fludarabine et du Cyclophosphamide est effectuée par palier de 25%. Si le patient présente toujours une neutropénie grade 4 en post cure à cette dose (moins de 25% de la dose totale), nous appliquons le palier 2 qui consiste à réduire de 50% les doses de chimiothérapie.
- Une réduction de la Bendamustine à 50 mg / m<sup>2</sup> est faite en cas de toxicité  $\geq$  grade 3. Si la toxicité  $\geq$  3 est réapparue, on réduit la dose à 25 mg / m<sup>2</sup> pour les prochaines cures. Si la cytopénie grade 4 persiste malgré la réduction de dose, le traitement est arrêté.
- La dose du Rituximab n'est jamais réduite.
- En cas d'insuffisance rénale, les adaptations de doses sont proposées en fonction de la clairance à la créatinine et à chaque cycle de traitement : si la clairance de la créatinine est entre 30-70 ml/min, on diminue la dose de Fludarabine de 25-50 % et de cyclophosphamide de 20-50%, et si la clairance à la créatinine est inférieure à 30 ml/min, le traitement sera arrêté.
- Un contrôle clinique à la recherche d'infections ou d'effets secondaires du traitement est réalisé 2 fois/mois.

### **1.2.3.2 Critères d'arrêt des protocoles RFC et RB :**

- Une cytopénie profonde grade 4 prolongée plus de 02 mois.
- Une infection grave, particulièrement pulmonaire.
- Une maladie stable ou en progression après 03 cures.
- Une survenue d'une complication auto-immune (AHAI) sous RFC.

### **1.2.4 Evaluation du traitement**

Sont inclus dans l'évaluation tous les patients ayant reçu au moins 4 cures de RFC ou RB.

La réponse au traitement est évaluée après 3 cycles et à la fin du traitement, sur les résultats de l'examen physique, de l'hémogramme, du bilan radiologique et de la biopsie ostéo-médullaire



qui est réalisée 2 à 3 mois après la fin du dernier cycle du traitement avec étude immunohistochimique.

Les réponses sont classées selon les critères IWCLL actualisés en 2018 :

- **La rémission complète (RC)** est définie par l'absence de symptômes B, d'adénopathies supérieures à 1,5 cm, d'une hépatomégalie ou d'une splénomégalie. Le taux de lymphocytes périphériques est inférieur à 4G/L, le taux d'hémoglobine supérieur à 11 g/dl, celui de plaquettes est supérieur à 100 G/L, des neutrophiles supérieurs à 1500/mm<sup>3</sup> et la disparition de toute infiltration médullaire sur la biopsie avec une moelle osseuse normo-cellulaire (lymphocytes ≤ 30%).

- **La rémission complète avec récupération incomplète de la moelle osseuse (RCi)** : Tous les critères de la RC, à l'exception d'une neutropénie persistante, d'une anémie ou d'une thrombopénie probablement liée à la toxicité du médicament. Ces patients doivent subir un myélogramme ou biopsieostéo-médullaire avec absence de signes d'infiltration lymphocytaire.

- **La réponse partielle nodulaire (RPn)** : est défini par les mêmes critères que la RC mais avec persistance de nodules séquellaires de la LLC sur la biopsie médullaire.

- **La rémission partielle (RP)** correspond à une diminution d'au moins 50% du syndrome tumoral initial (ganglions, foie, rate), de la lymphocytose sanguine et l'obtention d'au moins un critère de bonne reconstitution : une augmentation du taux de plaquettes supérieur à 100G/L, un taux d'hémoglobine supérieur à 11g/dl , un taux de PNN > 1500mm<sup>3</sup> ou au moins une augmentation de plus de 50% des taux initiaux (pré-thérapeutiques) de l'hémoglobine ,plaquettes et PNN avec une disparition totale des signes fonctionnels présents au diagnostic.

- **La progression** regroupe une augmentation supérieure ou égale à 50 % du syndrome tumoral initial (adénopathie, hépatomégalie, splénomégalie) ou du taux de lymphocytes et une décroissance d'au moins 50% par rapport au taux initial des plaquettes et de l'hémoglobine.

- **L'échec** se définit par une réponse thérapeutique inférieure à 50% ou une progression de la maladie au cours du traitement (augmentation > 50% des sites tumoraux périphériques et profonds initialement présents, augmentation de plus de 50% de la lymphocytose sanguine) ; ou une rechute précoce dans les 6 mois qui suivent l'arrêt du traitement.

- **Une maladie stable** est caractérisée par un échec mais sans critère de la maladie progressive.

### **1.2.5 Evaluation des effets indésirables du traitement**

Tous les effets secondaires hématologiques ou extra-hématologiques rapportés par le patient ou constatés par le médecin sont collectés et classés en grade de toxicité selon Common Terminology Criteria for Adverse vents (CTCAE) version 5.0 [229, 230] (annex 2)

### **1.2.6 Surveillance post-thérapeutique**

Elle consiste à évaluer le risque de rechutes et des effets secondaires liés au traitement. Un examen clinique, et un hémogramme sont réalisés tous les 3 mois les 2 premières années après le traitement, puis tous les 6 mois pendant 3 ans, puis chaque année. S'il y a une hypogammaglobulinémie initiale, des transfusions de gammaglobuline à raison de 0,4gr /Kg /mois sont prescrites chaque mois et pendant 4 mois. L'antibioprophylaxie est maintenue pendant 6 mois après la dernière cure d'immuno-chimiothérapie et en cas d'infection, elle est adaptée selon le germe responsable.

Une tomodensitométrie thoracique et/ou abdomino-pelvienne est pratiquée en cas de signes d'appels.

### **1.2.7 Paramètres d'évaluation**

- Les critères d'évaluation principaux sont représentés par :
- La survie sans événement (SSE) évaluée de la date de l'entrée à l'étude à la date de l'apparition de l'événement, qui est défini comme la progression, l'échec, la rechute, ou le décès quelque soit sa cause.
- La survie sans progression (SSP) est évaluée de la même manière que la SSE, sauf que les décès qui ne sont pas en relation avec la maladie ou son traitement sont censurés et ne sont pas comptés comme un échec du traitement.
- La survie globale (SG) est calculée à partir de la date de l'entrée à l'étude à la date du décès quelque soit la cause du décès.
- Les critères d'évaluation secondaires sont représentés par la rémission complète (RC), la rémission partielle (RP), l'échec, la progression et la maladie stable, définies précédemment, ainsi que les effets toxiques du traitement.

### **1.2.8 Analyses statistiques**

Les données sont répertoriées sur logiciel Excel puis analysées sur logiciel SPSS version 21.

La comparaison des pourcentages est effectuée par le test du  $\text{Khi}^2$ .

Les courbes de survie ont été réalisées selon la méthode de Kaplan Meier et les différences entre les groupes pronostiques sont comparées en utilisant le test de Log- Rank.

Les différences entre les groupes ont été considérées comme significatives pour des valeurs p inférieures à 0,05.

# RESULTATS

## 2. RESULTATS

### 2.1 Patients

De décembre 2014 à décembre 2018 nous avons colligé 103 patients au service d'hématologie du CHU de Sétif, dont 32 patients (42%) sont au stade A parmi lesquels 27 patients maintenu en abstention thérapeutique (exclus de l'étude) et 05 patients ayants présentés des signes d'évolutivités mis sous traitement, 41 patients (54%) sont au stade B, et 30 patients (39%) sont au stade C

#### 2.1.1 Répartition selon l'origine

44 (58%) patients sont originaires de Sétif, 18 patients (24%) sont originaires de Bordj BouArreridj ,11 patients (14%) sont de M'sila, 2 patients (3%) sont de Béjaia et 1 patient (1%) est de Mila. (Fig.11)

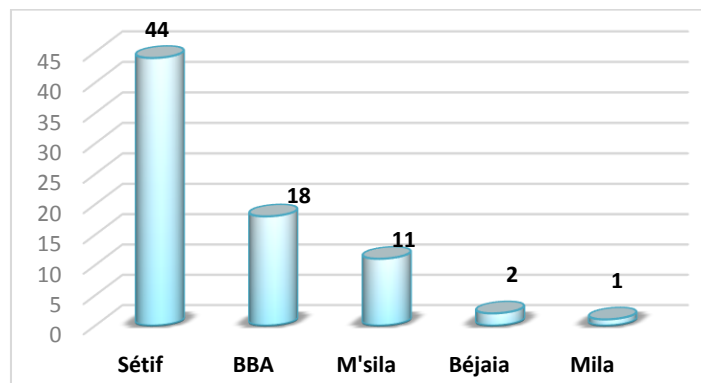


Figure 11 : Répartition selon l'origine

#### 2.1.2 Répartition selon la date de recrutement

12 patients (16%) sont recrutés en 2015, 22 patients (29%) en 2016, 24 patients (31%) en 2017 et 18 patients (24%) en 2018, avec une moyenne de recrutement de 19 patients/année. (Fig.12)

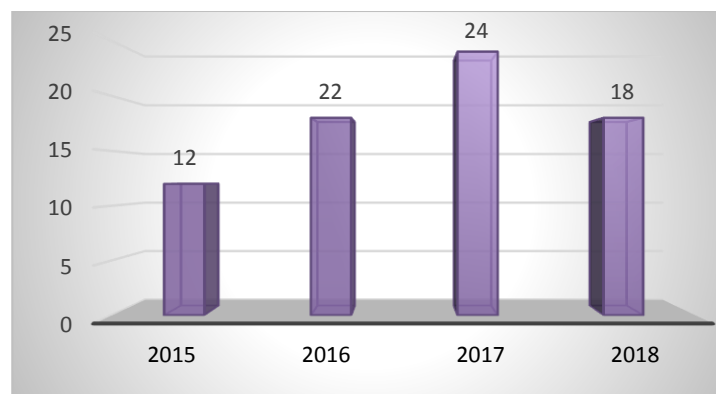


Figure 12 : Répartition selon la date de recrutement

### 2.1.3 Répartition selon l'âge

L'âge moyen est de 61 ans  $\pm$  8,44, l'âge médian est de 64 ans avec des extrêmes de 39 ans à 73 ans. On note un plus grand effectif entre 60 et 69 ans (54%), (21%) entre 50-59 ans et (13%) sont âgés de moins de 50 ans (Fig.13)

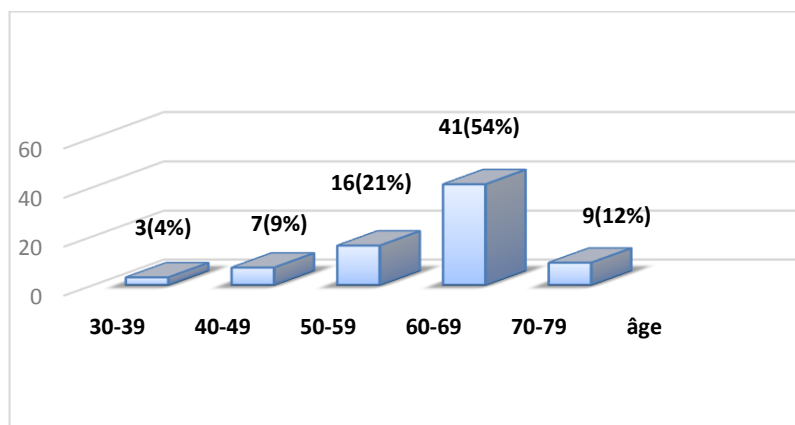


Figure 13 : Répartition selon les tranches d'âge

### 2.1.4 Répartition selon le sexe

La répartition selon le sexe retrouve trois fois plus d'hommes (58 patients : 76%) que de femmes (18 patients : 24%). Le sexe ratio Homme/femme est de 3,25 (Fig.14)

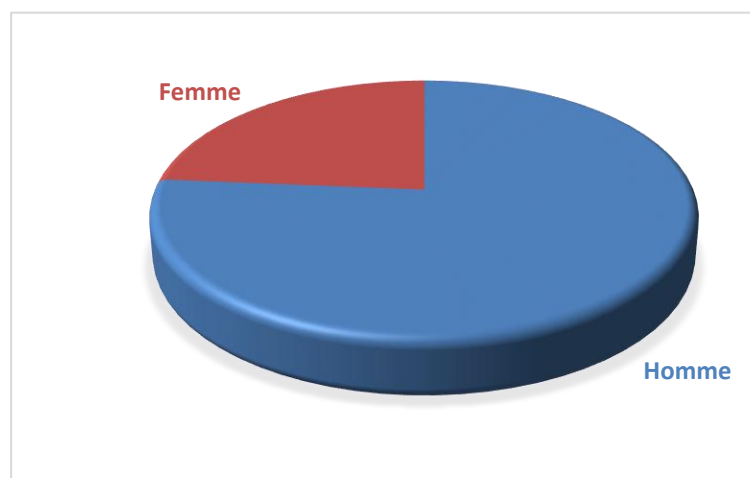


Figure 14 : Répartition selon le sexe

### 2.1.5 Répartition selon les antécédents pathologiques

Plus de la moitié des patients n'ont pas de comorbidités : 45 patients (59%)

**Tableau VII : Répartition selon les antécédents**

<b>ATCD</b>	<b>Nombre</b>	<b>Pourcentage</b>
Aucun	45	59%
HTA	17	22,4%
Diabète	12	15,8%
Hypothyroïdie	4	5,3%
Cardiopathie	2	2,6%
<b>Total</b>	<b>76</b>	<b>100 %</b>

Deux patients avaient un parent de premier degré atteint d'hémopathie lymphoïde chronique.

### **2.1.6 Répartition selon la profession**

La profession d'ouvrier est la plus fréquente chez ce groupe de patients (Tab VIII).

**Tableau VIII : Répartition selon la profession**

<b>Profession</b>	<b>Nombre</b>	<b>Pourcentage</b>
Administration	6	8%
Agent de sécurité	6	8%
Agriculteur	5	6,6%
Chauffeur	5	6,6%
Commerçant	7	9,2%
Enseignant	2	2,6%
Ouvrier	28	36,8%
Sans profession	17	22,4%
<b>Total</b>	<b>76</b>	<b>100</b>

## **2.2 Caractéristiques cliniques des patients**

### 2.2.1 Délai diagnostique

Le délai moyen de diagnostic est de 7 mois  $\pm$  13,01. Le délai médian est de 5 mois (1- 84).

1 – 6 mois = 47 patients (62%)

7 – 11 mois = 13 patients (17%)

12 – 12 mois = 13 patients (17%)

Plus de 24 mois = 3 patients (4%)

### 2.2.2 Circonstances de découverte

Les circonstances de découverte sont marquées par des adénopathies superficielles chez 37 patients (49%), une hyperleucocytose à la suite d'un hémogramme pour 32 patients (42%), une splénomégalie chez 3 patients (4%), une anémie chez 3 patients (4%) et une thrombopénie chez 1 patient (1%) (fig. 5)

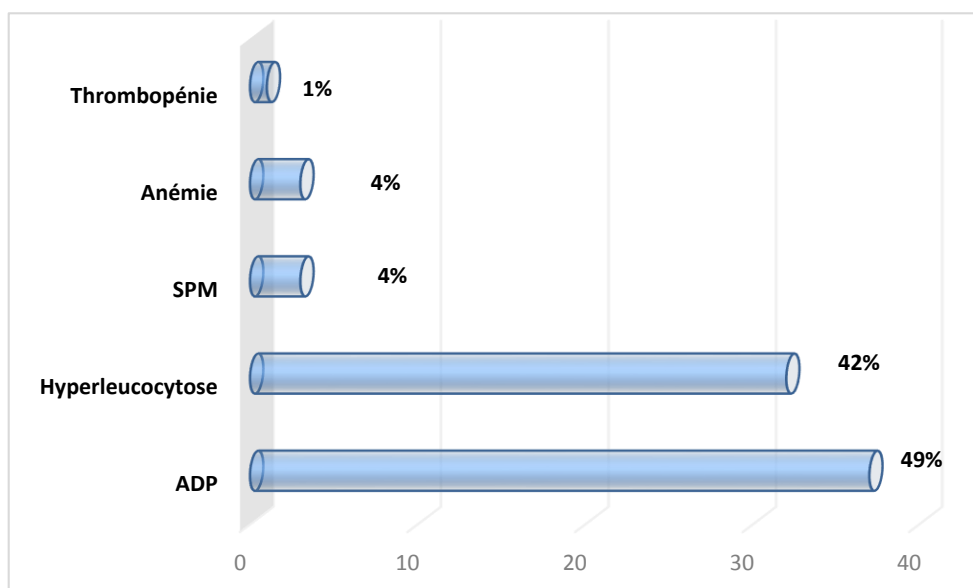


Figure 15 : Répartition selon les circonstances de découverte

### 2.2.3 Répartition des patients selon L'ECOG

La majorité des patients ont un bon état général au diagnostic, 57 patients (75%) ont un score ECOG 0-1, et 19 patients (25%) ont un score ECOG  $\geq$  2.

Tableau IX: Répartition des patients selon L'ECOG

---



<b>ECOG</b>	<b>Nombre patients</b>	<b>Pourcentage</b>
0	7	9%
1	50	66%
2	16	21%
3	3	4%
<b>Total</b>	<b>76</b>	<b>100 %</b>

### 2.2.4 Répartition des patients selon les signes généraux

43 patients (56,6%) n'ont pas de signes généraux et 33 patients (43,4%) ont présenté des symptômes B.

### 2.2.5 Répartition selon le nombre d'aire ganglionnaire

Plus de la moitié des patients ont trois aires ganglionnaires atteintes ou plus : 42 patients (55%).

**Tableau X : Répartition selon le nombre d'aire ganglionnaire**

<b>Nb aires ganglionnaires</b>	<b>Nb patients</b>	<b>pourcentage</b>
0	12	16 %
1-2	22	29 %
3-4	42	55 %
<b>Total</b>	<b>76</b>	<b>100 %</b>

### 2.2.6 Répartition selon la taille des adénopathies

8 patients (11%) ont des adénopathies Bulky  $\geq 7$ cm

**Tableau XI : Répartition selon la taille des adénopathies**

<b>Taille ADP cm</b>	<b>Nb patients</b>	<b>pourcentage</b>
0	10	13 %
1-6	58	76 %
7-9	5	7 %
$\geq 10$	3	4 %
<b>Total</b>	<b>76</b>	<b>100 %</b>

### 2.2.7 Répartition selon la splénomégalie

La splénomégalie est absente chez 24 patients (32%) et présente chez 52 patients (68%) parmi lesquels 26 patients (34%) ont un débord splénique (DS) entre 2-5 cm et 26 patients (34%) ont un DS  $\geq 6$ cm.

## **2.2.8 Répartition selon l'hépatomégalie et l'hypertrophie amygdalienne**

L'hépatomégalie est retrouvée chez 6 patients (8%) et l'hypertrophie amygdalienne est présente chez 2 patients (3%).

## **2.3 Caractéristiques biologiques des patients**

### **2.3.1 Répartition selon le taux d'hémoglobine**

Le taux moyen d'hémoglobine (Hb) est de 11 g/dl  $\pm$  2,48 et le taux médian d'Hbest de 11,6 g/dl (4,9 – 15,3).

Le taux Hb < 8 g/dl est retrouvé chez 8 patients (11%), il est entre 8- 9,9 g/dl chez 16 patients (21%) et l'Hb  $\geq 10$  g/dl chez 52 patients (68%).

### **2.3.2 Répartition selon le taux de plaquettes**

Le taux moyen de plaquettes est de 148 G/L  $\pm$  137. Le taux médian est de 137 G/L (38-378).

Une thrombopénie < 100 G/L est retrouvée chez 22 patients (29%)

### **2.3.3 Répartition selon l'hyperleucocytose (GB)**

Le taux moyen de GB est de 78,132 G/L  $\pm$ 43,94 et le taux médian est de 80,7G/L (12,7– 214).

GB entre 10000 - 49000 = 22 patients (29%)

GB entre 50000 – 99000 = 20 patients (26%)

GB  $\geq 100000/m^3$  = 34 patients (45%)

### **2.3.4 Répartition selon l'hyperlymphocytose**

Le taux moyen des lymphocytes est de 65,83 G/L  $\pm$ 40,19 et le taux médian est de 65,56 G/L (11,43-189,56). Une hyperlymphocytose  $\geq 100$  G/L est retrouvée chez 10 patients (13%)

L'analyse cytologique des lymphocytes sur frottis sanguins observée au microscope optique retrouve une LLC typique chez 64 patients (84 %), une LLC mixte 10 patients (13 %) et une

LLC/LPL chez 2 patients (3%) selon la classification FAB. 25% de patients (3 cas/12) ayant une LLC dans sa forme variante (LLC mixte ou LLC/LPL) sont au stade C versus 75% de patients avec une LLC typique.

Le pourcentage moyen des ombres de Gümprecht est de 23,88 % (4% - 41%), et Il est  $\geq 30\%$  chez 38 patients (50%). Le pourcentage médian des ombres Gümprechtest plus faible chez les patients avec un CD38 + [15% : (4 - 33%)] que chez les patients avec un CD38 - [32% (15 - 41%)]. Cependant la différence n'est significative ( $P < 0,164$ ).

### **2.3.5 Répartition selon le score de Matutes**

34 patients (45%) ont un score de Matutes à 4 dont 25 cas de LLC typiques ,7 cas de LLC mixtes et 2 cas LLC/LPL et 42 patients (55%) ont un score de Matutes à 5 dont 38 cas de LLC typiques et 4 cas LLC mixtes.

### **2.3.6 Répartition selon le CD 38**

Le CD38 est positif ( $\geq 30\%$ ) chez 25 patients (33%) et il est négatif chez 51 patients (67%)

### **2.3.7 Répartition selon le taux de la LDH**

Un taux de LDH  $\geq 350$  u/l est retrouvé chez 17 patients (22%)

### **2.3.8 Répartition selon le taux de la Béta 2 microglobuline**

Un taux de Béta 2 microglobuline  $\geq 3,5$  mg/l est constaté chez 21 patients (28%).

Le taux médian est de 5,08 mg/l (1,48 – 48 mg/l).

### **2.3.9 Répartition selon l'hypogammaglobulinémie**

L'électrophorèse des protéines objective une hypogammaglobulinémie  $< 6$ g/l chez 8 patients (10%) dont 3 cas sévère ( $< 4$  g/l). Un pic monoclonal est retrouvé dans 3 cas /76 patients (4%), il est à IgG lambda dans 2 cas, à IgM kappa dans 1 cas et un pic polyclonale dans 8 cas. Les taux moyens des protides totaux et d'albumine sont respectivement de 69,94 g/l (50 - 88) et de 40,73 g/l (26,40-53).

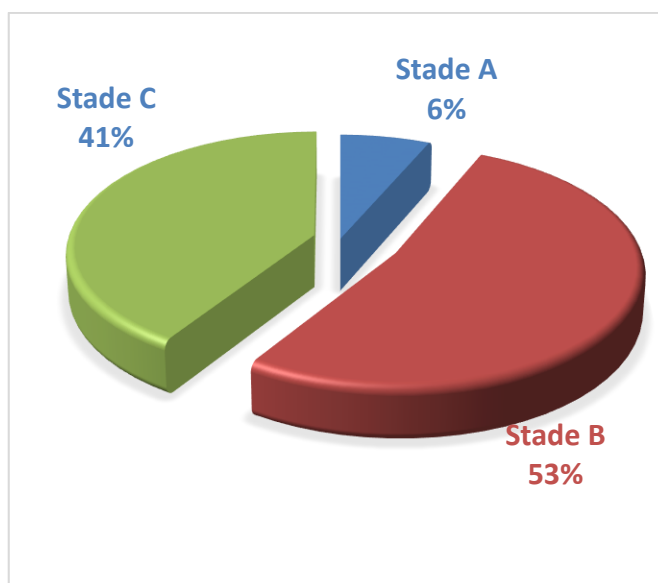
### **2.3.10 Répartition selon la PBO**

Une PBO est faite chez tous les patients, elle objective une atteinte médullaire diffuse chez 57 patients (75%), une atteinte nodulaire chez 6 patients (8%) et l'atteinte est interstitielle chez 13 patients (17%). L'immuno-histochimie retrouve un CD5+, un CD23+ et un CD20+. L'apposition médullaire montre à l'examen cytologique une infiltration lymphocytaire massive, la moyenne de l'infiltration est de 81,97 % (52 - 100). Les mégacaryocytes sont présents dans 53 cas (70%) mais non visualisés dans 23 cas (30 %), gênés par l'infiltration lymphocytaire massive. Les taux moyens des lignées granulocytaires et érythrocytaires sont respectivement de 40% et 10%. Aucun cas d'érythroblastopénie n'est noté.

## 2.4 Classifications

### 2.4.1 Répartition selon la classification de Binet

Selon la figure 4, 5 patients (6%) sont au stade A, 40 patients au stade B (53%) et 31 patients au stade C (41%).



**Figure 16 : Répartition selon la classification de Binet**

Le débord splénique  $\geq 6$  cm est retrouvé chez 14 patients (35 %) du stade B et chez 11 patients (35%) du stade C (la différence n'est significative  $p : 0,786$ ).

Les adénopathies périphériques  $\geq 7$  cm sont retrouvés chez 4 (12,9%) patients du stade C et chez 3 patients (7,5%) du stade B ( $p : 0,591$ ).

La répartition des stades de Binet (B et C) selon le sexe n'est pas différente : stade B (12 femmes (30%) et 28 hommes (70%)), et stade C : 6 femmes (19%) et 25 hommes (81%) ( $p : 0,252$ ).

La forme atypique de la LLC est plus fréquente dans le stade C : 26 % versus 16 % dans le stade B cependant la différence n'est pas significative (p : 0,54).

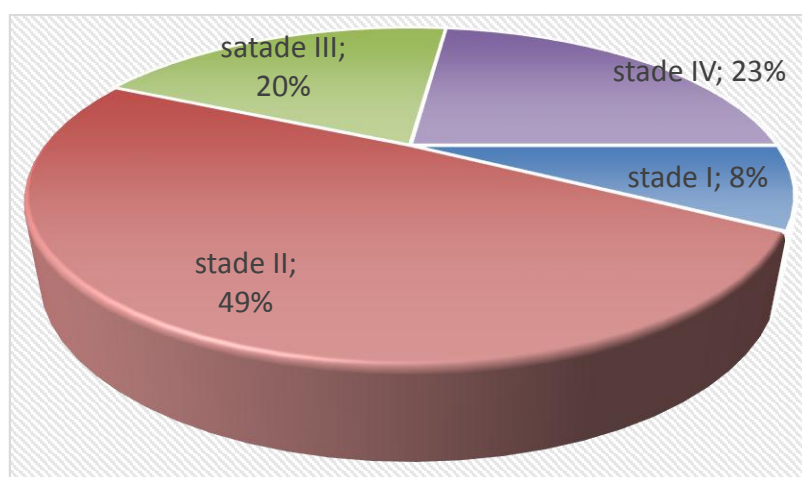
**Tableau XII : Relation selon les stades B et C / autres facteurs pronostiques**

Caractéristique	stade B (n=40)	stade C (n=31)	P
Ombre de Gumprecht $\geq 30\%$	24 (60%)	12 (38,70)	p : 0,184
$\beta 2$ microglobuline $\geq 3,5\text{mg/l}$	5 (12,5%)	15 (48,38%)	p : 0,003
LDH $\geq 350$ UI/l	1 (2, %)	15 (48,38%)	p : 0,000
CD 38 $\geq 30\%$	9 (22,5%)	15 (48,38%)	p : 0,050

Alors que pour les autres facteurs de mauvais pronostique répartis dans le tableau VI, les taux élevés de la  $\beta 2$ microglobuline, de la LDH et du CD 38 sont retrouvés plus dans les stades C que les stades B (respectivement p : 0,003, p : 0,000, et p : 0,050), et le taux des ombres de Gumprecht est plus important dans le stade B (60%) que dans le stade C (38,70) mais la différence n'est pas significative (p : 0,184)

#### 2.4.2 Répartition selon la classification de Rai

6 patients (8%) sont au Stade I, 37 patients (49%) au stade II, 15 patients (20%) au stade III, 18 patients (23%) au stade IV (fig. 7)



**Figure17 : Répartition selon la classification de Rai**

### 2.5 PRINCIPALES CARACTERISTIQUES CLINICO-BIOLOGIQUES

<b>Tableau XIII : Caractéristiques des 2 groupes RFC vs RB</b>		
	<b>RFC (n=46)</b>	<b>RB (n= 30)</b>
Age médian	<b>58ans</b> ± 8,46 (39 -70)	<b>66ans</b> ±2,45 (65-73)
	< 65 ans = 39 pts (85%)	≥65 ans et < 70 ans = 22 pts (73%)
	≥65 ans et < 70 ans = 7 pts (15%)	>70 ans = 8 pts (27%)
sexe	35H/11F=3,18	23H/7F=3,28
Délai médian dgc	5mois ± 16,33 (1-84)	5mois ± 2,91 (1-12)
PS	0-1 : 33 patients (72%)	0-1 : 24 patients (80%)
	2-3 : 13 patients (28%)	2-3 : 6 patients (20%)
Signes B	Présents chez 23 patients (50%)	Présents chez 10 patients (33%)
Nb aires gg	≥ 3 : 30 patients (65%)	≥ 3 : 12 patients (40%)
Taille ADP≥7cm	≥7cm : 5 patients (17%)	≥7cm : 3 patients (10%)
DS ≥6cm	15 patients (34%)	11 patients (37%)
Hb	<10 g/dl : 11 patients (24%)	<10 g/dl : 13 patients (43%)
plq	<100 G/L : 12 patients (26%)	<100 G/L : 10 patients (33%)
GB	Moyenne 72139,13 ±41281,20	Moyenne 87323,32 ±46969,32
	Médiane 60308,02(12700-176000)	Médiane 85350(16500-214000)
	10000 - 49000 =15 patients (33%)	10000 - 49000 = 6 patients (20%)
	50000 – 99000 =13 patients (28%)	50000 – 99000 =10 patients (33%)
	≥ 100000/m3 =18 patients (39%)	≥ 100000/m3 =14 patients (47%)
lymphocytose	Moyenne 60308,02 ±35285,48	Moyenne 74267,43± 46100
	Médiane 63876(11430-144320)	Médiane 74565(11907-189560)
OG	≥30% : 21 patients (46%)	≥30% : 17 patients (57%)
Binet	Stade A= 1 patients (2%)	Stade A= 4 patients (13%)
	<b>Stade B= 29 patients (63%)</b>	Stade B= 11 patients (37%)
	Stade C= 16 patients (35%)	<b>Stade C= 15 patients (50%)</b>
Rai	Stade I= 6 patients (13%)	Stade I= 0 patients (00%)
	Stade II= 24 patients (52%)	Stade II=13 patients (43%)
	Stade III= 5 patients (11%)	Stade III= 8 patients (27%)
	Stade IV= 11patients (24%)	Stade IV= 9 patients (30%)
CIRS	CIRS médian <b>1</b> ±1,31 (0-4)	CIRS médian <b>4</b> ±1,78 (0-6)
Clearance créat	93,18 ml/min ±19,30 (70 - 165)	77,45 ml/min ±17,45 (70,34 - 123)
CD38	Positif chez 14 patients (30%)	Positif chez 11 patients (37%)
LDH	≥ 350 u/l chez 9 patients (20%)	≥ 350 u/l chez 8 patients (27%)
B2microglobuline	≥ 3,5 mg/l chez 13 patients (28%)	≥ 3,5 mg/l chez 8 patients (27%)
Gammaglo<6g/l	5 patients (11%)	3 patients (10%)

Les taux des principaux caractéristiques clinico-biologiques des patients des deux groupes de traitements, à savoir, le sexe, le délai diagnostique, le PS, la clairance de la créatinine, le syndrome tumoral, l'anémie, la thrombopénie, la concentration sérique de la β2-microglobuline et de la LDH se rapprochent. Cependant, il y a un déséquilibre selon la moyenne d'âge (58ans vs 66 ans), le CIRS (1 vs 4) et le stade de Binet (Stade B : 63 vs stade C : 50%) pour respectivement le groupe RFC vs RB (Tab. VII).

## 2.6 ETUDE DE LA REPONSE AU TRAITEMENT

Le délai moyen entre le diagnostic et le traitement est de 4,75 mois (1 à 56 mois). 5 patients ont présenté une LLC au stade A ayant évolué vers un stade C dans deux cas et vers un stade B dans 3 cas dans un délai moyen de 25,2 mois (11 - 55 mois). Une patiente au stade B non évolutif avait progressé en stade B évolutif avec un dédoublement du taux de lymphocytes dans un délai de 7 mois. Le nombre moyen de cures reçues par patient est de 5,85 (1-6). La durée moyenne du traitement est de 5,23 mois (1 à 7 mois).

L'intervalle entre chaque cycle de chimiothérapie a été maintenu à 4 semaines chez seulement les 61 patients qui ont reçu les facteurs de stimulation granulocytaires (GCSF).

Après un traitement par les protocoles établis, un bilan de réévaluation clinique, biologique, radiologique ainsi qu'une biopsie médullaire sont pratiqués à 3 mois de la 6<sup>ème</sup> cure afin de statuer sur l'état de réponse thérapeutique de chaque malade.

65 patients (86%) ont reçu 6 cures et 11 patients (14%) ont reçu 5 cures en raison d'une neutropénie prolongée.

### 2.6.1 Réponse au traitement selon le sexe

**Tableau XIV : Réponse au traitement selon le sexe**

	RFC (n=46)		RB (n=30)		Tous les patients (n=76)	
	H	F	H	F	H	F
<b>RC</b>	14 (40%)	7 (63%)	8 (35%)	3 (43%)	22 (38%)	10 (55%)
<b>RP</b>	1	0	2	2	3	2
<b>RPn</b>	20	3	13	1	33	4
<b>Echec</b>	0	1	0	1	0	2
<b>P</b>	<b>p : 0,155</b>		<b>p : 0,102</b>		<b>p : 0,020</b>	

Le taux de RC pour les deux groupes thérapeutiques est meilleur chez les femmes (p: 0,020). Chez les patientes du groupe thérapeutique RFC, la RC obtenue chez les hommes est de 40% et chez les femmes, elle est de 63%, toutefois la différence n'est pas significative (p : 0,155).

Dans le groupe thérapeutique RB, la RC obtenue chez les femmes à 43% est meilleure que la RC à 35% obtenue chez les hommes, cependant la différence n'est pas significative (p : 0,102).

### 2.6.2 Réponses thérapeutiques selon les facteurs pronostiques dans le groupe

## RFC

**Tableau XV : Réponse thérapeutique selon l'hémogramme pour le groupe RFC**

	Hb		Plq		O. Gumprecht	
	≥ 10g/dl	< 10g/dl	≥ 100G/L	<100G/L	< 30%	≥ 30%
<b>RC</b>	19 (54%)	2 (17%)	19 (56%)	2 (17%)	8 (32%)	13 (62%)
<b>RP</b>	0	1	0	1	1	0
<b>RPn</b>	16	7	15	8	15	8
<b>Echec</b>	0	1	0	1	1	0
<b>P</b>	<b>p : 0,047</b>		<b>p : 0,013</b>		<b>p : 0,209</b>	

Pour le groupe thérapeutique RFC, la RC est meilleure pour les patients qui ont un taux d'Hb ≥ 10g/dl (p : 0,047) et un taux de plaquettes initial ≥100 G/L (p : 0,013) néanmoins, les résultats sont sans incidence sur la présence ou non des ombres de Gumprecht.

### 2.6.3 Réponses thérapeutiques selon les facteurs pronostiques dans le groupe RB

**Tableau XVI : Réponse thérapeutique selon l'hémogramme pour le groupe RB**

	Hb		Plq		O. Gumprecht	
	≥ 10g/dl	< 10g/dl	≥ 100G/L	<100G/L	< 30%	≥ 30%
<b>RC</b>	8 (43%)	3(30%)	9(45%)	2 (20%)	6 (46%)	5 (29%)
<b>RP</b>	2	2	3	1	2	2
<b>RPn</b>	10	4	8	6	5	9
<b>Echec</b>	0	1	0	1	0	1
<b>P</b>	<b>p : 0,071</b>		<b>p : 0,293</b>		<b>p : 0,781</b>	

Pour le groupe thérapeutique RB, les patients ayant un taux d'Hb ≥ 10g/dl, la RC est de 43%, et ceux dont le taux d'Hb < 10g/dl, la RC est de 30% sans que la différence ne soit significative (p : 0,071), de même que pour le taux de plaquettes et les ombres Gumprecht.

### 2.6.4 Réponse selon le syndrome tumoral



**Tableau XVII : Evaluation thérapeutique selon les masses Bulky  $\geq 7$ cm et aires ganglionnaires**

	RFC				RB			
	Masse Bulky < 7cm	Masse bull $\geq 7$ cm	Nb aires GG < 3	Nb aires GG $\geq 3$	Masse Bulky < 7cm	Masse Bulky $\geq 7$ cm	Nb aires GG < 3	Nb aires GG $\geq 3$
<b>RC</b>	20(49%)	1 (20%)	5(31%)	16(53%)	10(37)	1 (33%)	9 (50%)	2(17%)
<b>RP</b>	1	0	2	0	3	1	2	2
<b>RPn</b>	20	3	10	13	14	00	7	7
<b>E</b>	0	1	0	1	0	1	0	1
<b>p</b>	<b>0,050</b>		<b>0,089</b>		<b>0,003</b>		<b>0,243</b>	

Pour les deux groupes thérapeutiques, la RC est meilleure lorsque la masse ganglionnaire est < 7cm (Tab XI). Cependant la différence n'est pas significative selon le nombre d'aires ganglionnaires atteints.

### 2.6.5 Réponse selon le DS $\geq 6$ cm

**Tableau XVIII : Evaluation thérapeutique selon le DS  $\geq 6$  cm**

	RFC		RB	
	DS < 6 cm	DS $\geq 6$ cm	DS < 6 cm	DS $\geq 6$ cm
<b>RC</b>	13 (42%)	8 (53%)	6(32%)	5 (45%)
<b>RP</b>	1	0	4	0
<b>RPn</b>	16	7	8	6
<b>E</b>	1	0	1	0
<b>p</b>	<b>p : 0,684</b>		<b>p : 0,476</b>	

La taille de la rate n'a pas influencé sur le taux de RC pour les deux groupes thérapeutiques.

### 2.6.6 Réponse selon le CD38, le taux de LDH et de B2microglobuline

**Tableau XIX : Réponse thérapeutique selon les facteurs Pronostics dans le groupe RFC**

	CD38		LDH		B2 microglobuline	
	< 30%	$\geq 30\%$	< 350U/L	$\geq 350$ U/L	<3,50mg/l	$\geq 3,50$ mg/l
<b>RC</b>	19(59%)	2 (14%)	19(51%)	2(22%)	18(54%)	3(23%)
<b>RP</b>	0	1	0	1	0	1
<b>RPn</b>	13	10	18	5	15	8
<b>E</b>	0	1	0	1	0	1
<b>p</b>	<b>p : 0,025</b>		<b>p : 0,039</b>		<b>p : 0,083</b>	

Les patients du groupe RFC ayants CD38 négatif ont obtenu un taux de RC à 59% meilleurs que chez ceux qui ont un CD38 positif (RC à 14%) (p: 0,025).

Les patients ayant un taux LDH < 350 U/L ont un meilleur taux de rémission (RC :51%) que ceux dont le taux de LDH est  $\geq$  350 U/L (RC à 22%) (p : 0,039).

Les patients ayant un taux de B2 microglobuline < 3,50 mg/l ont un taux RC à 54%, et chez ceux ayant un taux de B2 microglobuline  $\geq$  3,50 mg/l, le taux de RC est de 23%, cependant la différence n'est pas significative (p : 0,083).

**Tableau XX : Réponse thérapeutique selon les facteurs Pronostiques dans le groupe RFC**

	CD38		LDH		B2 microglobuline	
	< 30%	$\geq$ 30%	< 350U/L	$\geq$ 350U/L	<3,50mg/l	$\geq$ 3,50mg/l
<b>RC</b>	8(42%)	3(27%)	8(36%)	3 (37%)	8(36%)	3(37%)
<b>RP</b>	2	2	3	1	0	4
<b>RPn</b>	9	5	10	4	14	0
<b>E</b>	0	1	1	0	0	1
<b>p</b>	<b>p : 0,091</b>		<b>p : 0,903</b>		<b>p : 0,001</b>	

Les patients du groupe RB ayant un CD38 négatif ont un taux de RC à 42%, et chez ceux qui ont un CD38 positif, la RC est de 27%, cependant la différence n'est pas significative (p: 0,091).

Les différents taux de LDH n'ont pas influencé les réponses thérapeutiques.

Chez les patients ayant un taux de B2 microglobuline < 3,50 mg/l, le taux de RC est meilleur que chez ceux ayant un taux de B2 microglobuline  $\geq$  3,50 mg/l, (p : 0,001).

## 2.6.7 Réponse selon le stade de Binet

**Tableau XXI : Evaluation thérapeutique selon le stade de Binet pour le protocole RFC**

	Stade A	Stade B	Stade C	total	
<b>RC</b>	1 (100%)	18 (62%)	2 (12%)	21	p : 0,076
<b>RP</b>	0	0	1	1	
<b>RPn</b>	0	11	12	23	
<b>E</b>	0	0	1	1	
Total	1	29	16	46	

Pour les patients sous protocole thérapeutique RFC, la RC est de 100% dans les stades A et de 62% pour le stade B, et elle est de 12% dans le stade C, cependant la différence n'est pas significative (p : 0,076), probablement en raison du nombre restreint du stade A.

**Tableau XXII : Evaluation thérapeutique selon le stade de Binet pour le protocole RB**

	Stade A	Stade B	Stade C	total	
<b>RC</b>	4 (100%)	3 (27%)	4 (27%)	11	p : 0,087
<b>RP</b>	0	0	4	4	
<b>RPn</b>	0	8	6	14	
<b>E</b>	0	0	1	1	
<b>Total</b>	4	11	15	30	

Pour le groupe de patients sous le protocole thérapeutique RB on enregistre 100% de RC dans les stades A, alors que pour les stades B et C la RC est de 27%, cependant la différence n'est pas significative (p : 0,087).

### 2.6.8 Réponse selon le stade de Rai

**Tableau XXIII : Evaluation thérapeutique selon le stade de Rai pour le protocole RFC**

Stade	I	II	III	IV	total	
<b>RC</b>	4 (67%)	14(58%)	2(40%)	1(9%)	21	p : 0,141
<b>RP</b>	0	0	0	1	1	
<b>RPn</b>	2	10	3	8	23	
<b>E</b>	0	0	0	1	1	
<b>Total</b>	6	24	5	11	46	

Pour le groupe RFC, on enregistre une RC de 67% dans le stade I, 58% dans le stade II, 40% dans le stade III et 9% pour le stade IV, cependant la différence n'est pas significative (p : 0,354).

**Tableau XXIV : Evaluation thérapeutique selon le stade de Rai pour le protocole RB**

Stade	II	III	IV	total	
<b>RC</b>	6(46%)	3(37,5%)	2(22%)	11	p : 0,130
<b>RP</b>	0	3	1	4	
<b>RPn</b>	7	2	5	14	
<b>E</b>	0	0	1	1	
<b>Total</b>	13	8	9	30	

Pour le groupe RB on enregistre 46% de RC dans le stade II, alors que pour le stade III la RC est de 37,5% et 22% pour le stade IV, cependant la différence n'est pas significative (p : 0,130).

## 2.6.9 Réponses thérapeutiques selon les 2 protocoles

**Tableau XXV : Evaluation thérapeutique**

Résultats thérapeutique	RFC (n=46)	RB (n=30)	Tous les patients (n=76)
<b>RG</b>	<b>45 (98%)</b>	<b>29 (97%)</b>	
<b>RC</b>	21 (46%)	11 (36,6%)	32 (41%)
<b>RP</b>	1 (2%)	4 (13,3%)	5 (6,5%)
<b>RPn</b>	23 (50%)	14 (44,6%)	37 (49%)
<b>E</b>	1 (2%)	1 (3,3%)	2 (3%)
P : 0,400			

Dans notre étude, malgré que les deux groupes thérapeutiques ne soient pas homogènes, l'analyse de la réponse thérapeutique n'identifie pas de différence selon les protocoles RFC et RB. En effet pour le groupe de patients sous le protocole thérapeutique RFC, la RC est de 46% et elle est de 36,6% pour le protocole RB (p: 0,400) (Tab XXIII).

## 2.6.10 Réponse en fonction du nombre de cures

L'évaluation de la réponse thérapeutique par un examen clinique et un hémogramme après 3 et 5 cures est représentée aux tableaux XXVI et XXVII.

**Tableau XXVI : Evaluation thérapeutique selon le nombre de cures ayant permis la Rc Pour le protocole RFC**

	Rc	non Rc	total	
<b>2- 3 cures</b>	27/46 (59%)	0	27	p: 0,085
<b>4- 5 cures</b>	17/46 (37%)	2/46 (4%)	19	
<b>total</b>	44	2	46	

Les 2/3 des patients ont eu une réponse clinique (Rc) précoce après 2-3cures, 37% après 4-5 cures et 4% n'ont pas eu de Rc, cependant la différence n'est pas significative (p: 0,085).

**Tableau XXVII : Evaluation thérapeutique selon le nombre de cures ayant permis la Rc, Pour le protocole RB**

	Rc	non Rc	total	
<b>2- 3 cures</b>	10 (33%)	0	10	p: 0,000
<b>4- 5 cures</b>	15 (50%)	5	20	
<b>total</b>	25	5	30	

Dans le groupe RB, le taux de Rc des patients qui ont fait 2-3 cures est plus faible (33%) que ceux ayant achevé les 4-5 cures (50%) (p : 0,000).

## **2.7 ETUDE DES TOXICITES**

Dans notre étude, pour le protocole RFC, l'utilisation de la chimiothérapie orale ou injectable dépend de la disponibilité des drogues. Ainsi 17/46 (37%) patients ont reçu la fludarabine et le cyclophosphamide en per-os, 24 (52%) patients les ont reçus en injectable et 5 patients (11%) ont reçu les deux formes (formes Per os et IV).

Les effets indésirables sont appréciés et classés en grade de toxicité selon Common Terminology Criteria for Adverse events (CTCAE) version 5.0 [228] (voir annexe 2).

Parmi les patients des deux groupes thérapeutiques, 65 patients (86%) ont reçu 6 cures et 11 patients (14%) ont reçu 5 cures (dont 6 patients sous RFC et 5 patients sous RB) en raison d'une neutropénie prolongée.

Le nombre total de cycles reçu pour le protocole RFC est de 270 cycles et pour le protocole RB, il est de 175 cycles.

### **2.7.1 Toxicités hématologiques**

Pour le groupe RFC les toxicités hématologiques (anémie, thrombopénie et neutropénie) observées sont représentées par :

- Une anémie (G1 à G4) dans 49 cas/270 cycles soit 14,81% dont 9 cas G3 et 4 (3,33%).
- Une thrombopénie (G1 à G4) dans 30/270 cycles soit 11,11% dont 3 cas G3 soit 1,11 %
- Une neutropénie (G1 à G4) dans cas 207/270 cycles soit 76,66% dont 145 cas G3 et G4 soit 53,7%.
- Une toxicité hématologique G3-G4 (anémie, thrombopénie et neutropénie) a été observée dans 157/270 cycles soit (58,14%). G3 et G4.
- Une leucopénie (G1 à G4) dans 189 /270 cycles soit 70 % dont 93 cas G3 et 4 soit 34,44%.

Et pour le groupe RB la toxicité hématologique est répartie comme suit :

- Une anémie (G1 à G4) dans 19 cas/175 cycles soit 10,85% dont 4 cas G3 et 4 (2,28%).
- Une thrombopénie (G1 à G4) dans 20/175 cycles soit 11,42% dont 3 cas G3 soit 1,71%
- Une neutropénie (G1 à G4) dans cas 75 cas sur 175 cycles soit 42,85% dont 32 cas G3 et G4 soit 18,28%
- Une toxicité hématologique G3-G4 (anémie, thrombopénie et neutropénie) a été observée dans 39/175 cycles soit (22,28%). G3 et G4
- Une leucopénie (G1 à G4) dans 89 /175 cycles soit 50,85 % dont 37 cas G3 et 4 soit 21,11%.

### **2.7.1.1 L'anémie**

Pour le protocole RFC, 3 patients sur 46 (6,52 %) ont été transfusés par des culots globulaires durant le traitement par RFC. La moyenne des culots globulaires est de 2 unités.

-Une anémie G1 et G2 est retrouvée dans 31 cas/270 cycles soit 11,48 % : G1 = 23/270 cycles (8,51%) et G2 : 8/270 (3%).

-Une anémie G3-G4 a été observée dans 9 cas / 270 cycles soit 3,33% : G3 = 6/270 (2,22%) et G4 = 3/270 (1,11%)

Pour le protocole RB : 1 patient sur 30 (3,33%) a été transfusé par 2 unités de culots globulaires

-Une anémie G1 et G2 est rapportée dans 15 cas/175cycles soit 9% : G1 =8/175 cycles (5%) et G2 : 7/175 (4%).

-Une anémie G3-G4 a été observée dans 4 cas / 175 cycles soit 2,28% : G3 = 0/175 (00%) et G4 = 4/175 (2,28%)

### **2.7.1.2 La thrombopénie :**

Aucun patient n'a nécessité de transfusion plaquettaire durant les 270 cycles de RFC.

-Une thrombopénie G1 et G2 a été notée dans 29 cas / 270 cycles soit 10,74 % : G1= 22/ 270 (8,14 %) et G2 = 7/270 (2,60%)

-Une thrombopénie G3 dans 3 cas /270 cycles soit 1,11%.

Et pour le groupe RB aussi aucun patient n'a nécessité de transfusion plaquettaire durant les 175 cycles RB

-Une thrombopénie G1 et G2 a été notée dans 17 cas / 175 cycles soit 9,71 % : G1 = 12/ 175 (6,85 %) et G2 = 5/175 (2,85%)

-Une thrombopénie G3 dans 3 cas /175 cycles soit 1,71%.

### **2.7.1.3 La neutropénie :**

Pour le groupe du protocole RFC, la durée moyenne de la neutropénie est de 10,28 jours  $\pm$ 7,20 et la médiane est de 10 jours (7-45 jours). 37 / 46 (80%) patients ont reçu du GCSF (la moyenne est de 9 amp/patients).

-Une neutropénie G 1 à G4 est observée dans 207cas sur 270 cycles soit 76,66%.

-Une neutropénie G1 / G2 est observée dans 62 cas / 270 cycles soit 22,96% : G1 =18//270 (6,66%) et G2= 44/270 (16,29%.

-Une neutropénie G3 et G4 est observée dans 145 cas / 270 cycles soit 53,7 % des cas.

G3 = 51/270 (18,88%) et G4 : 94/270 (34,81%). (Tableau XXVIII).

**Tableau XXVIII : Evaluation des neutropénies pour le protocole RFC**

Neutropénie	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3	Cycle 4	Cycle 5	Cycle 6
<b>G1 –G2</b>	6 (13%)	13(28,26%)	14(30,43%)	10(21,73)%	11(23,91%)	8(20%)
<b>G3 – G4</b>	15(32,60%)	23(50%)	25(54,34%)	29(63%)	27(58,69%)	26(65%)
<b>Total</b>	46 cycles reçus	46 cycles reçus	46 cycles reçus	46 cycles reçus	46 cycles reçus	40 cycles reçus

Pour le groupe du protocole RB la durée moyenne de neutropénie est de 6,78 jours  $\pm$ 4,75, et la médiane est de 5 jours (3-30 jours). 12 patients /30 (40%) ont reçu du GCSF (la moyenne est de 9 amp/patients).

-Une neutropénie G 1 à 4 est observée dans 75 cas sur 175 cycles soit 42,85%.

-Une neutropénie G1 et G2 est observée dans 43 cas / 175 cycles soit 24,57% : G1 =16/175 (9,14%) et G2= 27/175 (15,42%)

-Une neutropénie G3 et G4 est observée dans 32 cas /175 cycles soit 18,28% : G3 = 20/175 (11,42%) et G4 : 12/175 (6,86%). (Tableau XXIX).

**TableauXXIX : Evaluation des neutropénies pour le protocole RB**

Neutropénie	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3	Cycle 4	Cycle 5	Cycle 6
<b>G1 –G2</b>	4(13,33%	8(26,66%)	9 (30%)	8 (26,66%)	7 (23,33%)	7 (28%)
<b>G3 – G4</b>	4 (13,33%)	6 (20%)	6 (20%)	5(16,66%)	6(20%)	5 (20%)
<b>Total</b>	30 cycles reçus	30 cycles reçus	30 cycles reçus	30 cycles reçus	30 cycles reçus	25 cycles reçus

#### 2.7.1.4 La leucopénie :

Pour le groupe thérapeutique RFC

-Une leucopénie (G1 à G4) est observée dans 189 /270 cycles soit 70 % des cas.

-Une leucopénie G1 et G2 est notée dans 96 cas / 270 cycles soit 35,55% % : G1 = 34/270 cycles (12,59%) et G2 = 62/ 270 soit (22,96%)

-Une leucopénie G3 et G4 était observée dans 93 cas / 270 cycles soit 34,44% : G3 = 75/270 (27,77%) et G4 = 21 / 270 (7,77%).

Pour le groupe RB

-Une leucopénie (G1 à G4) est retrouvée dans 89 /175 cycles soit 50,85 % des cas.

- Une leucopénie G1 et G2 est notée dans 52 cas / 175 cycles soit 29,71% % : G1 = 29/175 cycles (16,57%) et G2 = 23/ 175 soit (13,14%)

- Une leucopénie G3 et G4 était observée dans 37 cas / 175cycles soit 21,14%.: G3 = 23/175 (13,14%) et G4 = 14 / 175 (8%).

### 2.7.1.5 La lymphopénie :

Parmi le groupe RFC une lymphopénie < 400/mm<sup>3</sup> est observée dans 52 épisode /270 cycles soit 19,25 % et parmi le groupe RB une lymphopénie <400/mm<sup>3</sup> est observée dans 23 épisodes/175 cycles soit13,14%.

**Tableau XXX : Toxicités hématologiques des 2 protocoles (RFC et RB)**

	RFC (270 cycles) n : 46			RB (175 cycles) n : 30		
	G1-G2	G3	G4	G1-G2	G3	G4
<b>Toxicité hémato</b>	131(49%)	60(22%)	97(36%)	75(43%)	23(13%)	16(9%)
<b>Neutropénie</b>	62(23%)	<b>51(19%)</b>	<b>94(35%)</b>	43(25%)	<b>20(11 %)</b>	<b>12(7%)</b>
<b>Thrombopénie</b>	29(11%)	3(1%)	0	17(10%)	3(2%)	0
<b>Anémie</b>	40(15%)	6(2 %)	3(1 %)	15(9%)	0	4(2 %)

Les toxicités hématologiques sont dominées par la neutropénie qui plus importante chez le groupe RFC (54%) que dans le groupe RB (18%).

### 2.7.1.6 Les complications infectieuses

-Pour le groupe RFC, les infections sont observées chez 17 patients /46 (37%), et 109 épisodes infectieux /270 cycles ont été enregistrés (40,37%). Pour 11 épisodes (4%), il s'agit d'infections majeures fébriles, traitées en milieu hospitalier et parmi lesquels, on enregistre 1 décès. Les autres infections mineures sont pour la majorité traitées par antibiothérapie en ambulatoire. Les infections sont fréquentes et récurrentes chez 6 patients souvent entre le cycle 4 et 6.



Ces infections majeures sont en rapport avec une infection bactérienne dans 8 épisodes / 109 (7 %), et sont de siège pulmonaire dans 6 /109 infections (5,5 %), 1 cas d'infection urinaire (1%), 1 cas d'infection digestive.

Le germe est isolé dans 4 cas/ 109 épisode infectieux (3,66%). Il s'agit, dans 1 cas du germe E. coli, dans 1 cas d'enterobacter, dans 2 cas de staphylocoque aureus et dans 1 autres cas de Klebseilla.

Des infections virales sévères sont observées dans 2 épisodes (1,8%) : 1 cas d'infection zostérienne et 1 cas de grippe saisonnière.

-Pour le groupe RB, les infections sont observées chez 8 patients /30 (27%), et 54 épisodes infectieux sur 175 cycles ont été enregistrés (31%). Pour 6 (3%) épisodes, il s'agit d'infections majeures fébriles, ayant nécessité l'hospitalisation et parmi lesquels on enregistre 1 décès. Les autres infections mineures sont pour la majorité traitées par antibiothérapie en ambulatoire. Les infections sont fréquentes et récurrentes chez 2 patients souvent entre le cycle 4 et 6.

Il s'agit d'infection bactérienne dans 5 cas / 54 épisodes soit 9,25%, de siège pulmonaire dans 3 cas / 54 épisodes infectieux (5,5%), 1 cas d'infection urinaire (1,8%), et 1 cas d'angine (1,8%).

Le germe a été isolé dans 4 cas/ 54 (13%). Dans 5 cas il s'agit du germe E. coli, 1 cas d'entérobactérie et 1 cas staphylocoque aureus. Nous notons 1 cas de zona intercostal (1,8%).

**Tableaux XXXI : Les infections des 2 protocoles (RFC et RB)**

	<b>RFC (270 cycles) n : 46</b>	<b>RB (175 cycles) n : 30</b>
<b>Infections totales</b>	109 <b>(40%)</b>	54 <b>(31%)</b>
<b>Infection G3-G4</b>	11 (4%)	6 (3%)
<b>bactérienne</b>	8 (7%)	5 (9,25%)
<b>pneumopathie</b>	5 (5,5 %)	3 (5,5 %)
<b>virale</b>	2(1,8%)	1 (1,8%)

### 2.7.2 Toxicités extra-hématologiques

Les effets secondaires extra-hématologiques sont dominés par une réaction allergique en rapport avec la réaction liée à la perfusion (RLP), ils sont de grade 3 dans 6,5% et 10% pour respectivement les groupes thérapeutiques RFC et RB. Ces symptômes se sont corrigés après

diminution de la vitesse ou de l'arrêt de la perfusion, la reprise de la perfusion du Rituximab est réalisée sans incidents. Aucun décès lié à la perfusion n'est observé.

La majorité des effets indésirables sont de grade 1-2 sans répercussion sur le déroulement des protocoles.

Les nausées-vomissements de grade 3 sont observés chez 9% des patients qui prennent de la fludarabine et du cyclophosphamide en per-os mais n'ayant pas nécessité de réduction de dose, néanmoins, nous avons conseillé aux patients de fractionner les doses dans la journée. Les autres évènements secondaires sont probablement en rapport avec les réactions liées à la perfusion (tableau XXXII).

**Tableau XXXII : Toxicités extra-hématologiques des 2 protocoles (RFC et RB)**

	RFC n : 46			RB n : 30		
	G1-G2	G3	G4	G1-G2	G3	G4
<b>Allergie (RLP)</b>	2(4%)	3( <b>6,5%</b> )	0	2(7%)	3( <b>10%</b> )	0
<b>Cardio-pulmonaires</b>	2(4%)	3(6,5%)	0	2(7%)	2(7%)	0
<b>Nausées/vomissement</b>	4(9%)	4( <b>9%</b> )	0	2(7%)	1(3%)	0
<b>Neuropsychiatriques</b>	2(4%)	2(4%)	0	2(7%)	1(3%)	0
<b>Cutanés, urticaire</b>	5(11%)	2(4%)	0	3(10%)	0	0
<b>Fièvre</b>	4(9%)	2(4%)	0	2(7%)	2(7%)	0
<b>Trouble rénal</b>	1(2%)	2(4%)	0	1(3%)	0	0
<b>Asthénie</b>	2(4%)	1(2%)	0	1(3%)	1(3%)	0

## 2.8 LES CANCERS SECONDAIRES

Dans le groupe RFC, l'apparition de cancers secondaires est observée chez 3 patients (7%), dont 2 syndromes de Richter et un adénocarcinome pulmonaire.

**1<sup>er</sup> cas** : A.H âgée de 60 ans au moment du diagnostic de LLC, rechute après 59 mois de RC. L'examen clinique retrouve une ADP axillaire mesurant 6/7 cm et la biopsie avec étude histologique et immuno-histochimique met en évidence le diagnostic de LNH à grandes cellules de phénotype B. Le scanner thoraco-abdomino-pelvien objective des ADP abdominales profondes de 7cm de diamètre. La patiente est classée au stade III selon Ann-arbor et traitée par RCHOP (6 cures) permettant une deuxième RC.

**2<sup>ème</sup> cas** : M.K âgée de 56 ans au moment du diagnostic de LLC, rechute après 43 mois de RC. L'examen clinique retrouve une ADP sous angulo-maxillaire de 4/5 cm et la biopsie avec étude histologique et immuno-histochimique établie le diagnostic de LNH à grandes cellules de phénotype B. Un bilan d'extension est réalisé et le scanner thoraco-abdomino-pelvien objective des ADP médiastinales de 4cm de diamètre. La patiente est classée en stade II selon Ann-arbor et traitée par RCHOP (6 cures) permettant une RP de 75%.

**3<sup>ème</sup> cas** : Mr K.B âgé de 65 ans au moment du diagnostic de LLC après 44 mois de RC développe un adénocarcinome pulmonaire. Il est orienté au service de pneumologie où une polychimiothérapie est instituée cependant, il décède après 2 cures.

**4<sup>ème</sup> cas** : Dans le groupe RB, 1 patient (3%), Mr R.H âgé de 65 ans au moment du diagnostic de LLC a développé un carcinome cutané basocellulaire localisé à la face (joue droite et pavillon de l'oreille homolatérale) après 23 mois de RC. L'étude anatomo-pathologique après biopsie cutanée permet le diagnostic. Il est adressé au centre anti-cancer de Sétif pour prise en charge thérapeutique et où il est toujours sous surveillance.

## **2.9 DEVENIR DES PATIENTS**

### **2.9.1 Les rechutes :**

Pour le groupe de patients sous protocole RFC, 7 patients/45 en rémission (15,5%) ont rechuté dans un délai médian de 43 mois (18-59) et pour le groupe de patients sous protocole RB, 10 patients/29 en rémission (34%) ont rechuté dans un délai médian de 38 mois (26-44)

#### **2.9.1.1 Délai de rechute :**

Le délai de rechute est entre 18-24 mois chez un patient du groupe RFC et chez un patient du groupe RB, il est entre 24-36 mois chez deux patients du groupe RFC et chez 6 patients du groupe RB et il est au-delà de 36 mois, chez 4 patients du groupe RFC et 4 patients du groupe RB.

#### **2.9.1.2 Rechute selon le stade de Binet :**

Parmi les 7 patients du groupe RFC ayant rechuté, 5 patients ont rechuté au stade C de Binet, et 2 patients ont rechuté en syndrome de Richter confirmé par biopsie ganglionnaire avec étude immuno-histochimique.

Alors que parmi les 10 patients du groupe RB : 8 patients ont rechuté au stade C de Binet, et 2 patients en stade A de Binet (1 patient en forme splénique avec DS=4cm et 1 a présenté une hyperlymphocytose isolée).

### **2.9.1.3 Rechute selon le stade de Rai :**

Pour le groupe RFC, parmi les 7 patients ayant rechuté, 4 patients sont au stade III de Rai et 1 patient au stade IV de Rai et 2 patients ont rechuté en syndrome de Richter. Parmi les 10 patients du groupe RB, 6 patients sont au stade III, 2 patients au stade IV, 1 patient au stade II, et 1 patient au stade 0 de Rai.

### **2.9.1.4 Prise en charge des rechutes :**

Parmi les 7 patients du protocole thérapeutique RFC ayant rechuté, le protocole RFC est repris chez 4 patients car la rechute est tardive (> 36 mois), 1 patient est traité par RB (rechute précoce) et les 2 autres patients ayant rechuté en syndrome de Richter, sont mis sous protocole RCHOP. Quant aux 10 patients du protocole thérapeutique RB, 8 patients, sont traités par le Rituximab et chlorambucil et 2 patients sont maintenus en abstention thérapeutique (patients classées en stade A de Binet).

## **2.9.2 Analyse des décès**

Pour les patients du groupe **RFC**, on enregistre **7 décès** (15%) dont :

- 4 patients à la suite d'un état de choc septique sur pneumopathie (1 patient à 13 mois, 1 patient à 21 mois, 1 patient à 34 mois et 1 patient à 44 mois).
- 1 patient est décédé en RC à la suite d'un état de choc septique sur une dysenterie à 34 mois.
- 1 patient est décédé à 27 mois à la suite d'une hémorragie cérébroméningée avec thrombopénie sévère.
- 1 patient est décédé en RC à 44 mois à la suite de son adénocarcinome pulmonaire.

Pour les patients du groupe **RB**, on enregistre **4 décès** (13%) : 3 patients à la suite d'un état de choc septique sur pneumopathie (1 patient à 8 mois, 1 patient à 9 mois, 1 patient à 16 mois). 1 patient est décédé à 10 mois suite à une myélodysplasie multilignée.

## 2.10 ETUDE DES SURVIES

On a analysé les courbes de survies globales (SG), de survies sans progression (SSP) et de survies sans événement (SSE) pour les deux protocoles thérapeutiques puis on a étudié les corrélations de ces survies selon les différents facteurs pronostiques.

### 2.10.1 Survie globale des patients du groupe RFC

Dans le groupe du protocole thérapeutique RFC, on enregistre 4 décès avant 24 mois et 3 décès avant 50 mois. La survie globale à 36 mois est de 91,3% et elle est à 60 mois de 78% avec une moyenne de 63,18 [IC 95% (57,915-68,452)]. La médiane n'est pas atteinte.

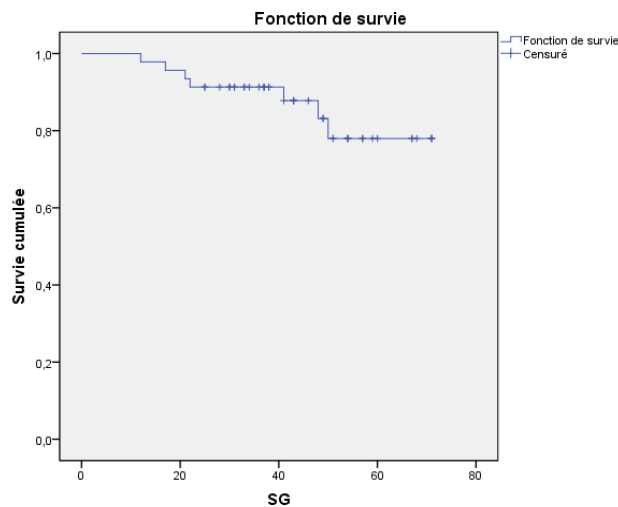


Figure 18 : SGdu groupe RFC

### 2.10.2 Survie Globale des patients du groupe RB

Pour le groupe du protocole thérapeutique RB, tous les décès (n=4) sont enregistrés avant 24 mois. La survie globale à 36 mois est de 86,7 % et elle est de 86,7 % à 60 mois, avec une moyenne à 49,96 [IC 95% (44,44 -55,48)]. La médiane n'est pas atteinte.

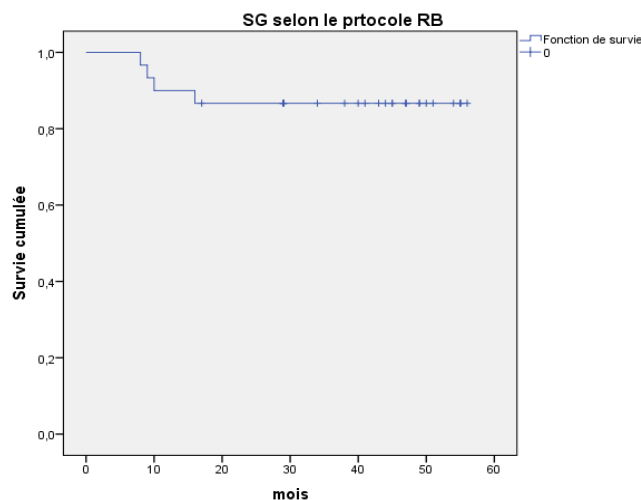


Figure 19 : SG du groupe RB

### 2.10.3 Survie sans événement des patients du groupe RFC

On enregistre 8 événements avant 36 mois et 6 événements à 60 mois.

La SSE à 36 mois est de 81,1% et à 60 mois, elle est de 47,1%.

La médiane est de 59 mois [IC 95% (46,55-58,61)].

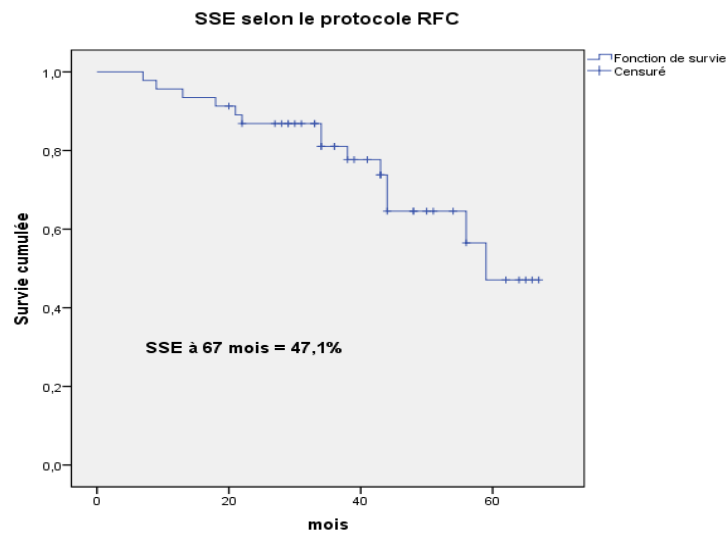


Figure 20 : SSE du groupe RFC

### 2.10.4 Survie sans événement des patients du groupe RB

Pour le protocole thérapeutique RB, on a enregistré 10 événements avant 36 mois et 4 événements avant 54 mois.

La SSE à 36 mois est de 62,4%, et elle est à 60 mois de 41,6%

La médiane est de 40 mois [IC à 95% (32,25 - 47,74)]

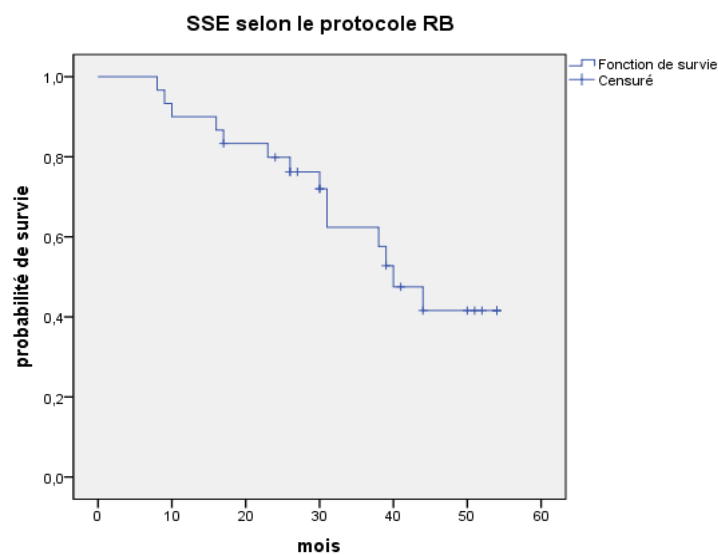


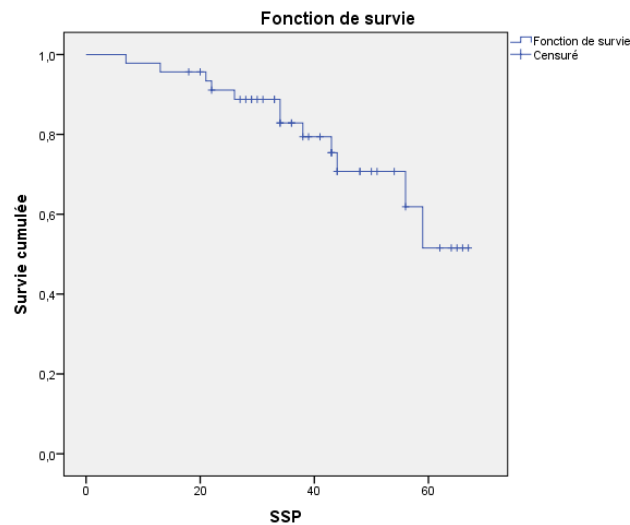
Figure 21 : SSE du groupe RB

### 2.10.5 Survie sans progression pour les patients du groupe RFC

On enregistre 8 événements avant 36 mois et 5 événements à 60 mois.

La SSP à 36 mois est de 81 % et à 60 mois, elle est de 50,4 %, avec [IC à 95% (48,04 – 50,4)]

La médiane n'est pas atteinte.



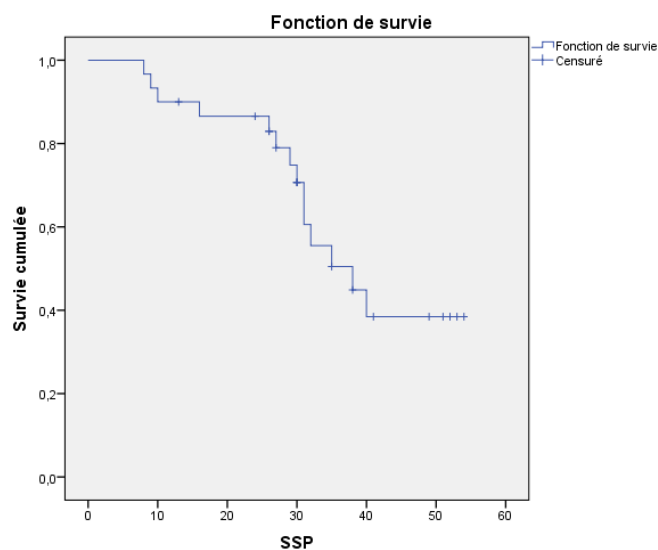
**Figure 22 : SSP des patients du groupe RFC**

### 2.10.6 Survie sans progression pour les patients du groupe RB

Pour le protocole thérapeutique RB, on a enregistré 10 événements avant 36 mois et 4 événements avant 54 mois.

La SSP à 36 mois est de 62,4%, et elle est à 60 mois de 41,6%

La médiane est de 40 mois [IC à 95% (32,25 - 47,74)]



**Figure 23 : SSP des patients du groupe RB**

## 2.11 Etudes des survies selon les différents facteurs pronostiques

### 2.11.1 Survie Globale selon la classification de Binet pour le protocole RFC

Pour le groupe de patients sous le protocole thérapeutique RFC on enregistre 7 décès.

- Pour le stade A de Binet, aucun décès n'est enregistré, la SG est de 100%.
- Pour le stade B de Binet on enregistre 1 décès, la SG à 36 mois et à 60 mois est de 96,6%
- Pour le stade C de Binet on enregistre 6 décès, la SG à 36 mois est 81,3% et à 60 mois elle est de 48,4%. La SG est meilleure pour les stades précoces, la différence entre les différents stades de Binet est significative ( $p : 0,014$ ). La médiane de survie n'est pas atteinte pour les stades A et B de Binet.

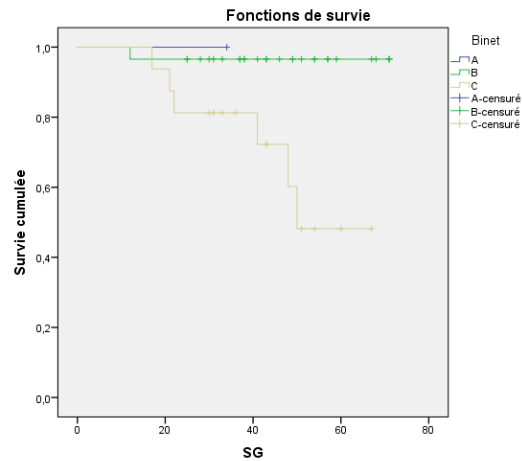


Figure 24 : SG du groupe RFC selon Binet

### 2.11.2 Survie Globale selon la classification de Binet pour le protocole RB

Pour les patients sous protocole thérapeutique RB on enregistre 4 décès avant 24 mois.

- Aucun décès n'est enregistré pour les stades A et B de Binet, avec une SG à 100%.
  - Pour le stade C de Binet on a enregistré 4 décès, avec SG à 36 mois et à 60 mois à 73,3%
- Cependant la différence de survie entre les stades A et B vs stade C de Binet n'est significative, ( $p : 0,107$ )

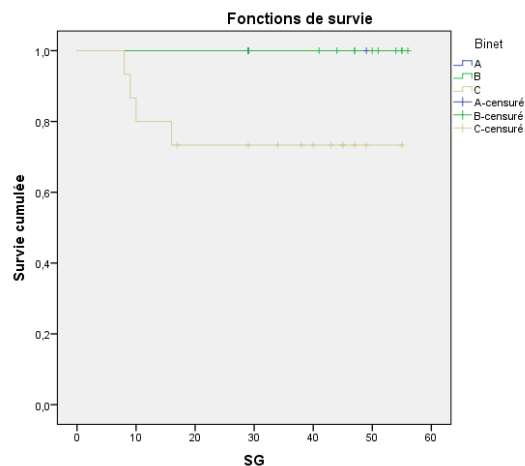


Figure 25 : SG du groupe RB selon Binet

### 2.11.3 Survie Sans événement selon la classification de Binet pour le protocole RFC

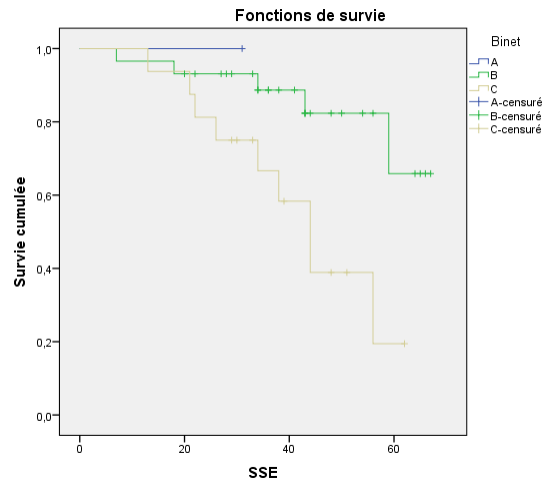


Pour les patients sous le protocole thérapeutique RFC on observe 14 événements.

-dans le stade A, aucun évènement n'est observé.

-dans le stade B, on enregistre 5 évènements, la SSE à 36 mois et à 60 mois est de 65,9%.

-dans le stade C, on enregistre 9 évènements, la SSE à 36 mois est de 58,3% et à 60 mois, elle est de 19,4%. La différence de survie entre les différents stades de Binet est significative, ( $p : 0,031$ )

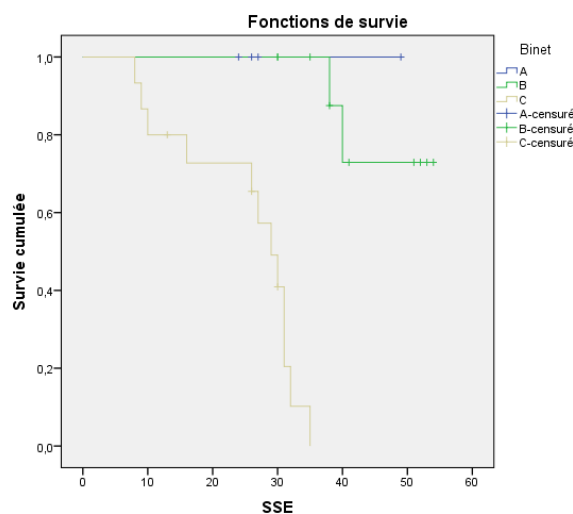


**Figure 26** : SSE du groupe RFC selon Binet

#### 2.11.4 Survie Sans événement selon la classification de Binet pour le protocole RB

Pour les patients sous protocole thérapeutique RB on observe 14 événements.

Aucun évènement n'est enregistré pour les patients au stade A de Binet. Pour les patients au stade B, on enregistre 2 évènements, la SSE à 36 mois est de 100% et à 60 mois elle est de 72,9%. Quant aux patients au stade C, on enregistre 12 évènements, la SSE à 36 mois est de 00%. La différence de survie entre les différents stades de Binet est très significative, ( $p : 0,000$ )



**Figure 2** : SSE du groupe RB selon Binet

#### 2.11.5 Survie Globale selon la classification de Rai pour le protocole RFC

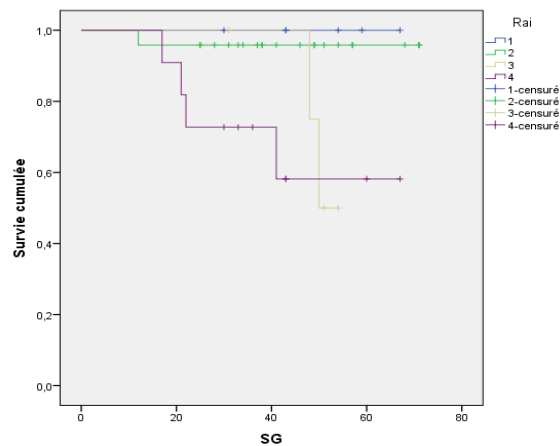
Pour le groupe de patients sous protocole RFC, on enregistre 7 décès.

-Dans le stade I, aucun décès n'est observé, la SG à 60 mois est de 100%

-Dans le stade II, on a enregistré 1 décès, la SG à 36 et à 60 mois elle est de 95,8%.

-Dans le stade III, on a observé 2 décès, la SG à 36 mois est de 75% et à 60 mois elle est de 50%.

-Dans le stade IV, on a observé 4 décès, la SG à 36 mois est de 72,7% et à 60 mois elle est de 58,2%. La différence de survie entre les différents stades de Rai est significative, ( $p : 0,026$ )



**Figure 28 : SG du groupe RFC selon Rai**

### 2.11.6 Survie Globale selon la classification de Rai pour le protocole RB :

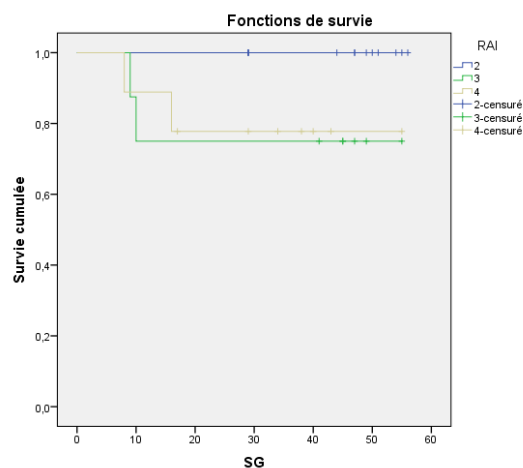
Pour le groupe de patients sous le protocole thérapeutique RB, on enregistre 4 décès.

-Dans le stade II, aucun décès n'est observé, la SG à 54 mois est de 100%

-Dans le Stade III, on a observé 2 décès, la SG à 54 mois est de 75%.

-Dans le stade IV, on a observé 4 décès, la SG à 60 mois = 77%

La différence de survie entre les différents stades de Rai est significative, ( $p : 0,183$ )



**Figure 29 : SG du groupe RB selon Rai**

### 2.11.7 Survie Sans événement selon la classification de Rai pour le protocole RFC :

Pour les patients sous le protocole thérapeutique RFC on observe 14 événements.

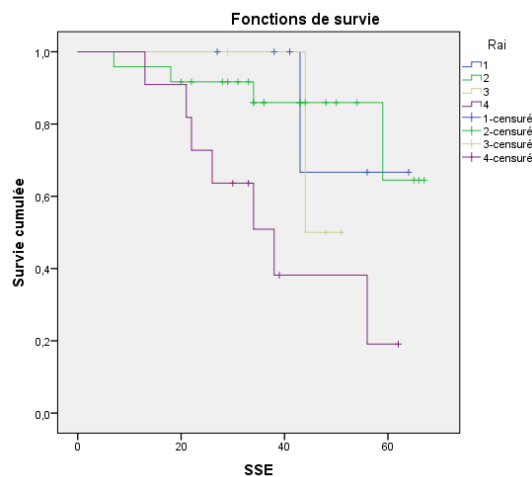
-dans le stade I, on enregistre 1 seul évènement, la SEE à 60 mois est de 66,7%.

-dans le stade II, on enregistre 4 évènements, la SEE à 60 mois est de 64,5%.

-dans le stade III, on a enregistré 2 évènements, la SEE à 60 mois est de 50%.

-et dans le stade IV, on enregistre 7 évènements, la SEE à 60 mois est de 19,1%

La différence de survie entre les différents stades de Rai est significative, (p : 0,022)



**Figure 30 : SSE du groupe RFC selon Rai**

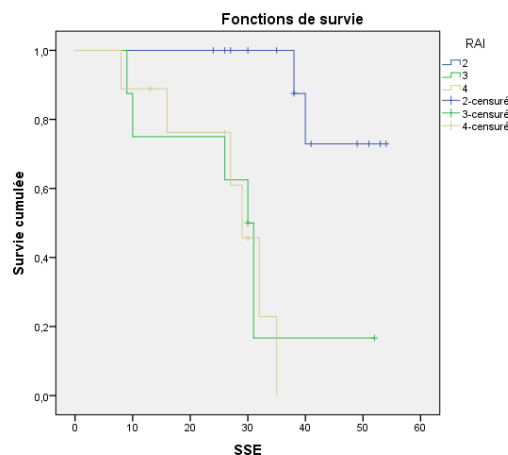
### 2.11.8 Survie Sans événement selon la classification de Rai pour le protocole RB :

Pour le groupe de patients sous le protocole thérapeutique RB on observe 14 événements.

-dans le stade II, on a enregistré 2 évènements, la SSE à 36 mois est de 100% et à 54mois elle est de 72,9%.

Dans le stade III, on a enregistré 6 évènements, la SSE à 54 mois est de 16,7%. La médiane est de 30 mois [IC à 95% (26,22 – 33,78)].

Dans le stade IV, on enregistre 6 évènements, la SSE à 36 mois est de 00%. La médiane est de 40 mois [IC à 95% (26,06 – 33,86)]. La différence de survie entre les différents stades de Rai est significative, (p : 0,001)



**Figure 31 : SSE du groupe RB selon Rai**

## 2.12 Etude des survies selon d'autres facteurs pronostiques

### 2.12.1 Survie Globale selon le taux d'Hb

-pour les patients qui ont un taux d'Hb  $\geq 10$  g/dl, on enregistre 2 décès, la SG à 36 mois est de 97,1% et à 60 mois, elle est de 92,5%

-pour les patients qui ont un taux d'Hb  $< 10$  g/dl, on enregistre 5 décès, la SG à 36 mois est de 72,7% et à 60 mois, elle est 43,6%. La médiane est de 50 mois [IC à 95% (45,18 – 54,81)]

La différence de survie entre les différents stades de Binet est significative, (p : 0,002)

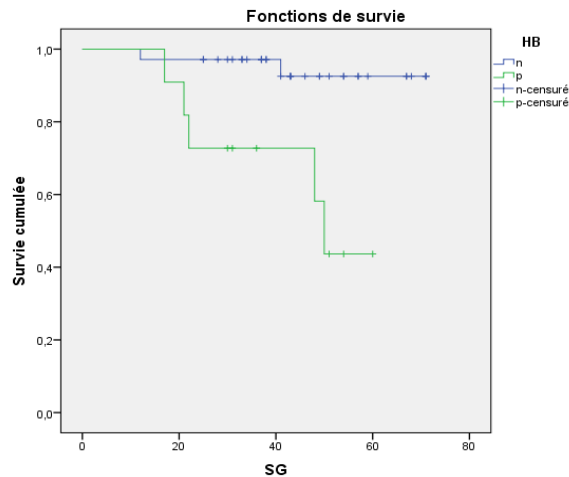


Figure 32 : SG du groupe RFC selon le taux d'Hb

Dans le groupe de patients sous le protocole thérapeutique RB :

-pour les patients qui ont un taux d'Hb  $\geq 10$  g/dl, on enregistre 1 décès, la SG à 36 mois et à 60 mois, elle est de 95%

-pour les patients qui ont un taux d'Hb  $< 10$  g/dl, on enregistre 3 décès, la SG à 36 mois et à 60 mois, elle est de 70%

La différence de survie entre les deux sous groupes de patients est significative, (p : 0,068)

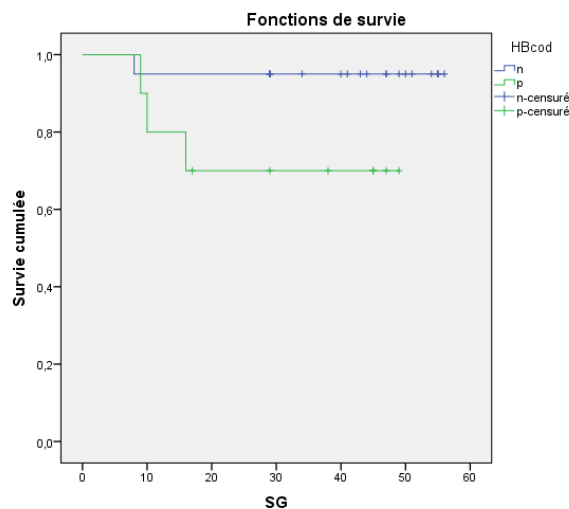


Figure 33 : SG du groupe RB selon le taux d'Hb

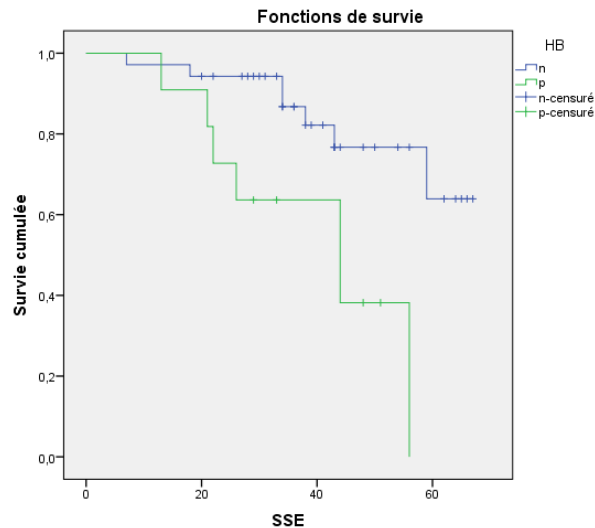
### 2.12.2 Survie Sans Evénement selon le taux d'Hb

Dans le groupe de patients sous le protocole thérapeutique RFC :

-pour les patients qui ont un taux d'Hb  $\geq 10$  g/dl, on enregistre 7 évènements, la SSE à 36 mois est de 86,7% et à 60 mois elle est de 63,9%.

-pour les patients qui ont un taux d'Hb  $< 10$  g/dl, on enregistre 7 évènements, la SSE à 36 mois est de 63,6% et à 60 mois elle est à 00%. La médiane est de 44mois [IC à 95% (21,22 – 66,79)]

La différence de survie entre les deux sous groupes de patients est significative, (p : 0,006).

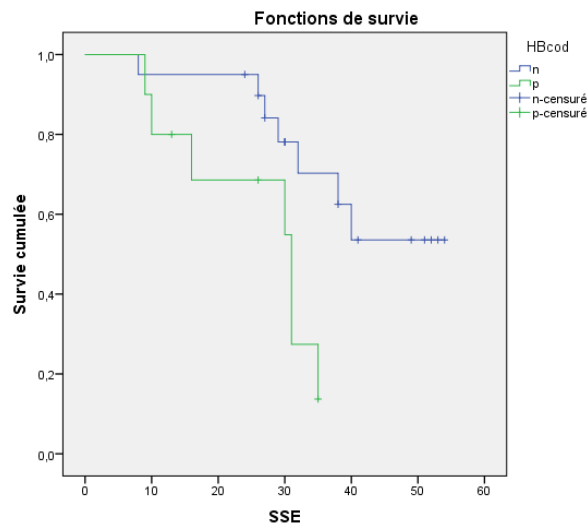


**Figure 34 :** SSE du groupe RFC selon le taux d'Hb

**Dans le groupe de patients sous le protocole thérapeutique RB :**

Chez les patients qui ont un taux d'Hb  $\geq 10$  g/dl, on enregistre 7 évènements, la SSE à 60 mois est de 53,6%.

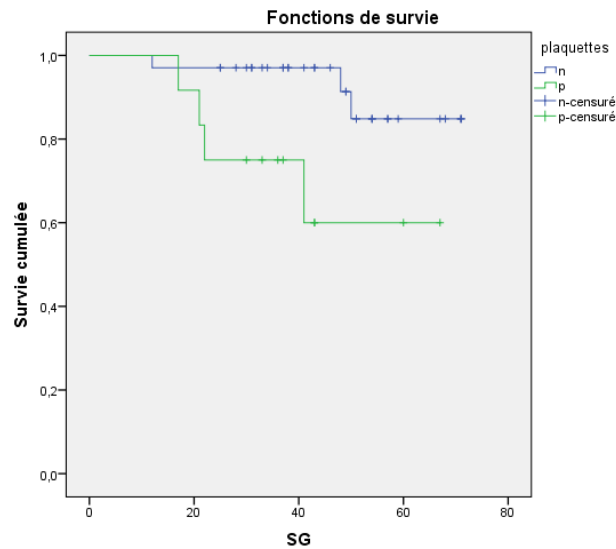
Chez les patients qui ont un taux d'Hb  $< 10$  g/dl on enregistre 7 évènements, la SSE à 60 mois est de 13,7%. (p : 0,012)



**Figure 35 :** SSE du groupe RB selon le taux d'Hb

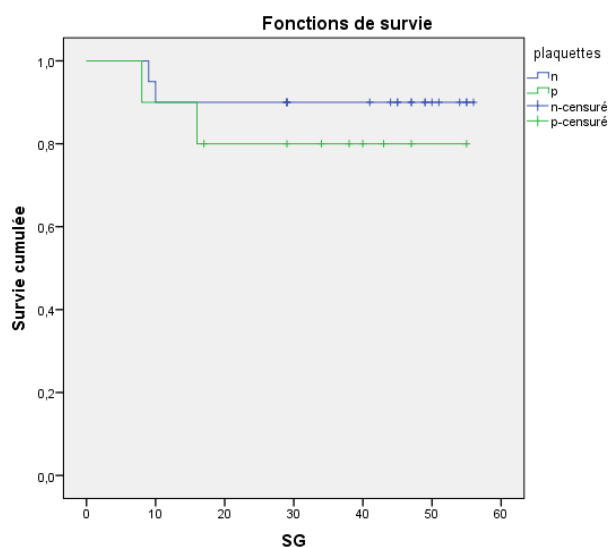
### 2.12.3 Survie Globale selon le taux de plaquettes

Dans le groupe de patients sous le protocole thérapeutique RFC, les patients qui ont un taux de plq  $\geq 100$  G/L, ont une SG à 60 mois (84,8%) plus élevée que celle des patients qui ont un taux de plq  $< 100$  G/L (SG à 60 mois = 60%). (p : 0,015)



**Figure 36** : SG du groupe RFC selon le taux de plaquettes

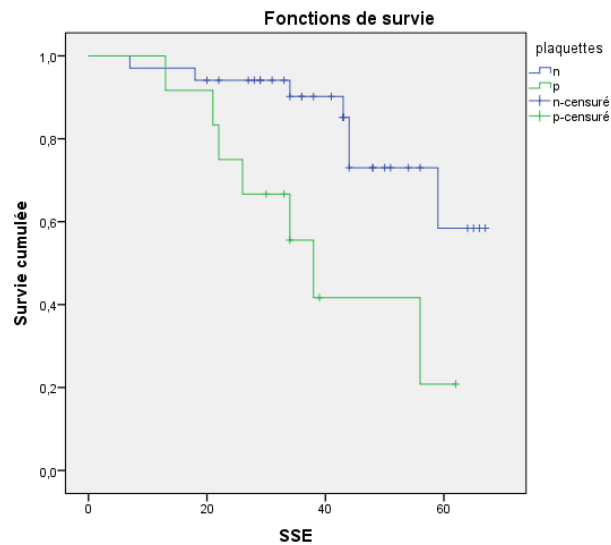
Dans le groupe de patients sous le protocole thérapeutique RB, les patients qui ont un taux de plq  $\geq 100$  G/L, ont une SG à 60 mois de 90%, et elle est de 80% pour les patients qui ont un taux de plq  $< 100$  G/L, cependant la différence n'est pas significative (p : 0,454)



**Figure 37** : SG du groupe RB selon le taux de plaquettes

#### 2.12.4 Survie Sans Evénement selon le taux de plaquettes

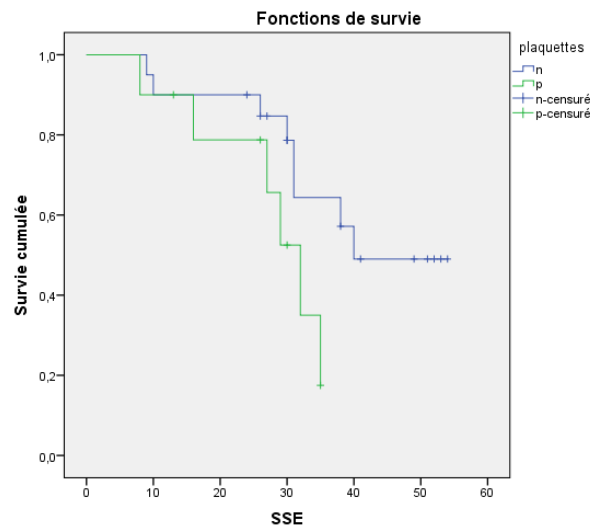
Dans le groupe de patients sous le protocole thérapeutique RFC, les patients qui ont un taux de plq  $\geq 100$  G/L, ont une SSE à 60 mois de 58,2%, meilleurs que celle des patients qui ont un taux de plq  $< 100$  G/L, (SSE à 60 mois = 20,8%). (p : 0,005)



**Figure 38** : SSE du groupe RFC selon le taux de plaquettes

Dans le groupe de patients sous le protocole RB, les patients qui ont un taux de plq  $\geq 100$  G/L, ont une SSE à 60 mois de 49%, et les patients qui ont un taux de plq  $< 100$  G/L, ont une SSE à 60 mois de 17,5%, et ont une médiane de SSE de 32 mois [IC à 95% (26,08 –37,91)]

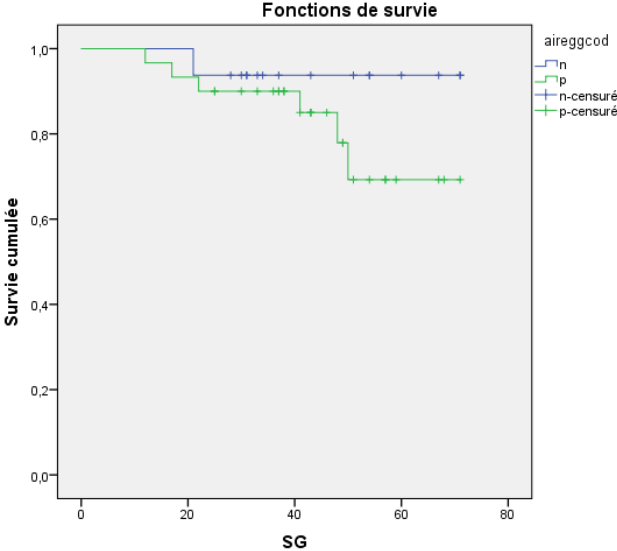
La différence de survie entre les deux sous groupes n'est pas significative. (p : 0,064)



**Figure 39** : SSE du groupe RB selon le taux de plaquettes

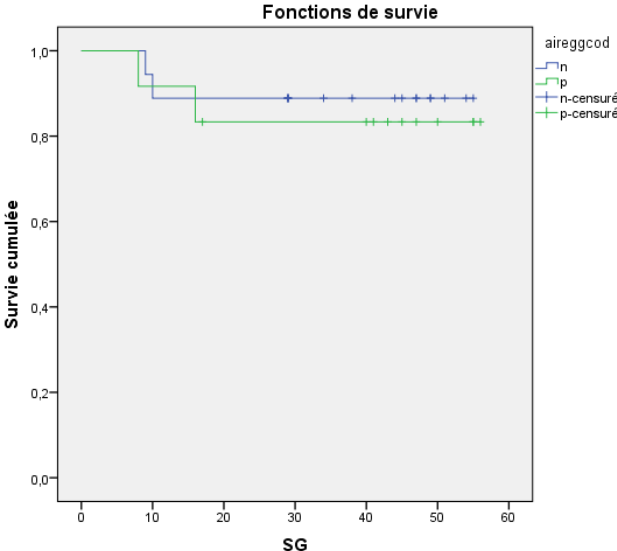
### 2.12.5 Survie Globale selon le nombre d'aires ganglionnaire $\geq 3$

Pour le groupe de patients du protocole thérapeutique RFC, les patients qui ont moins de 3 aires ganglionnaires atteintes, la SG à 60 mois est de 93,8%, et ceux qui ont 3 aires ganglionnaires atteintes ou plus, elle est de 69,3%, cependant la différence n'est pas significative. (p : 0,228).



**Figure 40 :** SG du groupe RFC selon le nombre d'aires ganglionnaire

Pour le groupe de patients sous protocole thérapeutique RB, les patients qui ont moins de trois aires ganglionnaire atteintes, ont une SG à 60 mois de 88,9% et ceux qui ont trois aires ganglionnaire atteinte ou plus ont une SG à 60 mois de 83,3%. La différence n'est pas significative. (p : 0,667)

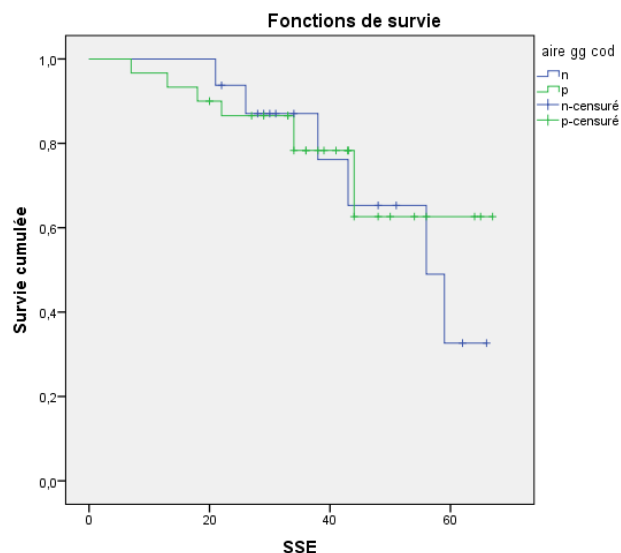


**Figure 41 :** SG du groupe RB selon le nombre d'aires ganglionnaire



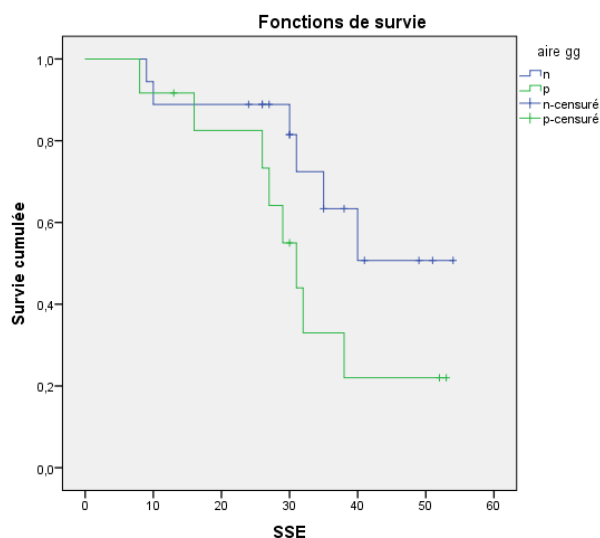
### 2.12.6 Survie Sans Evénement selon le nombre d'aires ganglionnaire $\geq 3$

Dans le groupe de patients sous protocole thérapeutique RFC, les patients qui ont moins de trois aires ganglionnaires atteintes, ont une SSE à 60 mois de 32,6%, et les patients qui ont trois aires ganglionnaires atteintes ou plus, ont une SSE à 60 mois de 62,6%. Alors que la différence n'est pas significative. (p : 0,656).



**Figure 42** : SSE du groupe RFC selon le nombre d'aires ganglionnaire

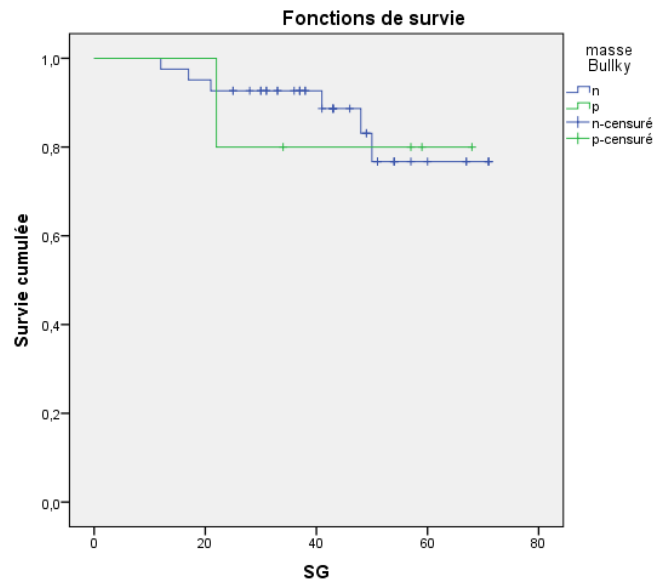
Dans le groupe de patients sous le protocole RB, les patients qui ont moins de trois aires ganglionnaires atteinte, ont une SSE à 60 mois de 50,7%, et les patients qui ont trois aires ganglionnaires atteintes ou plus, ont une SSE à 60 mois de 22%. Alors que la différence n'est pas significative. (p : 0,086).



**Figure 43** : SSE du groupe RB selon le nombre d'aires ganglionnaire

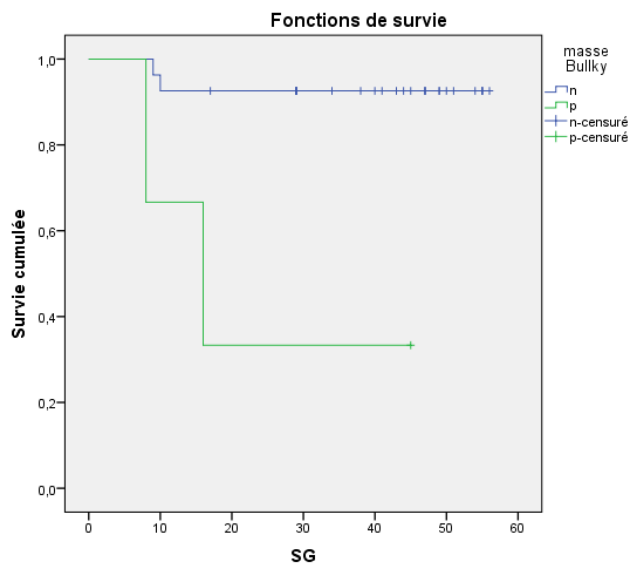
### 2.12.7 Survie Globale selon la masse Bulky $\geq 7\text{cm}$

Les patients qui n'ont pas de masse Bulky, mis sous protocole thérapeutique RFC ont une SG à 60 mois de 76,7%, et ceux qui ont un masse Bulky  $\geq 7\text{cm}$ , ont une SG à 60 mois de 80%. La différence n'est pas significative. (p : 0,920)



**Figure 44** : SG du groupe RFC selon la masse Bulky

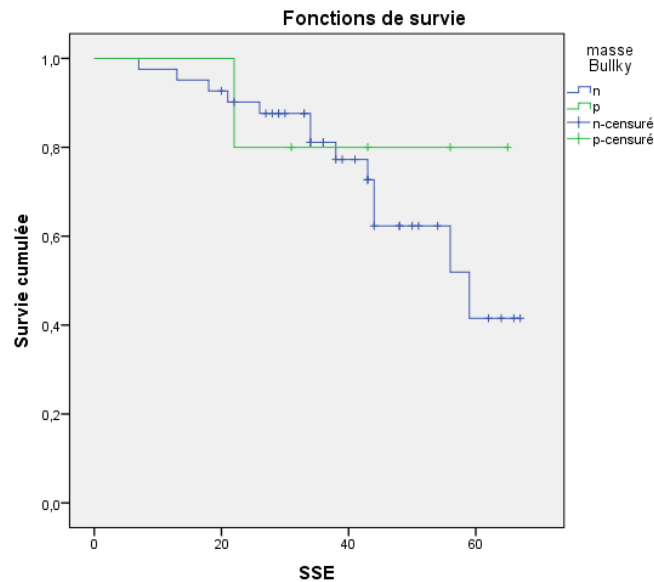
Dans le groupe de patients sous protocole thérapeutique RB, les patients qui n'ont pas de masse Bulky m, ont une SG à 60 mois de 92,6%, plus élevée que celle des patients qui ont une masse Bulky  $\geq 7\text{cm}$ , (SG à 60 mois = 33,3%). (p : 0,002)



**Figure 45** : SG du groupe RB selon la masse Bulky

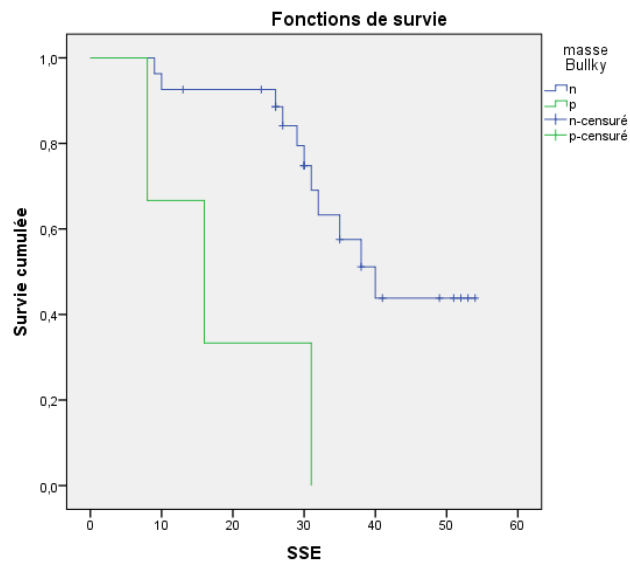
### 2.12.8 Survie Sans Evénement selon la masse Bulky $\geq 7\text{cm}$

Dans le groupe de patients sous le protocole RFC, les patients qui n'ont pas de masse Bulky, ont une SSE à 60 mois de 41,5%, et les patients qui ont une masse Bulky  $\geq 7\text{cm}$ , ont une SSE à 60 mois de 80%. Cependant la différence n'est pas significative. ( $p : 0,510$ ).



**Figure 46** : SSE du groupe RFC selon la masse Bulky

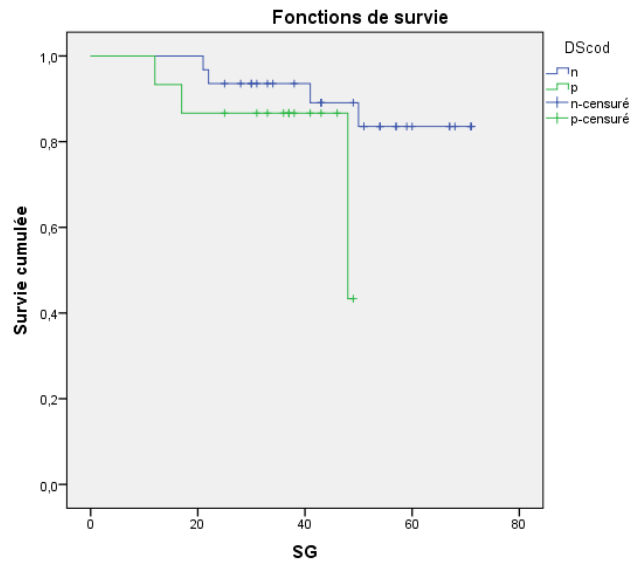
Pour le groupe de patients sous le protocole RB, les patients qui n'ont pas de masse Bulky, ont une SSE à 60 mois de 43,8%, meilleurs que celle des patients qui ont une masse Bulky  $\geq 7\text{cm}$ , (SSE à 60 mois de 00%). ( $p : 0,003$ ).



**Figure 47** : SSE du groupe RB selon la masse Bulky

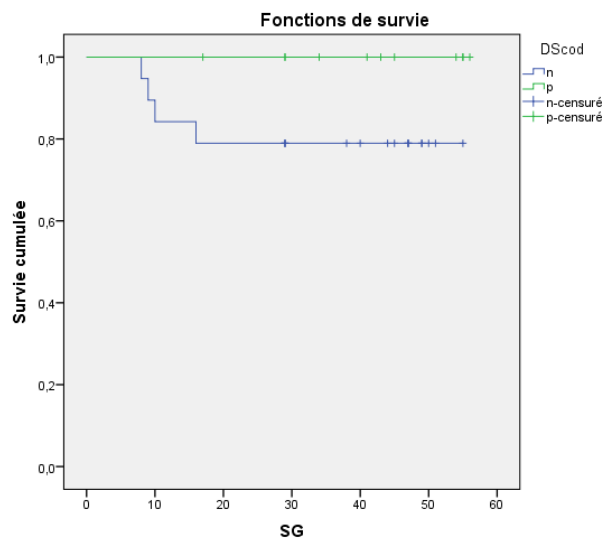
### 2.12.9 Survie Globale selon le DS $\geq 6$ cm

Pour le groupe de patients sous le protocole thérapeutique RFC, les patients qui ont un DS  $< 6$ cm, ont une SG à 60 mois de 83,5%, et les patients qui ont un DS  $\geq 6$ cm, ont une SG à 60 mois de 43,3%. Alors que la différence n'est pas significative. (p : 0,162).



**Figure 48** : SG du groupe RFCselon le DS

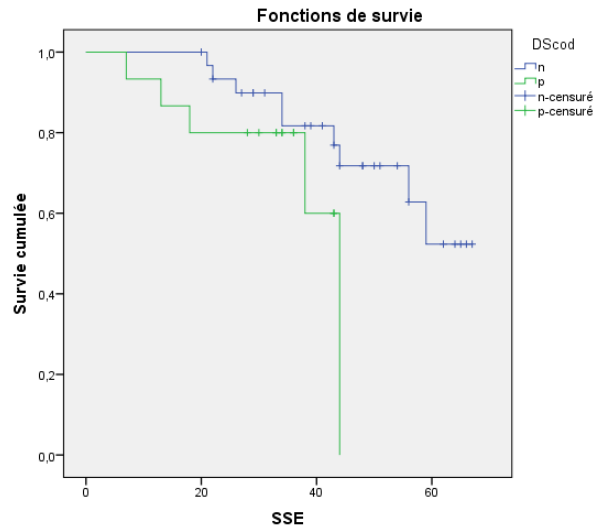
Pour le groupe de patients sous le protocole thérapeutique RB, les patients qui ont un DS  $\geq 6$ cm, ont une SG à 60 mois de 100%, meilleurs que celle des patients qui ont une DS  $< 6$ cm, (SG à 60 mois = 78,9%), cependant la différence n'est pas significative (p : 0,112).



**Figure 49** : SG du groupe RB selon le DS

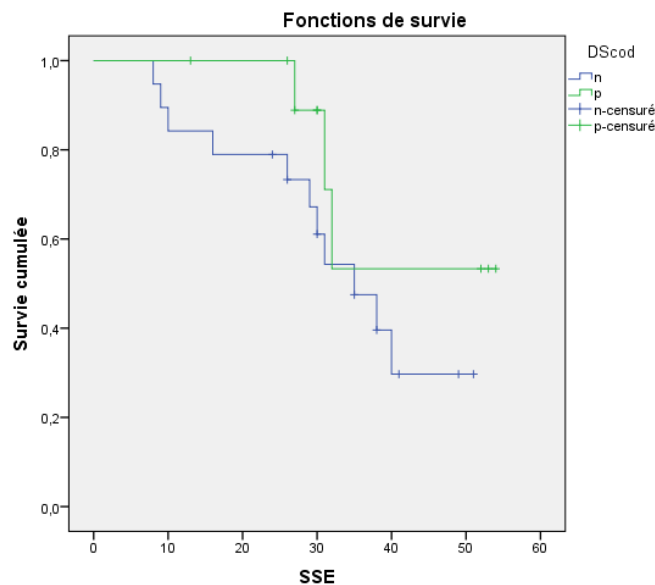
### 2.12.10 Survie Sans Evénement selon le DS $\geq 6\text{cm}$

Pour le groupe de patients sous le protocole thérapeutique RFC, les patients qui ont un DS  $< 6\text{cm}$ , ont une SSE à 60 mois de 52,3%, et les patients qui ont un DS  $\geq 6\text{cm}$ , ont une SSE à 60 mois de 00%. Cependant la différence n'est pas significative. ( $p : 0,112$ ).



**Figure 50** : SSE du groupe RFCselon le DS

Pour le groupe de patients sous le protocole thérapeutique RB, les patients qui ont un DS  $< 6\text{cm}$ , ont une SSE à 60 mois de 29,7%, et les patients qui ont une masse DS  $\geq 6\text{cm}$ , ont une SSE à 60 mois de 53,3%. Alors que la différence n'est pas significative. ( $p : 0,218$ )



**Figure 51** : SSE du groupe RB selon le DS

### 2.12.11 Survie Globale selon le CD38

Les patients qui ont un CD38 négatif, ont une SG à 60 mois de 86,5%, meilleurs que celle des patients qui ont un CD38 positif, (SG à 60 mois = 61%). (p : 0,043).

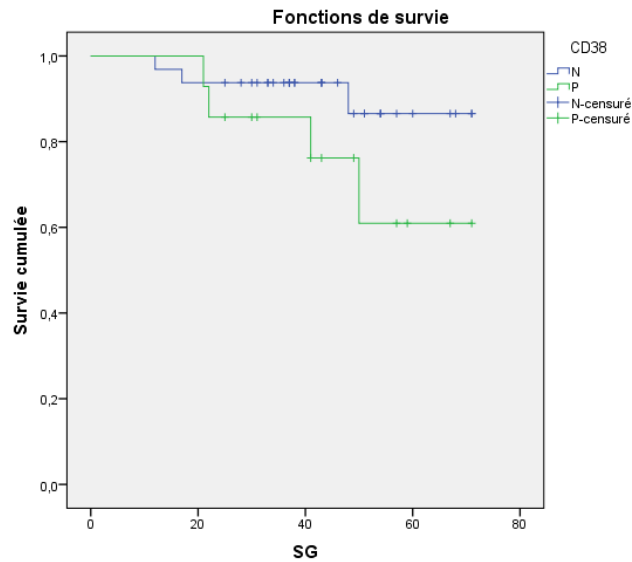


Figure 52 : SG du groupe RFC selon le CD38

Pour le groupe de patients sous le protocole thérapeutique RB, les patients qui ont un CD38 négatif, ont une SG à 60 mois de 94,7%, et ceux qui ont un CD38 positif, ont une SG à 60 mois de 72,7%. Cependant la différence n'est pas significative. (p : 0,094).

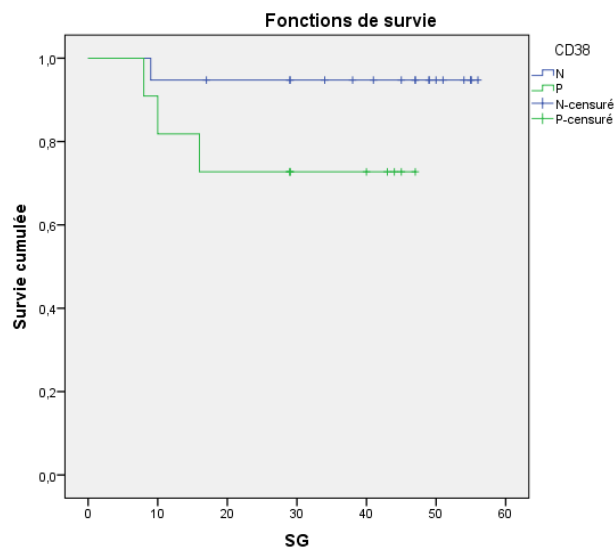
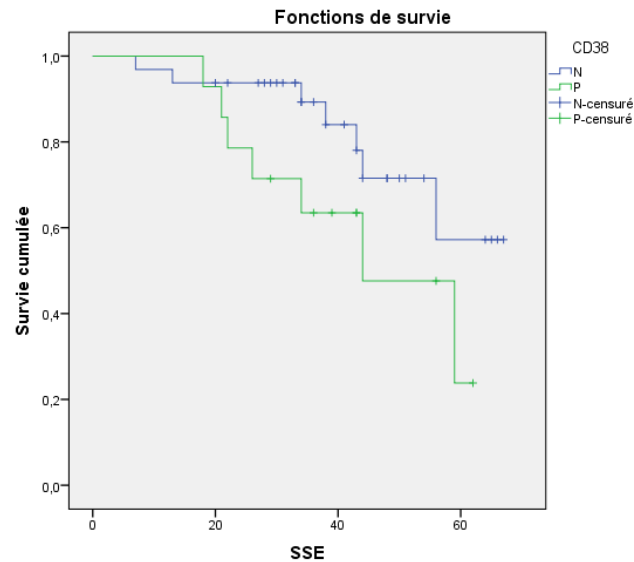


Figure 53 : SG du groupe RB selon le CD38

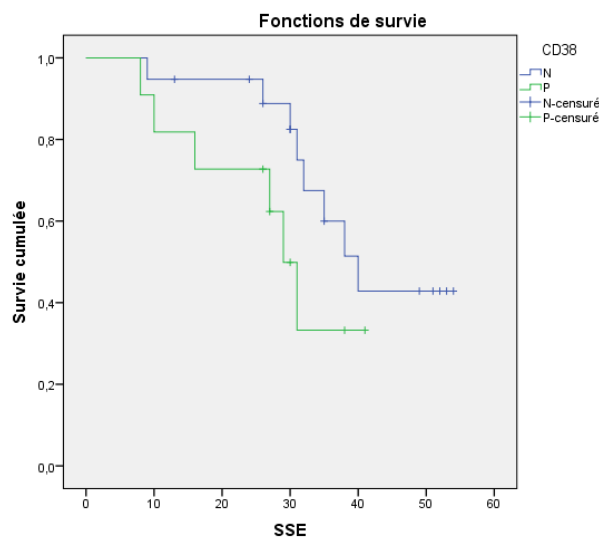
### 2.12.12 Survie Sans Evénement selon le CD38

Dans le groupe de patients sous le protocole thérapeutique RFC, les patients qui ont un CD38 négatif, ont une SSE à 60 mois de 57,2%, meilleurs que celle des patients qui ont un CD38 positif, (SSE à 60 mois de 23,8%). Cependant la différence n'est pas significative (p : 0,102).



**Figure 54 : SSE du groupe RFC selon le CD38**

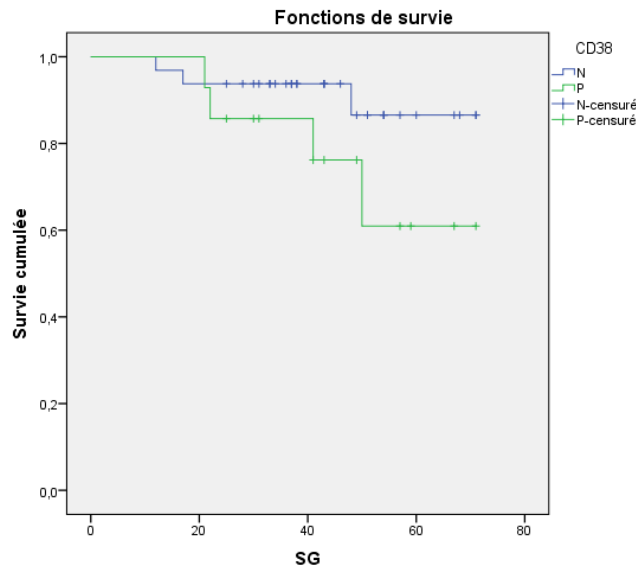
Dans le groupe de patients sous le protocole thérapeutique RB, les patients qui ont un CD38 négatif, ont une SSE à 60 mois de 42,8%, et les patients qui ont un CD38 positif, ont une SSE à 60 mois de 33,2%. Alors que la différence n'est pas significative. (p : 0,102).



**Figure 55 : SSE du groupe RB selon le CD38**

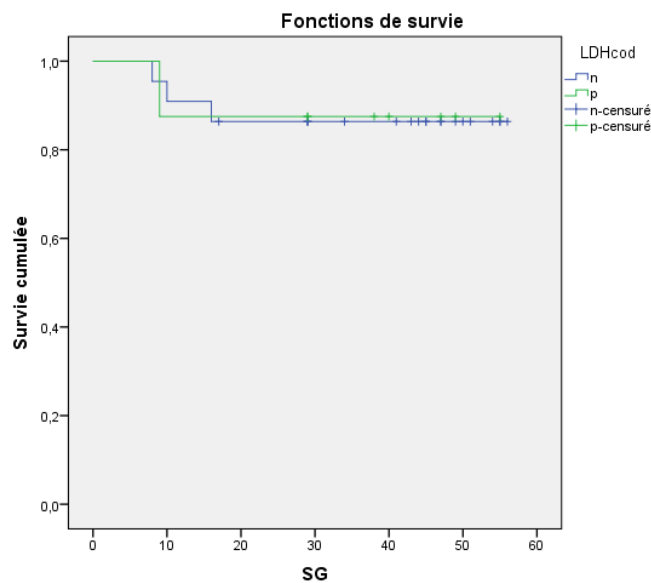
### 2.12.13 Survie Globale selon le taux de la LDH $\geq 350$ UI/L

Pour le groupe de patients sous le protocole thérapeutique RFC, les patients qui ont un taux de LDH < 350 UI/L, ont une SG à 60 mois de 86,5%, meilleurs que celle des patients qui ont un taux de LDH ≥ 350 UI/L, (SG à 60 mois de 61%), cependant la différence n'est pas significative (p : 0,145).



**Figure 56 :** SG du groupe RFC selon le taux de la LDH

Pour le groupe de patients sous le protocole thérapeutique RB, les patients qui ont un taux de LDH < 350 UI/L, ont une SG à 60 mois de 86,4%, et les patients qui ont une LDH ≥ 350 UI/L, ont une SG à 60 mois de 87,5%. Cependant la différence n'est pas significative (p : 0,953).

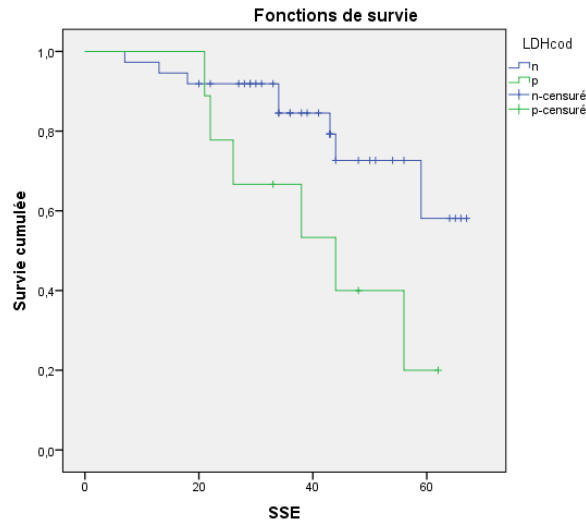


**Figure 57 :** SG du groupe RFC selon le taux de la LDH

#### 2.12.14 Survie sans événement selon le taux de la LDH ≥ 350 UI/L

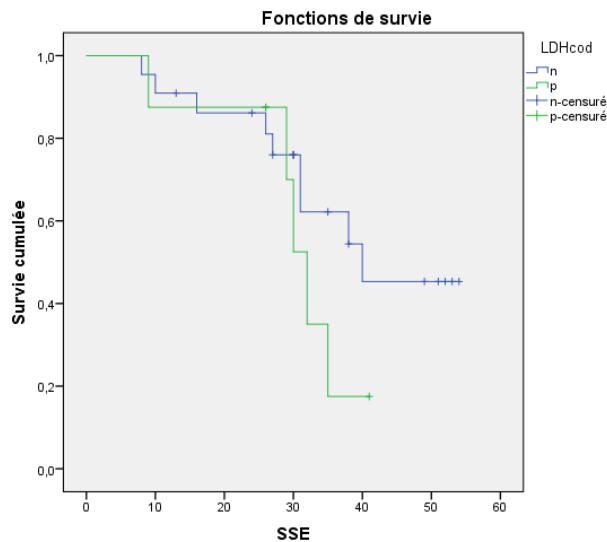


Dans le groupe de patients sous le protocole thérapeutique RFC, les patients qui ont un LDH < 350 UI/L, ont une SSE à 60 mois de 58,1%, meilleurs que ceux des patients qui ont un LDH ≥ 350 UI/L, (SSE à 60 mois = 20%). (p : 0,034).



**Figure 58 :** SSE du groupe RFC selon le taux de la LDH

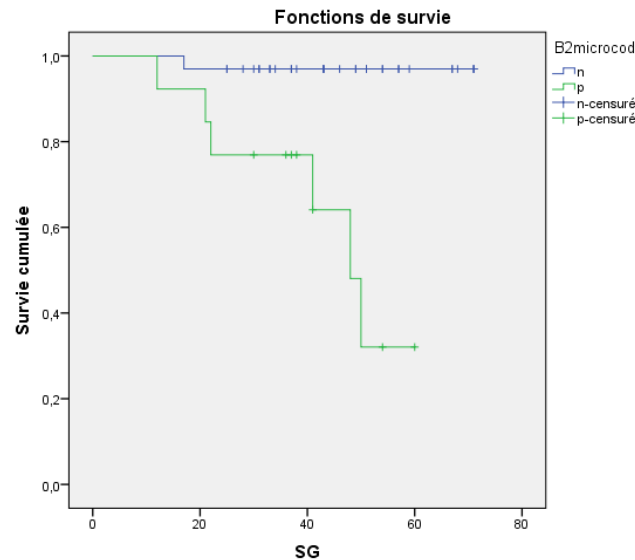
Pour le groupe de patients sous le protocole RB, les patients qui ont un taux de LDH < 350 UI/L, ont une SSE à 60 mois de 45,3%, et ceux qui ont un taux de LDH ≥ 350 UI/L, ont une SSE à 60 mois de 17,5%. Cependant la différence n'est pas significative. (p : 0,243).



**Figure 59 :** SSE du groupe RB selon le taux de la LDH

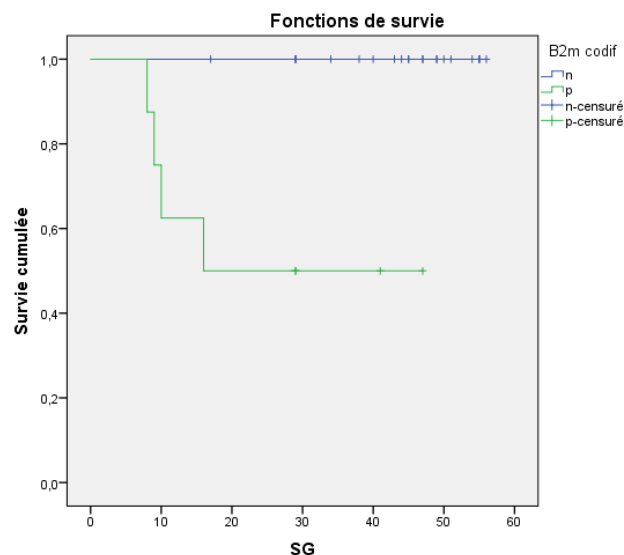
## 2.12.15 Survie Globale selon le taux de la Béta 2 microglobuline

Dans le groupe de patients sous le protocole thérapeutique RFC, les patients qui ont un taux de Béta 2 microglobuline  $< 3,50$  mg/l, ont une SG à 60 mois de 97%, meilleurs que celle des patients qui ont un taux de Béta 2 microglobuline  $\geq 3,50$  mg/l, (SG à 60 mois de 32,1%). (p : 0,000).



**Figure 60 :** SG du groupe RFC selon le taux de la  $\beta 2M$

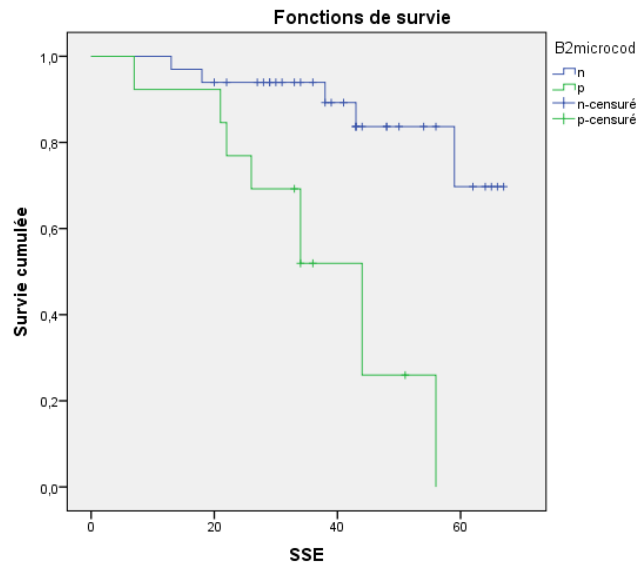
Pour le groupe de patients sous le protocole thérapeutique RB, les patients qui ont un taux de Béta 2 microglobuline  $< 3,50$  mg/l, ont une SG à 60 mois de 100%, meilleurs que celle des patients qui ont un taux de Béta 2 microglobuline  $\geq 3,50$  mg/l, (SG à 60 mois de 50%). (p : 0,000).



**Figure 61 :** SG du groupe RB selon le taux de la  $\beta 2M$

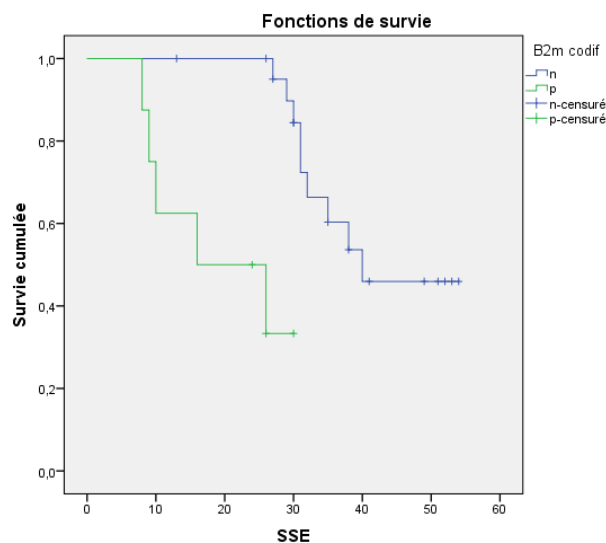
## 2.12.16 Survie Sans événement selon le taux de la Béta 2 microglobuline

Pour le groupe de patients sous le protocole RFC, les patients qui ont un taux de Béta 2 microglobuline  $< 3,50$  mg/l, ont une SSE à 60 mois de 69,7%, meilleurs que ceux des patients qui ont un taux de Béta 2 microglobuline  $\geq 3,50$  mg/l, (SSE à 60 mois de 00%). (p : 0,000).



**Figure 62 :** SSE du groupe RFC selon le taux de la  $\beta_2$ M

Pour le groupe de patients sous le protocole RB, les patients qui ont un taux de Béta 2 microglobuline  $< 3,50$  mg/l, ont une SSE à 60 mois de 46%, meilleurs que ceux des patients qui ont un taux de Béta 2 microglobuline  $\geq 3,50$  mg/l, (SSE à 60 mois de 33,3%). (p : 0,000).



**Figure 63 :** SSE du groupe RB selon le taux de la  $\beta_2$ M

### 2.12.17 Survie Globale selon le taux d'ombres de Gumprecht $\geq 30\%$

Dans le groupe de patients sous le protocole RFC, les patients qui ont un taux d'ombres de Gumprecht  $\geq 30\%$  ont une SG à 60 mois de 100%, meilleurs que celle des patients qui ont un taux d'ombres de Gumprecht  $< 30\%$ , (SG à 60 mois de 58,2%). (p : 0,007).

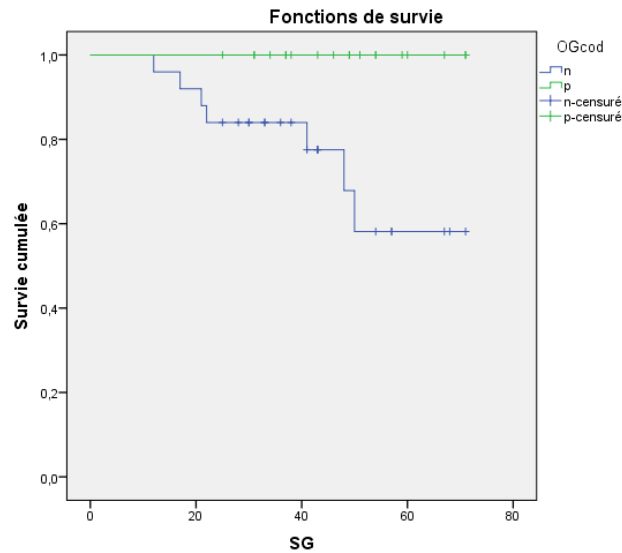


Figure 64 : SG du groupe RFC selon le taux d'OG

Pour le groupe de patients sous le protocole thérapeutique RB, les patients qui ont un taux d'ombres de Gumprecht  $\geq 30\%$  ont une SG à 60 mois de 92,9%, et les patients qui ont un taux d'ombres de Gumprecht  $< 30\%$ , ont une SG à 60 mois de 84,4%. Alors que la différence n'est pas significative (p : 0,447).

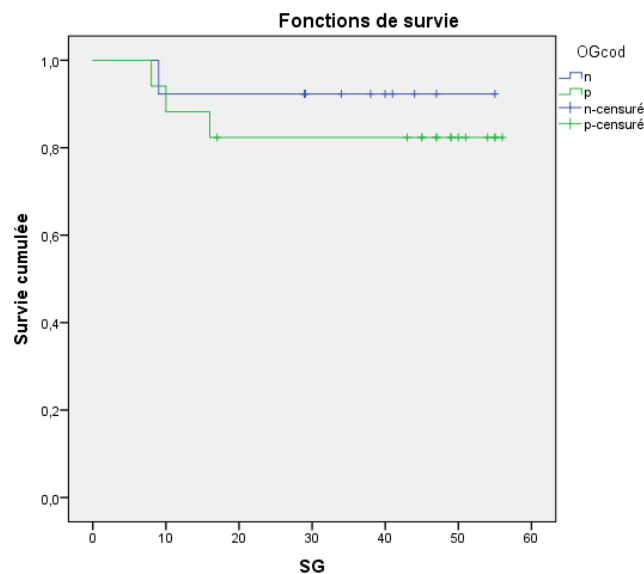
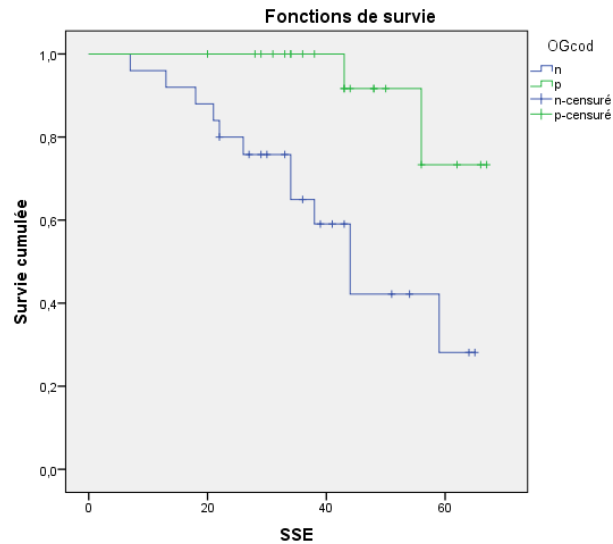


Figure 65 : SG du groupe RB selon le taux d'OG

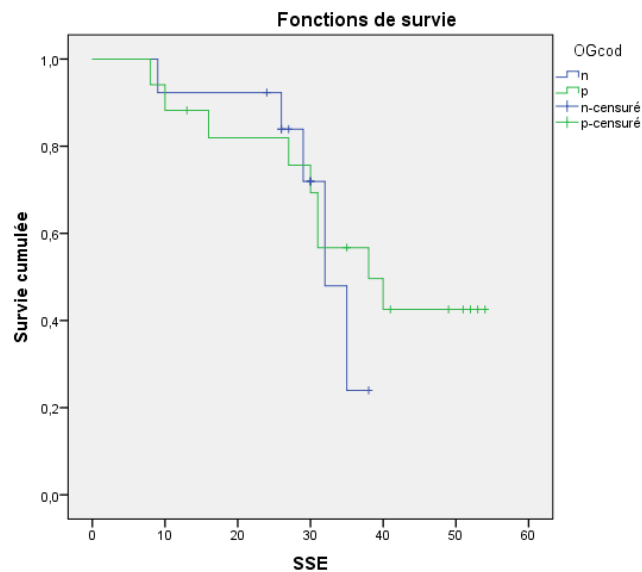
## 2.12.18 Survie Sans Événement selon le taux d'ombres de Gumprecht $\geq 30\%$

Pour le groupe de patients sous le protocole thérapeutique RFC, les patients qui ont un taux d'ombres de Gumprecht  $\geq 30\%$  ont une SSE à 60 mois de 73,3%, meilleurs que celle des patients qui ont un taux d'ombres de Gumprecht  $< 30\%$ , (SG à 60 mois de 28,1%). (p : 0,004).



**Figure 66 :** SSE du groupe RFC selon le taux d'OG

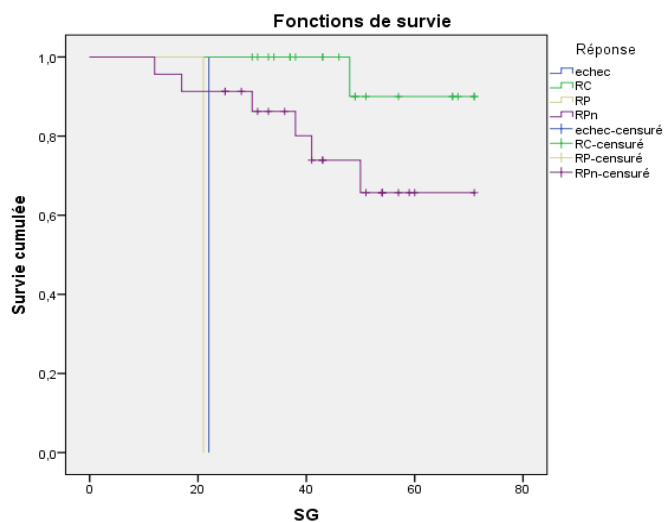
Dans le groupe de patients sous le protocole RB, les patients qui ont un taux d'ombres de Gumprecht  $\geq 30\%$  ont une SSE à 60 mois de 42,5%, meilleurs que celle des patients qui ont un taux d'ombres de Gumprecht  $< 30\%$ , (SSE à 60 mois de 24%). Mais la différence n'est pas significative (p : 0,661).



**Figure 67 :** SSE du groupe RB selon le taux d'OG

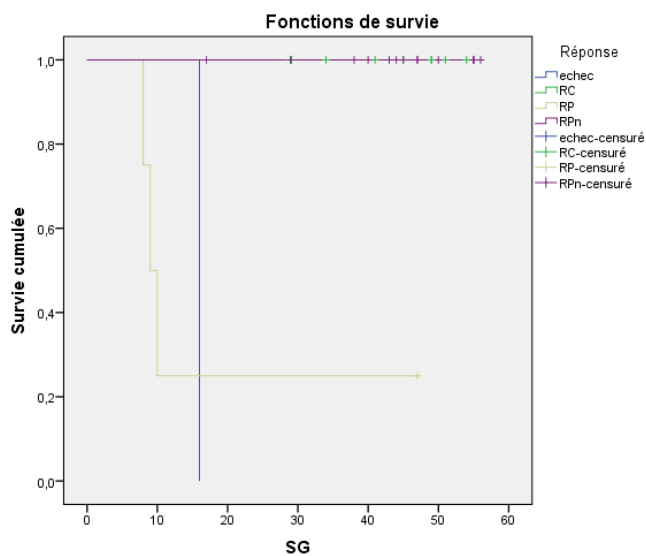
## 2.12.19 Survie Globale selon la réponse au traitement

Pour le groupe de patients sous le protocole thérapeutique RFC, les patients répondeurs au traitement ont une SG à 60 mois de 76,7%, meilleure que celle des patients non répondeurs (SG à 60 mois de 00%). (p : 0,000).



**Figure 68 :** SG selon la réponse au traitement par RFC

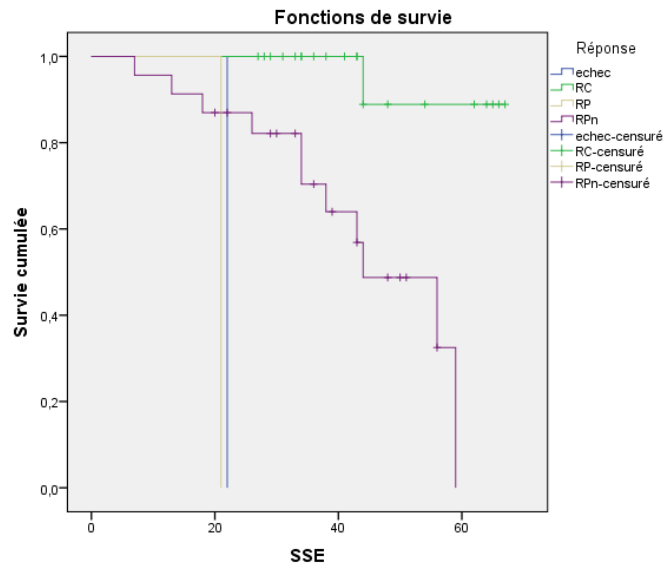
De même que pour le groupe de patients sous le protocole RB, les patients répondeurs au traitement ont une SG à 60 mois de 91,7%, meilleurs que celle des patients non répondeurs (SG à 60 mois = 00%). (p : 0,000).



**Figure 69 :** SG selon la réponse au traitement par RB

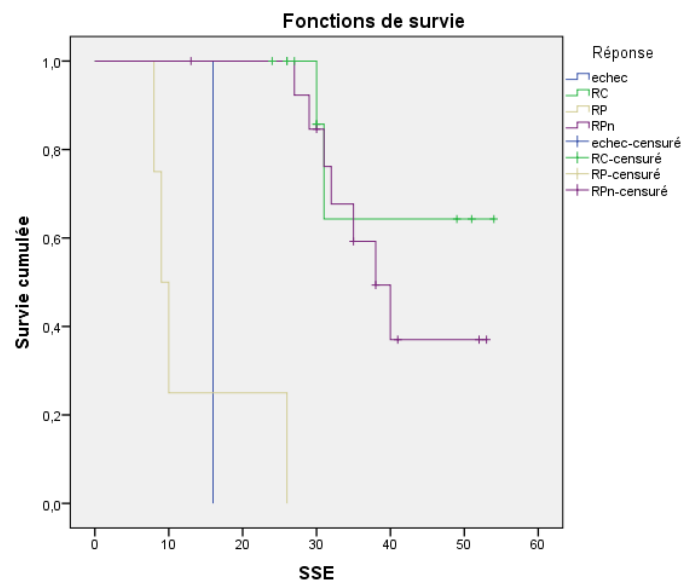
## 2.12.20 Survie sans événements selon la réponse au traitement

Pour le groupe de patients sous le protocole thérapeutique RFC, les patients répondeurs au traitement une SSE à 60 mois de 49,3%, meilleurs que celle des patients non répondeurs (SSE à 60 mois = 00%). (p : 0,002).



**Figure 70** : SSE selon la réponse au traitement par RFC

Pour le groupe de patients sous le protocole thérapeutique RB, les patients répondeurs au traitement une SSE à 60 mois de 50,1%, meilleurs que celle des patients non répondeurs (SSE à 60 mois = 00%). (p : 0,000).



**Figure 71** : SSE selon la réponse au traitement par RB

# DISCUSSION



### 3. DISCUSSION

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est la plus fréquente des leucémies chroniques chez l'adulte. Elle survient généralement après 50 ans et touche plus les hommes que les femmes. Elle est souvent d'évolution lente, c'est pourquoi elle est considérée comme chronique. La maladie est très hétérogène, certains patients ont une maladie indolente ne nécessitant pas de traitement alors que d'autres peuvent progresser rapidement et nécessitent un traitement peu de temps après le diagnostic. Seuls les patients atteints d'une maladie évolutive sont traités.

Le traitement de la LLC a bénéficié de progrès importants au cours des dernières décennies.

A partir des années 1970, le chlorambucil (Cbl.), agent alkylant était le principal traitement possible de cette hémopathie maligne mais, chez la moitié des patients, on observait une progression de la maladie dès la première année de traitement.

Au cours des années 1990 à 2000, Keating et ses collègues du MD Anderson ont été les premiers à utiliser la fludarabine, initialement en monothérapie, puis en association avec le cyclophosphamide (FC) et enfin avec l'ajout du rituximab (RFC) [162]. L'étude clinique randomisée UK LRF CLL4 [160] a prouvé que la fludarabine plus cyclophosphamide (FC) est supérieure à la fludarabine ou au chlorambucil seul en terme de survie sans progression (Celle-ci est respectivement de 43, 23 et 20 mois). Le grand essai randomisé CLL8 [161] a montré que l'ajout du rituximab au FC (RFC) est supérieur et par conséquent, l'immuno-chimiothérapie (RFC) est devenue le traitement standard de première ligne pour les patients jeunes < 65ans et fit, atteints de leucémie lymphoïde chronique. Cependant, ce régime est associé à des effets toxiques substantiels, surtout toxicité hématologique sévère chez 56% des patients et infections sévères chez 25% des patients pendant le traitement.

L'étude du groupe Allemand, de phase 2 [231] utilisant la combinaison de la Bendamustine et du rituximab (RB) en première ligne chez 117 patients non éligibles au RFC a permis des réponses globales chez 103 (88%) patients. La survie sans événement est de 40% à 34 mois. Les effets indésirables graves ont une faible incidence (neutropénie : 20% et infections : 8%). Ces résultats ont conduit à l'hypothèse que le traitement de première ligne avec la Bendamustine et le rituximab pourrait être tout aussi efficace et moins toxique que le traitement standard.

En raison des résultats thérapeutiques prometteurs des deux protocoles RFC et RB, nous avons opté pour ces deux schémas thérapeutiques pour nos patients fits atteints de LLC (RFC chez les sujets < 65ans et le RB chez les patients  $\geq$  65 ans) et nous avons proposé dans notre étude une évaluation thérapeutique de la survie sans événements (SSE), de la survie sans progression (SSP) et de la survie globale (SG) ainsi qu'une évaluation de la tolérance (toxicité) de ces deux protocoles. Nos résultats sont comparés à différentes études.

### 3.1 Données épidémiologiques

- La médiane d'âge à 64 ans (39-73) et le sex-ratio H/F à 3,25 des patients de notre étude sont dans l'intervalle des séries nationales et internationales (Tab XXXIII).

-La fréquence des cancers familiaux chez 2 patients (3%) rejoint l'étude multicentrique de l'approche épidémiologique menée sur une période de 2009 à 2013 [17], l'étude nationale multicentrique faite sur l'évaluation du FCR rapporte, un taux plus élevé (11%), du fait de l'inclusion de tous les cancers lymphoïdes et extra hématologiques [232].

**Tableau XXXIII** : Caractéristiques épidémiologiques dans différents séries

Caractéristiques	Notre étude (n : 76)	CLL10 [163] (n : 561)	Etude Nationale [232] (n : 163)	Etude Nationale [17] (n : 1210)
<b>Age médian</b>	64 ans (39-73)	62 ans (33 à 81)	59 ans (33-82)	67,5 ans (33 – 98)
<b>Sexe ratio H/F</b>	58 H/18 F:3,25	201 H/8 F:2,66	156 H/ 32 F: 4,9	824 H/386F: 2,13
<b>cancer familiaux</b>	3%	-	11%	4%

- La profession d'agriculteur retrouvée dans 7% dans notre cohorte se rapproche des deux études épidémiologiques nationales [16,17]. Des agents chimiques utilisés dans l'agriculture ont été suspectées mais aucune analyse des molécules chimiques utilisées en agricultures n'a été analysée [31].

- La LLC est décrite classiquement comme une maladie latente de découverte fortuite, lors d'un hémogramme qui objective une hyperlymphocytose persistante au moins pendant trois mois [3, 4]. Dans notre étude, la découverte fortuite dans 42% des cas est dans l'intervalle des deux études épidémiologique menées en Algérie [16,17] qui sont respectivement de 28% et 45% des cas versus 45% à plus de 50 % en Europe [247, 248] mais ceci, en raison des comorbidités associées suscitant des analyses biologiques répétés.

La maladie est symptomatique chez 44 patients (58%). En effet, des adénopathies superficielles sont retrouvées chez 37 patients (49%), une splénomégalie est palpée chez 3 patients (4%). Des cytopénies sont retrouvées chez 4 patients (5%), dont une anémie chez 3 patients (4%) et une thrombopénie chez 1 patient (1%). Ce taux élevé de formes symptomatiques dans notre étude par

rapport aux études européennes et américaine [161,162] sont dus au long délai diagnostique chez nos patients. Néanmoins, ceux-ci ne diffèrent pas des études nationales [16,17] et tunisiennes (Tab XXXIV).

**Tableau XXXIV** : Circonstances de découverte

Caractéristiques	Notre étude (n : 76)	Etude nationale [17] (n : 1210)	P	Etude tunisienne [233] (n : 464)	P
<b>Adénopathies superficielles</b>	37(49%)	532(44%)	0,421	217(46,8%)	0,756
<b>Splénomégalie</b>	3(4%)	63(5,2%)	0,629	15(3,2%)	0,747
<b>Anémie</b>	3(4%)	58(4,8%)	0,736	23(5%)	0,703
<b>Thrombopénie</b>	1(1%)	12(1%)	0,784	5(1%)	0,854
<b>Hyperlymphocytose</b>	32(42%)	545(45%)	0,617	204(44%)	0,761

- L'évaluation selon le score du CIRS retrouve une médiane à 2 (0 à 6) est similaire de l'étude CLL10 [163].

### 3.2 Caractéristiques cliniques et biologiques

- Le performance statut (PS) selon l'ECOG retrouve 75 % des patients en bon état général avec un score ECOG 0-1. Le score à 2 est plus fréquent dans notre cohorte, 21 % versus 2% dans le groupe CLL 10 [163].

- L'examen du frottis de sang objectivant un taux de LLC « forme variante ou atypique » de 16% et celui de la LLC typique à 84% rejoint ceux de la série Algérienne (Tab XXXV).

- La LLC dans sa forme variante (LLC mixte ou LLC/LPL) présente une évolution agressive, un stade avancé, des adénopathies superficielles et une splénomégalie plus fréquente [110]. Dans notre série, 25% de patients (3 cas/12) ayant une LLC dans sa forme variante sont au stade C versus 75% de patients avec une LLC typique.

**Tableau XXXV : Comparaison des formes cytologiques**

	<b>Notre étude (n : 76)</b>	<b>Etude nationale [17] (n : 1210)</b>	<b>P</b>
<b>LLC typique</b>	64(84%)	1065(88%)	0,325
<b>LLC mixte</b>	10(13%)	109(8.8%)	0,225
<b>LLC/ LPL</b>	2(3%)	36(2.7%)	0,863

- La répartition selon la classification de Binet est diversement appréciée, nous retrouvons un stade B plus élevé (53%) que le stade C (41%), cela se rapproche des résultats de l'étude multicentrique nationale et des études tunisiennes [1,2], mais diffère des deux études épidémiologiques sur la LLC menées en Algérie [16,17] où le taux des patients au stade C est plus élevé que celui des patients au stade B. Les études classiques des pays occidentaux retrouvent plutôt des stades précoces plus fréquents, néanmoins l'étude CLL10 retrouve 41% de cas au stade C.

**Tableau XXXVI : Comparaison de la répartition selon la classification de Binet**

	<b>Notre étude (n : 76)</b>	<b>Etude Nationale [232] (n : 163)</b>	<b>P</b>	<b>Etude tunisienne [233] (n : 66)</b>	<b>P</b>	<b>Etude CLL10 [163] (n : 561)</b>	<b>P</b>
<b>Stade A</b>	5(6%)	9(5,3%)	0,745	6(9%)	0,576	123(22%)	0,001
<b>Stade B</b>	40(53%)	78(47,9%)	0,491	28(43%)	0,224	208(37%)	0,224
<b>Stade C</b>	31(41%)	76(46,8%)	0,972	32(48%)	0,375	230(41%)	0,357

- Le CD38 qui régule l'apoptose et la prolifération des lymphocytes B [117, 118], son expression dans notre cohorte est de 33%, pratiquement similaire à celui de l'étude CLL10 (31%).

- Les études CLL10 et Italienne [163, 234] ont montré l'intérêt pronostic de la LDH. Dans notre série on trouve un taux élevé ( $\geq 350$ U/l) chez 21% des patients, ce qui se rapproche des résultats rapportés par les études européennes (23%) [163, 234].

- La  $\beta$ 2-microglobuline ( $\beta$ 2M), protéine extracellulaire appartenant au complexe HLA dont la forme soluble est détectable dans le sérum, son élévation ( $\beta$ 2M  $\geq 3,5$ mg/l) témoigne d'un stade avancé de la maladie et d'une charge tumorale élevée avec une infiltration ganglionnaire et médullaire [133,134]. Notre étude retrouve 28% de cas de  $\beta$ 2M élevé versus 31% dans l'étude CLL10 [163].

**Tableau XXXVII:** Comparaison des paramètres biologiques ; CD38, LDH et  $\beta$ 2M

	<b>Notre étude (n : 76)</b>	<b>Etude CLL10 [163] (n : 561)</b>	<b>P</b>
<b>CD38 &gt; 30%</b>	25(33%)	174(31%)	0,740
<b>LDH <math>\geq</math> 350U/l</b>	16(21%)	129(23%)	0,704
<b><math>\beta</math>2M <math>\geq</math> 3,5 mg/l</b>	21(28%)	174(31%)	0,547

### 3.3 La réponse au traitement

Dans notre série, le délai moyen entre le diagnostic et le traitement est relativement court de 4,75 mois (1 à 56 mois) versus 21,6 mois (4 -52 mois) dans l'étude CLL10 [163] et 24 mois (0-155) dans l'étude du MD. Anderson.

Plusieurs études recommandent la prophylaxie de la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* (PCP) et des infections zostériennes, généralement par valaciclovir et cotrimoxazole pendant et jusqu'à 6 mois après la fin du traitement par RFC ou RB en raison de leur toxicité sur la lignée granuleuse en induisant des neutropénies et une lymphopénie CD4 profondes et très durable [235, 236, 237]. De ce fait, tous nos patients avaient bénéficié d'une antibio-prophylaxie pendant et 6 mois après la fin du traitement par RFC ou RB avec du cotrimoxazole et de l'aciclovir.

Dans notre étude, le nombre moyen de cures reçues par patient est de 5,85 (1-6) versus 5,27 cures dans l'étude CLL 10 [163]. L'étalement moyen du traitement est de 6 mois (5-7 mois) dans notre travail. L'intervalle entre chaque cycle de chimiothérapie est maintenu à 4 semaines chez seulement les 61 patients qui ont reçu les facteurs de croissance granulocytaires (GCSF).

Nous avons évalué la réponse thérapeutique 2 à 3 mois après la fin du dernier cycle d'immuno-chimiothérapie (RFC ou RB) selon les critères du IWCLL, 49% des patients ont été évalués à 3 mois et 51% à 2 mois de la fin de la dernière cure, en fonction de la persistance ou non des cytopénies.

Nous avons considéré les rémissions complètes avec récupération incomplète de la moelle osseuse (RCi) comme des rémissions complètes car la récupération des cytopénies a été quasi-

totale après 3 à 6 mois de la fin du traitement. Seulement 1 patient sous protocole RFC a gardé une cytopénie de G1 à 12 mois. Aucune rechute lymphocytaire n'est observée à 12 mois.

- Pour le protocole RFC (Tab XXXVIII) :

Le taux de réponse globale (RG) à 98% observé dans notre cohorte est similaire à celui de l'étude CLL10 (RG : 97,8%) (p : 0,983).

Le taux de réponse complète dans notre série (46%) est comparable à ceux retrouvés dans les études allemandes CLL8 et CLL10 (RC : 40,1% - 47,4% respectivement).

De même le taux de RP + RPn de notre série à 52% corrobore les résultats de la série d'Eichhorst (RP à 50,9%).

Le taux de progression et d'échec de la maladie observé chez 2% des patients de notre étude, se rapproche des résultats de l'étude CCL10 (1,7%).

**Tableau XXXVIII : Réponses thérapeutique au RFC dans différents centres**

	<b>Notre étude (n : 46)</b>	<b>Etude CLL10 [163] (FCR n : 282)</b>	<b>P</b>	<b>Etude Nationale [232] (n : 163)</b>	<b>P</b>	<b>Etude tunisienne [238] (n : 66)</b>	<b>P</b>
<b>RG</b>	45(98%)	276(97,8%)	0,983	143(88%)	0,044	58(88%)	0,056
<b>RC</b>	21(46%)	134(47,4%)	0,814	-	-	47(71%)	0,006
<b>RP+RPn</b>	24(52%)	143(50,9%)	0,853	-	-	16(25%)	0,002
<b>E</b>	1(2%)	5(1,7%)	0,850	-	-	3(4%)	0,505

- Pour le groupe RB (Tab XXXIX) :

Le taux de RG à 97% est dans l'intervalle des séries publiées ayant évaluées l'efficacité et la tolérance du protocole RB et où les taux RG sont de 88%, 91% et 97,8% pour respectivement, l'étude de phase II du groupe allemand (GCLLSG), l'étude multicentriques de phase III MABLE [239] qui a comparé RB vs R-chlorambucil et de l'étude CLL10.

Le taux de réponse complète dans notre série (36,6%) se rapproche de celui de l'étude CLL10 (RC : 38,1%), qui ont traité des patients fits en première ligne comme dans notre série, mais il est plus élevé que celui de l'étude MABLE (RC : 24%) et de l'étude du groupe allemand (GCLLSG) (RC : 23%) qui ont pris des patients moins fits et traités en première et deuxième ligne.

Dans notre cohorte le taux de RP +RPn (60%) est proche de celui des séries de l'étude CLL10, de l'étude MABLE et de groupe allemand qui sont respectivement de 64,9% à 67% et 64,9%.

Le taux de progression et d'échec de la maladie dans notre étude est de 3,3% de patients se rapproche des résultats de l'étude CCL10 (E : 2,2%), mais relativement moins que l'étude

MABLE (6%) et l'étude du groupe allemand (GCLLSG) (9,4%) qui ont inclus des patients moins fits et traités en première et deuxième ligne thérapeutique.

**Tableau XXXIX : Réponses thérapeutique au RB dans différents centres**

	Notre étude (n : 30)	Etude CLL10 [163] (RB n : 279)	P	Etude MABLE [239] (n : 177)	P	Etude GCLLSG [231] (n : 117)	P
<b>RG</b>	29 (97 %)	273 (97,8%)	0,679	161 (91%)	0,292	103 (88%)	0,163
<b>RC</b>	11(36,6%)	106 (38,1%)	0,886	42 (24%)	0,133	27 (23%)	0,129
<b>RP+RPn</b>	18 (60%)	167 (59,7%)	0,987	119 (67%)	0,438	76 (64,9%)	0,613
<b>E</b>	1 (3,3%)	6 (2,2%)	0,679	11 (6%)	0,532	11 (9,4%)	0,278

- L'analyse des taux des réponses complètes selon le sexe dans notre série pour les deux groupes thérapeutiques objective une meilleure réponse chez les femmes que chez les hommes ce qui est rapporté aussi par la littérature [163]

-l'analyse de la réponse complète selon les différents paramètres de l'hémogramme, a mis en évidence que pour les deux groupes thérapeutiques, le taux de réponse complète est meilleur pour les patients qui ont un taux d'Hb  $\geq 10$ g/dl (p : 0,047) et un taux de plaquettes initial  $\geq 100$  G/L (p : 0,013), ce qui rejoint les données de la littérature. [163, 162,231]

Les ombres de Gumprecht, sont les restes nucléaires des lymphocytes rompus lors de la préparation du frottis sanguin périphérique et sont caractéristique de la LLC [110, 111]. Dans la présente étude, nous avons calculé le pourcentage de cellules sur les frottis sanguins au moment du diagnostic

Nous avons constaté que 38 patients (50%) ont un taux d'ombre de Gumprecht  $\geq 30\%$  mais sans incidence sur la réponse thérapeutique des deux groupes d'immuno-chimiothérapie (RFC, RB) ce qui corrobore les données de littératures [163, 239, 162].

-pour les deux groupes thérapeutiques le syndrome tumoral (le nombre d'aires ganglionnaires atteints et la splénomégalie) n'a pas d'incidence sur la réponse thérapeutique comme cela est décrit dans la littérature [239,162, 240,231], mais l'analyse de la RC selon la taille Bulky des ADP a mis en évidence que pour les deux groupes thérapeutiques,le taux de réponse (RC) est meilleur chez les patients qui n'ont pas d'ADP de taille Bulky (ADP < 7cm) (p : 0,015 pour le

groupe RFC et  $p : 0,004$  pour le groupe RB) et cela corrobore les données de la littérature [163, 239, 162, 240,231]

- Une expression élevée du CD38 est associée à plusieurs facteurs pronostiques défavorables tels que : le stade avancé de la maladie, une incidence plus élevée d'adénopathies, d'hépatomégalie, une cytogénétique à haut risque et une mauvaise réponse au traitement [117,118]. Dans notre étude, on observe des taux de réponses complètes obtenus meilleurs chez les patients avec un CD38 négatif (RC : 59% et 42% pour respectivement les patients ayant reçus les protocoles RFC et RB) par rapport à ceux ayant un CD 38 positif (RC : 14% et 37% pour respectivement les patients ayant reçus les protocoles RFC et RB), les différences ne sont pas significatives respectivement ( $p : 0,025$ ) et ( $p : 0,091$ ), ce qui confirme les données de la littérature [163, 239, 162, 240,231].

Classiquement, un taux de  $\beta 2$  microglobuline ( $\beta 2M$ ) élevé est également corrélé à une charge tumorale élevée et une mauvaise réponse au traitement [173]. En effet, dans notre étude, les taux les plus élevés de RC sont observés avec un taux de  $\beta 2$  microglobuline  $< 3,5$  mg/l.

•Pour le groupe RFC :

Le taux de RC est de 54% chez les patients ayant un taux de  $\beta 2M < 3,5$  mg/l contre 23 % chez les patients qui ont un taux de  $\beta 2M \geq 3,5$  mg/l ( $p : 0,083$ ). Dans la série du MD. Anderson de Thompson, le taux de RC est de 58% chez les patients avec une  $\beta 2M < 3,5$  mg/l vs 28% chez les patients avec une  $\beta 2M \geq 3,5$  mg/l [163, 240, 241].

•Pour le groupe RB :

Dans notre cohorte on observe une RC à 36% chez les patients qui ont un taux de  $\beta 2M < 3,5$  mg/l contre 37 % chez ceux ayant un taux de  $\beta 2M \geq 3,5$  mg/l ( $p : 0,001$ ). Dans l'étude du groupe allemand (GCLLSG) qui a évalué le RB chez des patients atteints de LLC, le taux de RC est de 26,7% vs 20,5% pour respectivement un taux de  $\beta 2M < 3,5$  mg/l vs  $\geq 3,5$  mg/l ( $p : 0,754$ ).

Dans notre étude, le bénéfice en termes de réponse au traitement (RFC ou RB) est notée quelque soit le stade de Binet (B et C) et le type cytologique de la LLC (typique et atypique). Il n'y a pas de différence significative entre les sous -groupes pronostiques.

En effet, dans les grandes séries de la littérature, certes l'avantage de l'immuno-chimiothérapie (RFC ou RB) est observé dans les différents stades de Binet mais le taux de réponse complète est significativement plus important dans les stades A et B par rapport au stade C [163, 162, 240, 241].



Le protocole RFC a permis des taux de réponses complète (RC), de 100% dans les stades A et 27% dans les stades B et C, cependant la différence n'est pas significative (p: 0,087). Nous n'avons pas trouvé de différence avec l'étude allemande (CLL10).

Dans notre série on observe 100% de RG dans le stade B versus 94% dans le stade C. Dans l'étude CLL10, le taux de RG observé est meilleur pour le stade B (99%) que le stade C (91%) mais sans différence significative (p : 0,496).

Le protocole RB a permis des taux de réponses (RG, RC), de 100% dans les stades A et 27% dans les stades B et C, cependant la différence n'est pas significative (p: 0,087).), nous n'avons pas trouvé de différence avec l'étude allemande (CLL10). Dans notre série on observe 100% de RG dans le stade B versus 94% dans le stade C. Dans l'étude CLL10, le taux de RG observé est meilleur pour le stade B (96%) que le stade C (91%) sans différence significative (p : 0,496).

### **3.4 Etude des rechutes**

Les rechutes sont quasi-inévitables puisque la LLC reste une maladie incurable. Dans notre étude les rechutes sont de l'ordre de 7 /45 (15,5%) patients et 10 /29 (34%) patients pour respectivement le groupe RFC et RB, ces taux plus faibles que ceux de l'étude CLL10 (106/282 (37,6%) patients, 159/279 (57%) patients pour respectivement RFC vs RB), s'expliqueraient par le manque d'information fournie par la recherche de la maladie résiduelle (MRD) de notre étude. En effet, une maladie résiduelle négative semble être le meilleur marqueur prédictif d'une durée de réponse, d'une survie sans progression et d'une survie globale allongées chez les patients qui atteignent une RPN ou RP et une RC [166,167].

### **3.5 Analyse des décès**

Dans notre étude, on enregistre pour les patients sous RFC, 7 décès (15%) et pour les patients du groupe RB, 4 décès (13%), ce taux de mortalité légèrement élevé par rapport à ceux des résultats de l'étude CLL10 qui a objectivé 30 /282 (10,6%) décès pour le bras FCR et 29 /279 (10,39%) décès pour le bras RB [163,242] est lié principalement au fait que notre série comporte plus de patients avec un stade avancé de la maladie, mais aussi au fait que nos patients sont moins fit (CIRS médian de nos patients est à 4 surtout pour le groupe RB vs CIRS: 0-2 des patients de l'étude CLL10) et également au manque de moyens de réanimation.

Dans notre série, pour le groupe RFC, les causes de décès principalement liées aux infections sont tout aussi retrouvées dans les autres séries. Effet, 4/7 (57%) patients sont décédés par septicémie à point de départ pulmonaire vs 43% dans la série d'Eichhorst, 1/7(14%) patient

décédé par dysenterie vs 17% dans l'étude CLL10, 1(14%) patient est décédé par hémorragie cérébro-méningée vs 11% dans l'étude CLL10, et 1/7(14%) patientest décédé par un adénocarcinome pulmonaire vs 23% décédés par cancer secondaire dans la série d'Eichhorst.

Pour le groupe RB, les décès en rapport avec les infections sont aussi au premier rang, avec 3/4 (75%) patients sont décédés par septicémie vs 41% dans l'étude CLL10. 1/ 4 (25%) patient est décédé suite à une myélodysplasie vs 17% dans la série d'Eichhorst sont décédés par des cancers secondaires.

## **3.6 Etudes des toxicités**

### **3.6.1 Les toxicités hématologiques**

- Le protocole RFC et RB induisent des taux élevés de réponses complètes avec une longue SSE au prix d'une toxicité hématologique grave et de complications infectieuses importantes.

- Plusieurs publications montrent que le protocole RFC est le plus souvent associé à des toxicités de grade 3-4 [163, 162, 240, 241].

Les toxicités hématologiques G3-4 (Tab XL) dans notre série sont moins fréquentes que celles de l'étude CLL10 d'Eichhorst (58,14% versus 90,8%). En effet, le taux de neutropénie G3-4 est moins important dans notre étude que dans la série d'Eichhorst (53,7% versus 83%), mais il se rapproche de celui de l'étude MDACC (52%) qui a inclut des patients jeunes (âge moyen à 57 ans) comme dans notre série. Celles de l'anémie sont de l'ordre de 3,33% versus 13% dans la série d'Eichhorst (CLL10), quant à la thrombopénie, le G3-4 est enregistré dans 1,11% des 270 cycles ce qui se rapproche du taux observé (4 %) dans la série de MDACC [162], mais moins important que celui de l'étude CLL10 (17%).

- Ces différences s'expliqueraient par le fait que la majorité des patients de notre étude et de celle MDACC sont plus jeunes que ceux de la série d'Eichhorst tout en sachant aussi que nous avons préconisé les facteurs de croissance pour des toxicités G2.

- Par ailleurs, les auteurs s'accordent pour la fréquence plus élevée de la neutropénie par rapport à l'anémie et la thrombopénie [163, 162].

**Tableau XL: Comparaison des toxicités hématologiques pour le protocole RFC**

		Notre étude (n : 30) 270 cycles	Etude CLL10 [163] (n : 282) 1609 cycles	P	MDACC [162] (n : 224) 1154 cycles	P
<b>Toxicités hématologiques</b>	<b>G3-4</b>	157(58,14%)	1460(90,8 %)	0,001	-	-
<b>Neutropénie</b>	<b>G3-4</b>	145(53,7 %)	1335(83 %)	0,045	600(52%)	0,612
<b>Thrombopénie</b>	<b>G3-4</b>	3(1,11 %)	274(17%)	0,343	46(4 %)	0,019
<b>Anémie</b>	<b>G3-4</b>	9(3,33%)	209(13%)	0,146	-	-

- Pour le protocole RB (Tab XLI), Les toxicités hématologiques G3-4 sont moins fréquentes dans notre étude que dans celles de CLL10 d'Eichhorst et GCLLSG (22,28% vs 78,5 % vs 41,5% respectivement). En effet le taux des neutropénies G3-4 (18,28%) des 175 cycles de RB se rapproche de celui du groupe Allemand (GCLLSG) (19,7%) mais plus faible que celui de la série d'Eichhorst (59%) et MABLE (56%). La thrombopénie observée dans 10% des cas est dans l'intervalle des études CLL10 (14%) et GCLLSG (5,7%). Quant à l'anémie, elle est très rare (2,28%) chez nos patients ce qui se rapproche des résultats de l'étude GCLLSG (4,5%) mais loin de ceux de la série CLL10 (10,4%).

- Ces différences s'expliqueraient par le fait que la majorité des patients de notre étude sont plus jeunes que ceux de la série d'Eichhorst, tout en sachant aussi que nous avons préconisé les facteurs de croissance pour des toxicités G2.

**Tableau XLI : Comparaison des toxicités hématologiques pour le protocole RB**

		Notre étude (n : 30) 175 cycles	Etude CLL10 [163] (n : 279) 1620 cycles	p	MABLE [239] (n : 177) 1017 cycles	GCLLSG [231] (n : 117) 599 cycles	p
<b>Toxicités hématologiques</b>	<b>G3-4</b>	39(22,28%)	1271(78,5 %)	6,648	-	249(41,5%)	3,437
<b>Neutropénie</b>	<b>G3-4</b>	32(18,28%)	956(59%)	7,901	569(56%)	118(19,7%)	0,677
<b>Thrombopénie</b>	<b>G3-4</b>	18(10%)	233(14,4%)	0,137	-	34(5,7%)	0,032
<b>Anémie</b>	<b>G3-4</b>	4(2,28%)	168(10,4%)	0,005	-	27(4,5%)	0,187

### 3.6.2 Les toxicités infectieuses

- Dans le groupe RFC

Les infections sont observées seulement chez 17 /46 (37%) patients dans notre série versus 74% (208 /282) dans l'étude CLL10 (Tab XLII). Cela est probablement lié à la fréquence de la neutropénie G3-4 qui est plus importante dans la série d'Eichhorst (83% versus 53,7 %), et au nombre significativement plus élevé de patients âgés de plus de 65 ans dans l'étude CLL10 (15% vs 30,5%).

Dans notre série, nous avons observé 109 épisodes infectieux /270 cycles (40%) et dont 11 épisodes (4%), relèvent d'infections majeures, alors que l'étude MDACC de Keating et Tam a enregistré 172 épisodes infectieux / 1154 cycles (15%) et dont 31 épisodes (3%) étaient des infections majeures. Par contre dans la série d'Eichhorst, le taux de neutropénie G3-4 de 83% est significativement plus élevé que dans notre étude, cela ayant occasionné un taux plus élevé d'infections (G1-4: 59%) dont 39,1% sont des infections majeures. De plus l'antibio-prophylaxie de la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* n'était pas systématique dans la série d'Eichhorst. Par contre l'étude CLL8 a démontré un taux total d'infections à 25% et dont 8,7% étaient des infections majeures.

Dans notre étude, ces infections sont majoritairement bactériennes de siège pulmonaires comparable aux données de la littérature, notamment l'étude CLL10, CLL8 et MDACC [235, 232,230]. Les infections virales sont observées dans 1,8%, ce qui est similaire au taux (2%) des séries de MDACC et de CLL8. Par contre, dans la série d'Eichhorst, les infections virales sont observées à un taux plus élevé (9%).

Dans notre étude, aucun cas d'infection fongique n'est enregistré mais la série du MDACC apporte 2 cas d'aspergillose /1154 (1%). Dans l'étude CLL8, le taux d'infections fongiques est inférieur à 1%.

**Tableau XLII : Comparaison des infections pour le protocole RFC**

	<b>Notre étude n : 46 270 cycles</b>	<b>CLL10 [163] n : 282 1609 cycles</b>	<b>p</b>	<b>CLL8 [240] n : 408 2342 cycles</b>	<b>p</b>	<b>MDACC [162] n : 375 1154 cycles</b>	<b>p</b>
<b>Infections totales</b>	109(40%)	945(59%)	0,845	585(25%)	0,899	173(15%)	0,017
<b>Infection G3-G4</b>	11(4%)	629(39,1%)	0,004	204(8,7%)	0,008	35(3%)	0,383
<b>Bactérienne</b>	8(7%)	434(27%)	0,037	70(3%)	0,981	38(3,3%)	0,782
<b>Pneumopat</b>	5(5,5 %)	273(17%)	0,594	159(6,8%)	0,001	25(2,15%)	0,745
<b>Virale</b>	2(1,8%)	145(9%)	0,622	47(2%)	0,145	23(2%)	0,158
<b>Fongique</b>	-	16(1%)	-	22(<1%)	-	12(1%)	-

-Pour le groupe RB

Dans notre série, on a observé 54 épisodes infectieux /175 cycles (31%) et dans 6 épisodes (3%) il s'agit d'infections majeures (Tab XLIII), ce qui est nettement inférieur aux résultats de l'étude de GCLLSG de Kirsten Fischer qui a rapporté 72 épisodes infectieux grade 3 et 4 /599 cycles (12%), et de l'étude CLL10 qui a rapporté un taux plus élevé d'infection grade 3 et 4 à 25%, cela est probablement lié au taux élevé de neutropénie grade 3 et 4 (59% versus 18,22% dans notre étude) et également au fait que l'utilisation du G-CSF et de l'antibio-prophylaxie n'était pas systématique pour tous les malades dans l'étude CLL10.

Il s'agit d'infection bactérienne majeure dans 9,25% des cas, de siège pulmonaire dans 5,5% des cas et d'infection virale dans 1,8% des cas, ce qui se rapproche des résultats de l'étude du groupe allemand (GCLLSG), et de ceux de l'étude CLL10 sauf pour le taux d'infection bactérienne grade 3 et 4 (20%) qui plus élevé est en rapport avec un taux plus élève de neutropénie G3-4 (59%).

**Tableau XLIII : Comparaison des infections pour le protocole RB**

	Notre étude (n : 30) 175 cycles	CLL10 [163] (n : 279) 1620 cycles	P	GCLLSG [231] (n : 117) 599 cycles	P
<b>Infections totales</b>	54(31%)	875(54%)	0,023	-	-
<b>Infection G3-G4</b>	6(3%)	405(25%)	0,003	72(12%)	0,0008
<b>bactérienne</b>	5(9,25%)	324(20%)	0,171	58(9,7%)	0,0036
<b>pneumopathie</b>	3(5,5 %)	113(7%)	0,007	46(7,7%)	0,0043
<b>Virale</b>	1(1,8%)	16(1%)	0,581	6(1%)	0,5968

### 3.6.3 Les toxicités extra-hématologiques

**Tableau XLIV : Comparaison des toxicités extra-hématologiques pour le protocole RFC**

	Notre étuden : 46		CLL10 [235]n : 279	
	G1-G2	G3-G4	G1-G2	G3-G4
<b>RLP</b>	2(4%)	3( <b>6,5%</b> )	8 (4%)	11( <b>6%</b> )
<b>Cardio-pulmonaires</b>	2(4%)	3(6,5%)	8 (4%)	14 (8%)
<b>Nausées/vomissement</b>	4(9%)	4( <b>9%</b> )	15(8%)	17( <b>9%</b> )
<b>Neuropsychiatriques</b>	2(4%)	2(4%)	7(4%)	8(4%)
<b>Cutanés, urticaire</b>	5(11%)	2(4%)	18(9%)	6(3%)
<b>Fièvre</b>	4(9%)	2(4%)	9(5%)	2(1%)
<b>Trouble rénal</b>	1(2%)	2(4%)	3(2%)	5(3%)
<b>Asthénie</b>	2(4%)	1(2%)	5(3%)	00

Dans notre cohorte les taux des toxicités extra hématologiques des deux groupes thérapeutiques (RFC, RB) sont similaires à ceux décrit par les différentes études de la littérature [163, 239, 162,231].

**Tableau XLV : Comparaison des toxicités extra hématologiques pour le protocole RB**

	Notre étude n : 30		CLL10 [163] n : 282	
	G1-G2	G3-G4	G1-G2	G3-G4
<b>RLP</b>	2(7%)	3( <b>10%</b> )	3(3%)	12( <b>11%</b> )
<b>Cardio-pulmonaires</b>	2(7%)	2( <b>7%</b> )	8(7%)	7( <b>7%</b> )
<b>Nausées/vomissement</b>	2(7%)	1(3%)	5(5%)	5(5%)
<b>Neuropsychiatriques</b>	2(7%)	1(3%)	9(8%)	4(4%)
<b>Cutanés, urticaire</b>	3(10%)	0	11(10%)	3(3%)
<b>Fièvre</b>	2(7%)	2(7%)	4(4%)	3(3%)
<b>Trouble rénal</b>	1(3%)	0	2(2%)	2(2%)
<b>Asthénie</b>	1(3%)	1(3%)	1(1%)	1(1%)

### 3.7 Etude des survies

#### 3.7.1 Etude de la SG

Pour le groupe RFC, nos résultats corroborent les données de l'étude CLL10 (Tab XLVI). La SG à 36 mois et à 60 mois de notre étude rejoint celle de l'étude CLL10 de Kutsch (90,6% versus 91,3%) et (78% versus 80,9%) respectivement.

De même que pour le groupe RB, nos résultats rejoignent ceux de l'étude CLL10. En effet après un délai médian de suivi de 43,5 mois (8-56 mois) dans notre étude versus 58,2 mois dans l'étude CLL10 actualisé en 2020 par Kusch [242], la SG à 36 mois est de 86,7% versus 90,5% dans l'étude CLL10 et à 60 mois, de 86,7% versus 80,1% (Tab XXXXVI).

**Tableau XLVI : Comparaison de la SG des protocoles RFC/RB avec CLL10**

	<b>Notre étude</b> <b>(n : 46)</b>	<b>CLL10 de Kutsch</b> <b>[242]</b> <b>(n : 282)</b>	<b>P</b>	
<b>RFC</b>	SG à 36 mois	42 (90,6%)	257 (91,3%)	0,861
	SG à 60 mois	36 (78%)	228 (80,9%)	0,681
<b>RB</b>		<b>(n : 30)</b>	<b>(n : 279)</b>	
	SG à 36 mois	26 (86,7%)	252 (90,5%)	0,526
	SG à 60 mois	26 (86,7%)	223 (80,1% <sup>o</sup> )	0,375

### 3.7.2 Etude de la SSP

Pour le groupe RFC, après un délai médian de suivi de 43 mois (12-71 mois) dans notre étude versus 58,2 mois dans l'étude CLL10 de Kutsch [242], la médiane de la SSP dans notre série est non atteinte contre 57,6 mois dans la série de Kutsch (update de l'étude CLL10 en 2020) [242], La SSP de notre série, à 36 mois et à 60 mois est similaire à celle de l'étude CLL10 (79,4% vs 82,8% et 50% vs 51,6% respectivement), (Tab XLVII).

Pour le groupe RB après un délai médian de suivi de 43,5 mois (8-56 mois) dans notre étude versus 58,2 mois dans l'étude CLL10 [242], la médiane de SSP de notre étude est légèrement inférieure à celle de la série de Kutsch (40 mois versus 42,3 mois).

La SSP de notre étude à 36 mois est à 62,4% versus 58% et à 60 mois elle est de 41% versus 39,5%. Cette légère différence s'explique par l'âge médian des patients traité par le protocole RB de notre série qui est de 66 ans contre 61 ans du bras RB de l'étude CLL10, de plus nos patients sont moins fits que ceux de l'étude CLL10 (CIRS à 4 versus 2).



**Tableau XLVII : Comparaison de la SSPdes protocoles RFC/RB avec CLL10**

		<b>Notre étude (n : 46)</b>	<b>CLL10 [242] (n : 282)</b>	<b>P</b>
<b>RFC</b>	Médiane SSP	non atteinte	57,6 mois	
	SSP à 36 mois	37 (79,4%)	233 (82,8%)	0,718
	SSP à 60 mois	23 (50%)	146 (51,6%)	0,824
		<b>(n : 30)</b>	<b>(n : 279)</b>	
<b>RB</b>	Médiane SSP	40 mois	42,3 mois	
	SSP à 36 mois	19 (62,4%)	162 (58%)	0,729
	SSP à 60 mois	12 (41%)	110 (39,5%)	0,938

### 3.7.3 Etude de la SSE

Pour le groupe RFC de notre étude, la médiane de la SSE à 59 mois (Fig 20) versus 56,7 mois dans l'étude CLL10 [242] et de 6,4 ans pour l'étude MDACC actualisé par Thompson en 2016 [243] est dans l'intervalle de ces études. De même que pour le groupe RB, la médiane de la SSE de 40 mois est dans l'intervalle des données de la littérature (40-41,7 mois) pour respectivement l'étude CLL10 [242] et l'étude MABLE [239].

### 3.7.4 Comparaison des survies selon les différents facteurs pronostiques

Dans les plus grandes séries de la littérature, le bénéfice du RFC en termes de SG et de SSP est observé dans les stades A et B [241,163, 162, 240]. Dans notre série, la médiane de la SG n'est pas atteinte quel que soit le stade de Binet (A, B et C) (Fig 24), ces résultats rejoignent les données de la littérature (CLL10, MDACC). La SG du stade A à 100% est meilleure que celle du stade B (81,3%) qui est meilleure que celle du stade C (48,1%) (p : 0,014).

Le bénéfice du RFC en terme de SSE (Fig 26) a été observé dans notre série dans le stade A et B par rapport au stade C, toutefois la différence n'est pas significative (p : 0,107).

Nos résultats rejoignent les données de la littérature, notamment dans l'étude CLL10, du MDACCet celle de CLL8.

Pour le groupe RB de notre étude, les taux de SG (Fig 25) et de SSE (Fig 27) selon les stades de Binet confirment les données de la littérature [163, 241,231].

La SG du stade A et B de 100% et celle du stade C de 73,3% est sans différence significative entre les stades A et B vs stade C de Binet (p: 0,107).

Pour les deux groupes thérapeutiques (RFC, RB), les taux de SG (Fig 32, 33, 36, 37) et SSE (Fig 34, 35, 38, 39) sont meilleurs pour les patients dont le taux d'Hb  $\geq 10$ g /dl (p : 0,008) et taux de plaquettes  $\geq 100$  G/l (p: 0,008) et rejoignent les données de la littérature [241, 163, 239, 162, 231, 243].

Dans notre étude, les deux protocoles d'immuno-chimiothérapie (RFC et RB) sont efficaces quel que soit le nombre d'aires ganglionnaires atteints, SG (Fig 40, 41) et SSE (Fig 42, 43) pour les deux groupes et ces résultats rejoignent ceux de la littérature [163, 240, 162, 231].

La présence de syndrome tumoral important particulièrement une masse Bulky ou une splénomégalie a un impact négatif sur les survies, cependant la définition de la forme Bulky n'est pas consensuelle dans toutes les études publiées (> 5cm, > 7 cm, >10 cm). Parmi les critères d'évolutivité de la maladie définissant une LLC active, on retrouve une splénomégalie massive avec un DS > 6 cm et une adénopathie >10 cm. En effet dans notre étude le traitement par le RFC a été efficace quel que soit la forme Bulky ganglionnaire ou splénique comme en témoignent les médianes de SG non atteintes (Fig 44,45). Pour la SSE (Fig 46,47), les patients qui n'ont pas de masse Bulky, ont une SSE à 60 mois de 41,5%, et les patients qui ont une masse Bulky  $\geq 7$ cm, ont une SSE à 60 mois de 80% (p: 0,510), ces résultats diffèrent de celles de la littérature [163, 162] et expliquées probablement par les anomalies cytogénétiques fréquentes dans la LLC et non documentées dans notre étude.

Par contre dans le groupe RB, l'impact du traitement sur la durée des survies (SG et SSE) est très significatif et rejoint les résultats de la littérature [239, 231].

L'impact pronostic du facteur de prolifération CD38 a été largement démontré dans plusieurs séries publiées [163, 239, 162]. En effet dans notre étude et pour les deux groupes thérapeutiques (RFC, RB) la SG (Fig 52, 53) et la SSE (Fig 54, 55) sont meilleures dans le groupe pronostique favorable avec un CD38 négatif par rapport au groupe pronostique à CD38 positif. Les médianes des SG ne sont pas atteintes dans la cohorte avec un CD38 négatif alors que les médianes des SSE dans le groupe à CD38 positif sont respectivement pour les deux groupes thérapeutiques (RFC, RB) de 44 et 16 mois. La différence n'est significative que pour le RFC, la SSE est de 57,2% à 60 mois pour le groupe avec un CD38 négatif vs 23,8% pour le groupe avec un CD38 positif (p: 0,102), de même, pour le protocole RB la SSE est de 42,8% à 55 mois pour le groupe avec un CD38 négatif vs 33,2% pour le groupe avec un CD38 positif (p: 102). Nos résultats

diffèrent des données de la littérature [163, 239, 162], probablement par le nombre restreint de notre série.

**Tableau XLVIII : Comparaison des survies selon les différents facteurs pronostiques RFC**

	Notre étude n : 46		p	Etude CLL10 [163] n : 282		MDACC [162] n : 375	
<b>CD 38 +</b>	SSE	23,8%	0,102	SSE	25%	SSE	24%
<b>CD 38-</b>	SSE	57,2%		SSE	67,9%	SSE	58,7%
<b>LDH <math>\geq</math>350 UI/l</b>	SSE	20%	0,034	SSE	23,9%	SSE	22,8%
<b>LDH &lt;350 UI/l</b>	SSE	58,1%		SSE	67,7%	SSE	63,2%
<b><math>\beta</math>2M <math>\geq</math> 3,5 mg</b>	SSE	00%	0,000	SSE	10,6%	SSE	9,8%
<b><math>\beta</math>2M &lt; 3,5 mg</b>	SSE	69,7%		SSE	75,6%	SSE	71,1%
<b>OG &lt; 30%</b>	SSE	28,1%	0,004	SSE	30%	SSE	--
<b>OG <math>\geq</math>30%</b>	SSE	73,3%		SSE	--	SSE	--

Le taux de la LDH est corrélé à la masse tumorale. En effet dans notre étude et pour le groupe RFC on a observé une SG (Fig 56,57) et SSE (Fig 58,59) meilleures chez les malades ayant un taux de la LDH <350 UI/l (p : 0,00), ce qui rejoint les résultats de la littérature [163,240]. Cependant pour le groupe thérapeutique RB de notre série, il n'y a pas d'impact du taux de la LDH sur la survie et cela s'explique probablement par le faible taux des patients ayant une masse Bulky dans le groupe RB (10%) par rapport au groupe RFC (17%).

Des taux élevés de la  $\beta$ 2 microglobuline ( $\beta$ 2M) sont associés à une survie médiocre dans plusieurs études et constituent un marqueur important dans la LLC à faible risque ( $\beta$ 2M) < 3,5 mg/l) [241,162, 239,162]. Dans notre série et pour les deux groupes thérapeutiques, les meilleures taux de SG (Fig 60,61) et de SSE (Fig 62,63) sont observées dans les sous-groupes de patients avec un taux de  $\beta$ 2M < 3,5 mg/l (p: 0,000). En effet pour le groupe RFC la SSE à 60 mois (Tab XLVIII) pour les patients ayant un taux de  $\beta$ 2 M < 3,5 mg/l est de 69,7% versus 00% pour les

patients ayant un taux de  $\beta 2M \geq 3,5$  mg/, et elle est de 46% versus 33,3% pour le groupe RB (p: 0,000). La SSE à 60 mois pour les patients ayant un taux de  $\beta 2M < 3,5$  mg/l est de 69,7%. La médiane de SG n'est pas atteinte dans les deux groupes thérapeutique (RFC, RB) quel que soit le taux de la  $\beta 2M$  mais la SG est meilleure chez les patients avec un taux de  $\beta 2M < 3,5$  mg/l. Nos résultats corroborent les données de la littérature [163, 239, 240, 231, 244, 245].

La présence des ombres de Gumprecht (OG) à des taux  $\geq 30\%$  est corrélée avec le statut IGVH muté qui est de bon pronostic [110, 111]. Dans notre étude pour le groupe RFC, les patients qui ont un taux d'ombres de Gumprecht  $\geq 30\%$  ont une SG (Fig 64) à 60 mois de 100% (p : 0,007), ce qui rejoint les données de la littérature [110,111], alors que pour le groupe RB le taux SG (Fig 65) à 60 mois (Tab XLIX) est de plus de 84,4% quel que soit le taux des OG (p: 0,447), et cela s'expliquerait probablement par un taux élevé de patients avec un statut IGVH non muté dans le groupe RB.

**Tableau XLIX : Comparaison des survies selon les différents facteurs pronostiques RB**

	Notre étude n : 46		p	Etude CLL10 [163] n : 279		GCLLSG [231] n : 117	
<b>CD 38 +</b>	SSE	33,2%	0,102	SSE	37,4%	SSE	--
<b>CD 38-</b>	SSE	42,8%		SSE	49,7%	SSE	--
<b>LDH <math>\geq 350</math> UI/l</b>	SSE	17,5%	0,243	SSE	25,7%	SSE	29%
<b>LDH <math>&lt; 350</math> UI/l</b>	SSE	45,3%		SSE	51,2%	SSE	48,6%
<b><math>\beta 2M \geq 3,5</math> mg</b>	SSE	33,3%	0,000	SSE	22%	SSE	30,4%
<b><math>\beta 2M &lt; 3,5</math> mg</b>	SSE	46%		SSE	51,7%	SSE	47,3%
<b>OG <math>&lt; 30\%</math></b>	SSE	24%	0,661	SSE	33,6%	SSE	--
<b>OG <math>\geq 30\%</math></b>	SSE	42,5%		SSE	--	SSE	--

La réponse au traitement est un facteur pronostic important dont l'objectif est d'obtenir une maladie résiduelle minimale indétectable.

Dans notre étude et pour les deux groupes thérapeutiques (RFC, RB), la comparaison des réponses au traitement objective clairement une différence significative des SG (Fig 68,69) ( $p : 0,000$ ) et SSE (Fig 70,71) ( $p < 0,0002$ ). En effet dans notre cohorte et pour les deux groupes thérapeutiques, la médiane de SG n'est pas atteinte pour les patients répondeurs (RC ou RPn,) par contre la médiane de SG des patients en échec ou en RP est à 22 mois pour le groupe RFC et de 16 mois pour le groupe RB. Nos résultats rejoignent les données de la littérature [163, 231].

Pour le groupe RFC, on retrouve également un bénéfice en termes de SSE des patients en réponse complète (médiane non atteinte) et de RPn (médiane de 44 mois). Les patients en RP présentent une médiane à 22 mois. Ces résultats corroborent également les données de la littérature [241, 163, 162]. De même que pour le groupe RB, les patients en RC ou en RPn ont une médiane de SSE non atteinte, alors que pour les patients en échec ou en RP, la médiane de SSE est de 16 mois, ce qui rejoint les données de la littérature [239, 231].

## 4. CONCLUSION

La LLC est une pathologie complexe, de par sa physiopathologie et sa prise en charge. Le traitement standard de la leucémie lymphoïde chronique consiste en l'association de Rituximab - Fludarabine-Cyclophosphamide (RFC) chez les patient  $< 65$  ans et en l'association Rituximab-Bendamustine (RB) chez les patients  $\geq 65$  ans. En effet, par rapport aux traitements historiques de la LLC, l'immuno-chimiothérapie (RFC et RB) a amélioré significativement la réponse globale, la survie globale et la survie sans progression, cependant elle entraîne une toxicité hématologique, et principalement une myélosuppression avec une incidence élevée d'infections. L'objectif principal de notre travail est d'évaluer l'efficacité et la toxicité des deux protocoles (RFC et RB) chez des malades atteints de LLC au service d'hématologie du CHU de Sétif et de les comparer aux données de la littérature.

En effet dans notre étude, les données épidémiologiques objectivent une moyenne de recrutement de 19 patients par an, avec un âge médian de 64 ans (39-73) et une prédominance masculine (sex- ratio H/F= 3,25). Le délai diagnostique médian est de 5 mois (1-84). La majorité des patients (75%) ont un bon état général au diagnostic (PS 0-1) et les signes généraux sont absents chez plus de la moitié des cas (56,6%). La forme asymptomatique faite d'une hyperlymphocytose isolée est découverte fortuitement dans 42% des cas, alors que les formes symptomatiques sont retrouvées dans 58% des cas et sont dominées par la forme tumorale marquée essentiellement par des adénopathies superficielles. Le nombre d'aires ganglionnaires atteint est  $\geq 3$  dans plus de la moitié des cas (55%) et la taille Bulky ( $\geq 7$ cm) est retrouvée dans 11% des cas, alors que la splénomégalie volumineuse (débord costal  $\geq 6$  cm) est retrouvée dans 34% des cas.

Les données biologiques objectivent une anémie  $< 10$ g/dl dans 32% des cas, une thrombopénie  $< 100$  G/L dans 29% des cas. Le taux médian de la lymphocytose est de 65,56 G/L (11,43-189,56), l'analyse cytologique est en faveur d'une LLC typique dans 84% des cas, le taux d'ombres de Gumprecht  $\geq 30\%$  est observé dans 50% des cas. La CMF statue un score de Matutes à plus de 4 chez tous les patients et un CD38 positif chez un tiers des patients. Le taux de LDH est  $\geq 350$  U/l dans 22% des cas, celui de la  $\beta 2$  microglobuline est  $\geq 3,5$  mg/l dans 28% des cas, et celui de l'hypogammaglobulinémie  $< 6$ g/l est retrouvé dans 10% des cas. La PBO est faite chez tous les patients, elle objective une atteinte médullaire diffuse dans 75% des cas. La plupart de nos patients sont classés au stade B (53%) et 41% sont au stade C avec un score CIRS entre 0-6. 46 patients sont traités par le protocole RFC et 30 patients sont traités par le RB. La réponse thérapeutique globale (RC + RP +RPn) est obtenue chez 98% des patients du groupe

RFC et 97% des patients du groupe RB ce qui est similaire aux taux des grandes séries publiées, de même que pour les taux de réponse complète (RC) et partielle (RP + RPn). Par ailleurs, l'analyse de la réponse thérapeutique selon les différents facteurs pronostiques, objective pour les deux groupes (RFC, RB) une meilleure réponse chez les femmes que chez les hommes. La présence d'anémie et/ou de thrombopénie a un impact négatif sur la réponse au traitement, alors que le taux des ombres de Gumprecht n'a pas d'incidence sur la réponse thérapeutique, et la présence de masse Bulky et du CD38 positif ont aussi un impact négatif sur la réponse thérapeutique. De plus notre étude confirme la meilleure réponse des stades précoces (stades A et B) par rapport aux stades avancés (stade C). Les rechutes sont observées dans 15,5% dans le groupe RFC et 34% dans le groupe RB, résultats proches des données de la littérature alors que les taux de mortalité dans nos deux groupes d'étude rejoignent ceux de la littérature (15% dans le groupe RFC et 13% dans le groupe RB). Quant à la toxicité hématologique de l'immuno-chimiothérapie, elle est plus marquée dans le groupe RFC (58,14%) que dans le groupe RB (22,28%), elle est dominée surtout par une neutropénie sévère qui est de 53,7% et 18,28% respectivement. Les toxicités sur les lignées thrombocytaire et érythrocytaire ne sont pas fréquentes et rejoignent les données de la littérature. Les infections sont observées dans 40% des cas dans le groupe RFC, elles sont sévères dans 4% des cas et pour le groupe RB, le taux d'infection total est de 31% des cas dont 3% sont sévères. Ces infections sont majoritairement bactériennes. L'immuno-chimiothérapie (RFC, RB) a permis d'améliorer la SG, SSE et SSP des patients atteints de LLC. En effet pour le groupe RFC, la SSP à 60 mois est de 50% comparable à celle de l'étude CLL10 (51,6%), et pour le groupe RB la SSP à 60 mois est de 41% proche de celle de l'étude CLL10 (39,5%). L'analyse des survies selon les différents facteurs pronostiques retrouve pour les deux groupes thérapeutiques, une médiane de la SG non atteinte quel que soit le stade de Binet (A, B et C), et la SSE à 60 mois est meilleure dans les stades A (100%) et B (65,9% et 72,9% pour respectivement RFC et RB) par rapport au stade C (19,4% et 00% pour respectivement RFC et RB), ce qui rejoint les données de la littérature. La forme Bulky ganglionnaire ou splénique n'a pas eu d'impact sur la SG (médiane non atteinte pour les deux groupes thérapeutiques), mais pour la SSE, les patients qui n'ont pas de masse Bulky, ont une SSE à 60 mois de 41,5%, et les patients qui ont une masse Bulky  $\geq 7$ cm, ont une SSE à 60 mois de 80% (p: 0,510).

Pour les deux groupes thérapeutiques, les meilleures survies (SG et SSE) sont observées dans les sous-groupes de patients avec un taux de  $\beta 2$  microglobuline  $< 3,5$  mg/l (p : 0,000).

La SG à 60 mois des patients ayant un taux d'ombres de Gumprecht (OG)  $\geq 30\%$  pour le groupe RFC est de 100%, (p : 0,007), alors que pour le groupe de patients sous le protocole thérapeutique RB, le taux SG est de 84,4% quel que soit le taux des OG (p : 0,447).

La survie des patients en termes de SG et SSE pour les 2 groupes thérapeutiques est meilleure lorsque la réponse thérapeutique est atteinte.

Néanmoins nous soulevons quelques insuffisances dans notre travail, telles que la recherche des anomalies cytogénétiques récurrentes (particulièrement la Del 17p et la mutation P53) ainsi que la précision du statut mutationnel de l'IGVH, qui ont un impact pronostique important sur la réponse au traitement et la SSP et SSE.

De ce fait nous devons multiplier nos efforts afin de les introduire dans l'évaluation initiale de la LLC, pour cela, il est nécessaire de développer ces techniques dans les institutions nationales.

Des programmes de recherche sont nécessaires, ils seront projetés sur la maladie résiduelle (MRD) qui est plus informative sur la RC et moins invasive que l'évaluation par biopsie médullaire selon les critères du NCI /IWCL, de plus, un niveau de MRD indétectable est associé à une SSP plus longue que celle observée chez les patients ayant une MRD positive.

En outre le système de stratification révisé, appelé CLL-International Prognostic Index (CLL-IPI), basé sur ces anomalies cytogénétiques et le statut mutationnel représente la base de l'algorithme thérapeutique pour l'instauration d'un traitement par les inhibiteurs de tyrosine kinase de la voie du récepteur B (BCR) ou par les inhibiteurs de du Bcl2 (vénétoclax).



## **THESE pour l'obtention du grade de docteur en Sciences médicales**

**Titre : « Efficacité et tolérance des protocoles RFC et R-Bendamustine chez les patients présentant une leucémie lymphoïde chronique, suivis au service d'hématologie du CHU de Sétif »**

Soutenue en 2021 à Sétif par le Dr. Bouhadda Zahir

Directrice de thèse : Pr. Selma Hamdi-Lezzar

L'auteur a étudié la prise en charge de 46 patients traités par le protocole RFC et 30 patients par le RB suivis au service d'hématologie du CHU de Sétif sur une période allant de 2014 à 2018. Les données épidémiologiques objectivent une moyenne de recrutement de 19 patients par an, avec un âge médian de 64 ans (39-73) et une prédominance masculine (sex- ratio H/F= 3,25). La majorité des patients (75%) ont un bon état général (PS 0-1). La forme asymptomatique faite d'une hyperlymphocytose isolée est découverte fortuitement dans 42% des cas, alors que les formes symptomatiques sont retrouvées dans 58% des cas et sont dominées par la forme tumorale marquée essentiellement par des adénopathies superficielles. Le nombre d'aires ganglionnaires atteint est  $\geq$  à 3 dans plus de la moitié des cas (55%) et la taille Bulky ( $\geq$ 7cm) est retrouvée dans 11% des cas, alors que la splénomégalie volumineuse (débord costal  $\geq$ 6 cm) est retrouvée dans 34% des cas. Biologiquement, on enregistre, une anémie  $<$  à 10g/dl dans 32% des cas, une thrombopénie  $<$  100 G/L dans 29% des cas. Le taux médian de la lymphocytose est de 65,56 G/L (11,43-189,56), l'analyse cytologique est en faveur d'une LLC typique dans 84% des cas, le taux d'ombres de Gumprecht  $\geq$ 30% est observé dans 50% des cas. La CMF statue un score de Matutes à plus de 4 chez tous les patients et un CD38 positif chez un tiers des patients. Le taux de LDH est  $\geq$  350 U/l dans 22% des cas, celui de la  $\beta$ 2 microglobuline est  $\geq$  3,5 mg/l dans 28% des cas, une atteinte médullaire diffuse dans 75% des cas. La plupart de nos patients sont classés au stade B (53%) et 41% sont au stade C avec un score CIRS entre 0-6. Les réponses thérapeutiques des protocoles RFC/RB sont pour la RC de 46%/36,6% respectivement et pour la réponse partielle (RP + RPn) de 52%/60% respectivement. Notre étude confirme la meilleure réponse des stades précoces (stades A et B) par rapport aux stades avancées (stade C). Les rechutes sont observées dans 15,5% dans le groupe RFC et 34% dans le groupe RB. La toxicité hématologique globale est plus marquée dans le groupe RFC (58,14%) que dans le groupe RB (22,28%), elle est dominée surtout par une neutropénie sévère qui est de 53,7% et 18,28% à l'origine d'infections dans 40% des cas dans le RFC et 31% dans le RB. Les EI extra-hématologiques sont rares. A 60 mois et pour le groupe RFC, la SG est de 78%, la SSP de 50,4% et la SSE de 74,1% et pour le groupe RB, la SG est de 86,7%, la SSP de 41% et la SSE de 47,1%. La SSE à 60 mois est meilleure dans les stades A (100%) et B (65,9% et 72,9%) pour respectivement RFC et RB par rapport au stade C (19,4% et 00% pour respectivement RFC et RB). Par ailleurs, le système de stratification révisé (CLL-IPI), basé sur les anomalies cytogénétiques et le statut mutationnel représente la base de l'algorithme thérapeutique pour l'instauration d'un traitement par les inhibiteurs de tyrosine kinase de la voie du récepteur B (BCR) ou par les inhibiteurs de du Bcl2 (vénétoclax).

Mots clés : LLC, lymphocytes, CMF, classification pronostique de Binet, protocoles thérapeutiques RFC et RB.

## **THESIS for the obtention of the degree of Doctor in Medical Sciences**

**Title: «Efficacy and tolerance of FCR and R-Bendamustine protocols in patients with chronic lymphocytic leukemia, followed in the hematology department of the University Hospital of Setif »**

Supported in 2021 in Setif by Dr. Bouhadda Zahir

Thesis director: Pr. Selma Hamdi-Lezzar

The author studied the management of 46 patients treated with the RFC protocol and 30 patients with RB followed at the hematology department of the University Hospital of Setif over a period from 2014 to 2018. Epidemiological data objectify an average recruitment of 19 patients per year, with a median age of 64 years (39-73) and a male predominance (sex- ratio M/F= 3.25). The majority of patients (75%) had a good general condition (PS 0-1). The asymptomatic form, consisting of isolated hyperlymphocytosis, was found incidentally in 42% of cases, whereas the symptomatic forms were found in 58% of cases and were dominated by the tumor form, which was essentially marked by superficial adenopathy. The number of lymph node areas affected is  $\geq 3$  in more than half of the cases (55%) and Bulky size ( $\geq 7$ cm) is found in 11% of the cases, while bulky splenomegaly (costal border  $\geq 6$  cm) is found in 34% of the cases. Biologically, we record, anemia  $<$  to 10g/dl in 32% of cases, thrombocytopenia  $<$  100 G/L in 29% of cases. Median lymphocytosis was 65.56 G/L (11.43-189.56), cytologic analysis was in favor of typical CLL in 84% of cases, smudge cells or basket cell (also called Gumprecht shadows) count  $\geq 30\%$  was observed in 50% of cases. CMF statuses a Matutes score of  $>4$  in all patients and a positive CD38 in one third of patients. LDH level is  $\geq 350$  U/l in 22% of cases,  $\beta 2$  microglobulin is  $\geq 3.5$  mg/l in 28% of cases, diffuse bone marrow involvement in 75% of cases. Most of our patients are classified as stage B (53%) and 41% as stage C with a CIRS score between 0-6. The therapeutic responses of the RFC/RB protocols are for CR 46%/36.6% respectively and for partial response (RP + RPn) 52%/60% respectively. Our study confirms the better response of early stages (stages A and B) compared to advanced stages (stage C). 15.5% of patients in the RFC group and 34% in the RB group relapsed. Overall hematological toxicity was more marked in the RFC group (58.14%) than in the RB group (22.28%), and was dominated by severe neutropenia, which accounted for 53.7% and 18.28% of infections in 40% of cases in the RFC and 31% in the RB group. Extra-hematological AEs were rare. At 60 months and for the RFC group, OS was 78%, PFS 50.4% and SES 74.1% and for the RB group, OS was 86.7%, PFS 41% and SES 47.1%. The SES at 60 months was better in stages A (100%) and B (65.9% and 72.9%) for RFC and RB respectively compared to stage C (19.4% and 00% for RFC and RB respectively). Furthermore, the revised stratification system (CLL-IPI), based on cytogenetic abnormalities and mutational status represents the basis of the therapeutic algorithm for the initiation of treatment with B receptor pathway tyrosine kinase inhibitors (BCR) or Bcl2 inhibitors (venetoclax).

**Key words:** CLL, lymphocytes, CMF, Binet prognostic classification, RFC and RB therapeutic protocols.

## الملخص

درس المؤلف 46 مريضاً عولجوا ببروتوكول RFC و 30 مريضاً ببروتوكول RB تمت متابعتهم بمصلحة أمراض الدم للمستشفى الجامعي سطيف على مدى فترة تمتد من سنة 2014 إلى سنة 2018. المعطيات الوبائية أحصت معدل 19 مريضاً سنوياً، بمتوسط عمر 64 عاماً (39-73) وأغلبيتها من الرجال (نسبة الجنس  $M / F = 3.25$ ) غالبية المرضى (75%) في حالة عامة جيدة (PS 0-1). تم اكتشاف الحالات الاعرضية المكونة من فرط الخلايا للمفاوية المعزول بالصدفة في 42% من الحالات، بينما توجد الحالات العرضية في 58% وبسيطر عليها الشكل الورمي الذي يتميز أساساً باعتلال العقد للمفاوية السطحية. عدد مناطق العقد للمفاوية المصابة كان  $\leq 3$  في أكثر من نصف الحالات (55%) والحجم الضخم ( $\leq 7$  سم) موجود في 11% من الحالات، في حين تم العثور على تضخماً للطحال (تجاوز الضلع  $\leq 6$  سم) في 34% من الحالات. على المستوى البيولوجي لاحظنا وجود لفقر الدم  $> 10$  جم / دل في 32% من الحالات، قلة الصفائح الدموية  $> 100$  G / لتر في 29% من الحالات. متوسط معدل كثرة الخلايا للمفاوية  $65.56$  G / ل (11.43-189.56)، التحليل المجهرى للخلايا للمفاوية يبين الطابع النموذجي CLL في 84% من الحالات، كما لوحظ معدل وجود ظلال الخلايا للمفاوية  $\leq 30\%$  في 50% من الحالات. التتميط المناعي CMF يبين تدرج Matutes  $<$  من 4 لدى جميع المرضى و CD38 إيجابي لدى ثلث المرضى. مستوى LDH  $\leq 350$  وحدة / لتر في 22% من الحالات، ومستوى بيتا 2 ميكروغلوبولين  $\leq 3.5$  مجم / لتر لدى 28% من الحالات، وانتشار في نخاع العظمي في 75% من الحالات. تم تصنيف معظم مرضانا على أنهم في المرحلة B (53%) و 41% في المرحلة C مع درجة CIRS بين 0-6. الاستجابات العلاجية لبروتوكولات RB / RFC هي لـ CR بنسبة 46% / 36.6% على التوالي والإستجابة الجزئية (RP + RPN) بنسبة 52% و 60% على التوالي. تؤكد دراستنا الإستجابة الأفضل للمراحل المبكرة (المرحلتان A و B مقارنة بالمراحل المتقدمة (المرحلة C). لوحظ حدوث انتكاسات في 15.5% بمجموعة RFC و 34% بمجموعة RB و أما مضاعفات التسمم الكيميائي للدم فهي أكثر وضوحاً في المجموعة RFC (58.14%) مقارنة بالمجموعة RB (22.28%)، خصوصاً نقص حاد في العدلات متعددة النوى 53.7% و 18.28% و المتسببة في حدوث التهابات عدوى في 40% من الحالات في RFC و 31% في RB أما المضاعفات الجانبية الأخرى فتبقى نادرة. بعد متابعة لـ 60 شهراً بالنسبة لمجموعة RFC يكون SG هو 78%، و SSP بنسبة 50.4% و SSE بنسبة 74.1% وبالنسبة للمجموعة RB، فإن SG هو 86.7%، و PFS بنسبة 41% و SSE بنسبة 47.1%. يكون SSE لمدة 60 شهراً أفضل في المراحل (100) A (65.9) B (72.9%) و RFC و RB على التوالي مقارنة بالمرحلة C (19.4) و 00% على التوالي RFC و RB). علاوة على ذلك، فإن نظام التقسيم الطبقي المنقح (CLL-IPI)، المستند إلى التشوهات الوراثية الخلوية والحالة الطفرية، يمثل أساساً لخوارزمية العلاجية لبدء العلاج بمثبطات التيروزينكيناز لمسار المستقبل (BCR). أو عن طريق مثبطات Bcl2 (venetoclax).

الكلمات المفتاحية: LLC، الخلايا الليمفاوية، CMF، تصنيف Binet، النذير، بروتوكولات العلاج RFC و RB

## 5. BIBLIOGRAPHIE

- 1-H.K. Müller-Hermelink, E. Montserrat, D. Mature B-cell neoplasms.WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.4th edition. IARC; 2008. p. 18
- 2-Sтивен H. Swerdlow, Elias Campo, Stefano A. Pileri, and al .The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms .Blood (2016) 127 (20): 2375–2390.
- 3-Michael Hallek, Bruce D. Cheson, Daniel Catovsky, and al.Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute–Working Group 1996 guidelines. Blood (2008) 111 (12): 5446–5456.
- 4-Michael Hallek, Bruce D. Cheson, Daniel Catovsky, and al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood (2018) 131 (25): 2745–2760.
- 5-Hamblin T. Historical aspects of chronic lymphocytic leukaemia. Br J Haematol. 2000;111(4):1023-1034.
- 6-Shapiro HM. The evolution of cytometers. Cytom Part J Int Soc Anal Cytol. 2004;58(1):13-20.
- 7-Kevin L Holmes 1, Benjamin Fontes, Philip Hogarth, Richard Konz, and al. International Society for the Advancement of Cytometry cell sorter biosafety standards.cyto.a.22454. Epub 2014 Mar 13.
- 8-T. J. Hamblin , J. A. Orchard , A. Gardiner , et al. Immunoglobulin V genes and CD38 expression in CLL.Blood (2000) 95 (7): 2455–2457.
- 9-H Döhner 1, S Stilgenbauer, A Benner,et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2000 Dec 28;343(26):1910-6.
- 10-Rebecca L. Siegel, MPH 1, Kimberly D. and al. Cancer Statistics, 2020.ACS journals,Volume 70, Issue 1,January/February 2020 Pages 7-30
- 11-Cancer stat facts: leukemia- chronic lymphocytic leukemia (CLL) site internet; <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>
- 12-Oancea SC, Rundquist BC, Simon I, Swartz S, and al. County level incidence rates of chronic lymphocytic leukemia are associated with residential radon levels.Future Oncol. 2017 Sep;13(21):1873-1881. doi: 10.2217/fon-2017-0165. Epub 2017 Aug 24.
- 13-Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, and al. HAEMACARE Working Group. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. Blood. 2010 Nov 11; 116(19):3724- 34. Epub 2010 Jul 27. Erratum in: Blood. 2011 Mar 24; 117(12):3477. PubMed PMID: 20664057.
- 14-Xavier Troussard, epidemio de LLC, registre français des cancers, revue Horizon-Hémato mars 2012

15-Clarke CA, Glaser SL, Gomez SL, Wang SS, and al. Lymphoid malignancies in U.S. Asians: incidence rate differences by birthplace and acculturation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011 Jun; 20(6):1064-77. Epub 2011 Apr 14. PubMed PMID: 21493873; PubMed Central PMCID

16-H Ait Ali. Approche épidémiologique de la LLC en Algerie : *Revue d'hématologie* 2014 n°8/9, p 6.

17-N Dali, H Ait Ali, A Tibiche, F Belhadri, and al. Epidemiology and Clinical Features of Chronic Lymphoid Leukemia. Review of the Algerian Chronic Lymphoid Leukemia Study Group. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 126 (23), 5274-5274

18-Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, and al. HAEMACARE Working Group. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood.* 2010 Nov 11; 116 (19):372434. Epub 2010 Jul 27. Erratum in: *Blood.* 2011 Mar 24; 117(12):3477. PubMed PMID: 20664057.

19-Clarke CA, Glaser SL, Gomez SL, Wang SS, Keegan TH, Yang J, Chang ET. Lymphoid malignancies in U.S. Asians: incidence rate differences by birthplace and acculturation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011 Jun; 20(6):1064-77. Epub 2011 Apr 14. PubMed PMID: 21493873; PubMed Central PMCID:PMC3111874

20-Wu SJ, Huang SY, Lin CT, Lin YJ, Chang CJ, Tien HF. The incidence of chronic lymphocytic leukemia in Taiwan, 1986-2005: a distinct increasing trend with birth-cohort effect. *Blood.* 2010 Nov 25;116(22):4430-5. Epub 2010 Aug 16. PubMed PMID: 20713960.

21-Rundles RW, Moore JO. Chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 1978 ; 42 : 941-945

22-Goldin LR, Slager SL, Caporaso NE. Familial chronic lymphocytic leukemia. *Curr Opin Hematol.* 2010 Jul;17(4):350-5. doi: 10.1097/MOH.0b013e328338cd99. PMID: 20389242; PMCID: PMC2891437.

23-FR Mauro, E Giammartini, M Gentile, I Sperduti, and al. Clinical features and outcome of familial chronic lymphocytic leukemia. *Hematologica*, Vol. 91 No. 8 (2006): August, 2006.

24-Lynn R. Goldin, Ola Landgren, Gerald E. Marti, and Neil E. Caporaso. Familial Aspects of Chronic Lymphocytic Leukemia, Monoclonal B-Cell Lymphocytosis (MBL), and Related Lymphomas. *European J Clin Med Oncol.* 2010 Feb; 2(1): 119–126.

25-Theodorou I, Abel L, Mauro F, Duprey B, and al. High occurrence of DRB1 11 in chronic lymphocytic leukaemia families. *Br J Haematol.* 2002;119(3):713-715.

26-Pritsch O, Troussard X, Magnac C, Mauro FR, and al. VH gene usage by family members affected with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 1999;107(3):616-624.

27-A. Sutton, L.A. Hadzidimitriou, A. Tresoldi, C. Langerak, A.W. Belessi, and al. Immunoglobulin Gene Sequence Analysis In Chronic Lymphocytic Leukemia: From Patient Material To Sequence Interpretation. *J. Vis. Exp.* (141), e57787, doi:10.3791/57787 (2018).

28-Goldin LR, Slager SL, Caporaso NE. Familial chronic lymphocytic leukemia. *Curr Opin Hematol.* 2010;17(4):350-355

- 29-Blankart CR, Koch T, Linder R, Verheyen F, Schreyögg J, Stargardt T. Cost of illness and economic burden of chronic lymphocytic leukemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8(1):32.
- 30-Epidémiologie des cancer. cancer.org | 1.800.227.2345
- 31-Linet MS, Schubauer-Berigan MK, Weisenburger DD and al. Chronic lymphocytic leukaemia: an overview of etiology in light of recent developments in classification and pathogenesis. *Br J Haematol.* 2007;139(5):672-686.
- 32-Metz-Flamant C, Laurent O, Samson E, and al. Mortality associated with chronic external radiation exposure in the French combined cohort of nuclear workers. *Occup Environ Med.* 2013;70(9):630-638
- 33-Rana S, Munawar M, Shahid A, and al. Deregulated expression of circadian clock and clock-controlled cell cycle genes in chronic lymphocytic leukemia. *Mol Biol Rep.* 2014;41(1):95-103
- 34-Anderson LA, Landgren O, Engels EA. Common community acquired infections and subsequent risk of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2009;147(4):444-449.
- 35-Landgren O, Gridley G, Check D, and al. Acquired immune-related and inflammatory conditions and subsequent chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2007;139(5):791-798.
- 36-Grandin L, Orsi L, Troussard X, Monnereau A, and al. UV radiation exposure, skin type and lymphoid malignancies: results of a French case-control study. *Cancer Causes Control CCC.* 2008;19(3):305-315
- 37-Adami J, Gridley G, Nyrén O, and al. Sunlight and non-Hodgkin's lymphoma: a population-based cohort study in Sweden. *Int J Cancer J Int Cancer.* 1999;80(5):641-645.
- 38- Negri E. Sun exposure, vitamin D, and risk of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *Nutr Cancer.* 2010;62(7):878-882
- 39-Łuczyńska A, Kaaks R, Rohrmann S, and al . Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and lymphoma risk: results of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(3):827-838
- 40-Shanafelt TD, Drake MT, Maurer MJ, and al . Vitamin D insufficiency and prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2011;117(5):1492-1498
- 41-Molica S, Digiesi G, Antenucci A, and al . Vitamin D insufficiency predicts time to first treatment (TFT) in early chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Leuk Res.* 2012;36(4):443-447
- 42-Van der Rhee H, Coebergh JW, de Vries E. Is prevention of cancer by sun exposure more than just the effect of vitamin D? A systematic review of epidemiological studies. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* 2013;49(6):1422-1436.
- 43-Kelly JL, Drake MT, Fredericksen ZS, and al . Early life sun exposure, vitamin D-related gene variants, and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Causes Control CCC.* 2012;23(7):1017-1029.
- 44-Meffre E, Casellas R, Nussenzweig MC. Antibody regulation of B cell development. *Nat*

Immunol. 2000;1(5):379-385.

45-Davi F, Faili A, Gritti C, and al. Early onset of immunoglobulin heavy chain gene rearrangements in normal human bone marrow CD34+ cells. *Blood*. 1997;90(10):4014-4021

46-Jung D, Giallourakis C, Mostoslavsky R, Alt FW. Mechanism and control of V (D)J recombination at the immunoglobulin heavy chain locus. *Annu Rev Immunol*. 2006;24:541-570.

47-Gauthier L, Rossi B, Roux F, Termine E, Schiff C. Galectin-1 is a stromal cell ligand of the pre-B cell receptor (BCR) implicated in synapse formation between pre-B and stromal cells and in pre-BCR triggering. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(20):13014-13019.

48-Espeli M, Rossi B, Mancini SJC, Roche P, Gauthier L, Schiff C. Initiation of pre-B cell receptor signaling: common and distinctive features in human and mouse. *Semin Immunol*. 2006;18(1):56-66.

49-Mårtensson I-L, Almqvist N, Grimsholm O, Bernardi AI. The pre-B cell receptor checkpoint. *FEBS Lett*. 2010;584(12):2572-2579.

50-Bergman Y, Cedar H. A stepwise epigenetic process controls immunoglobulin allelic exclusion. *Nat Rev Immunol*. 2004;4(10):753-761

51-Shlomchik MJ. Sites and stages of autoreactive B cell activation and regulation. *Immunity*. 2008;28(1):18-28.

52-Edry E, Melamed D. Receptor editing in positive and negative selection of B lymphopoiesis. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2004;173(7):4265-4271.

53-Chung JB, Silverman M, Monroe JG. Transitional B cells: step by step towards immune competence. *Trends Immunol*. 2003;24(6):343-349.

54-Pillai S, Cariappa A. The follicular versus marginal zone B lymphocyte cell fate decision. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(11):767-777.

55-Cerutti A, Cols M, Puga I. Marginal zone B cells: virtues of innate-like antibody-producing lymphocytes. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(2):118-132

56-C. Janeway, K. Murphy, P. Travers, M. Walport. *Immunobiologie*. 7eme Edition. Bruxelles, Belgique: De Boeck Université; 2009. 889 p.

57-Rezk SA, Nathwani BN, Zhao X, Weiss LM. Follicular dendritic cells: origin, function, and different disease-associated patterns. *Hum Pathol*. 2013;44(6):937-950

58-Klein U, Dalla-Favera R. Germinal centres: role in B-cell physiology and malignancy. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(1):22-33.

59-Victora GD, Nussenzweig MC. Germinal centers. *Annu Rev Immunol*. 2012; 30:429-457.

60-Nutt SL, Taubenheim N, Hasbold J, and al. The genetic network controlling plasma cell differentiation. *Semin Immunol*. 2011;23(5):341-349.

61-Vinuesa CG, Chang P-P. Innate B cell helpers reveal novel types of antibody responses. *Nat*

Immunol. 2013;14(2):119-126.

62-Schroeder HW Jr, Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol.* févr 2010;125(2 Suppl 2):S41-52.

63-Lefranc MP. Nomenclature of the human immunoglobulin heavy (IGH) genes. *Exp Clin Immunogenet.* 2001;18(2):100-116.

64-Lefranc MP. Nomenclature of the human immunoglobulin kappa (IGK) genes. *Exp Clin Immunogenet.* 2001;18(3):161-174.

65-Lefranc MP. Nomenclature of the human immunoglobulin lambda (IGL) genes. *Exp Clin Immunogenet.* 2001;18(4):242-254.

66-Messmer BT, Messmer D, Allen SL, et al. In vivo measurements document the dynamic cellular kinetics of chronic lymphocytic leukemia B cells. *J Clin Invest* 2005 ;115(3):755-64.

67-Young RM, Staudt LM. Targeting pathological B cell receptor signalling in lymphoid malignancies. *Nat Rev Drug Discov.* 2013;12(3):229-243.

68-Agathangelidis A, Darzentas N, Hadzidimitriou A, and al. Stereotyped B-cell receptors in one-third of chronic lymphocytic leukemia: a molecular classification with implications for targeted therapies. *Blood.* 2012;119(19):4467-4475.

69-Robak T, Robak P. BCR signaling in chronic lymphocytic leukemia and related inhibitors currently in clinical studies. *Int Rev Immunol.* 2013;32(4):358-376.

70-Harwood NE, Batista FD. The cytoskeleton coordinates the early events of B-cell activation. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2011 ; 3(2):1-15.

71-Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999 ;94(6):1848-54.

72-Klein U, Dalla-Favera R. New insights into the pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. *Semin Cancer Biol* 2010 ; 20(6):377-83.

73-Crombie J, Davids MS. IGHV mutational status testing in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol.* 2017;92(12):1393-1397. doi:10.1002/ajh.24808

74-Rozovski U, Keating M, J, Estrov Z: Why Is the Immunoglobulin Heavy Chain Gene Mutation Status a Prognostic Indicator in Chronic Lymphocytic Leukemia? *Acta Haematol* 2018;140:51-54. doi: 10.1159/000491382.

75-Yun, Xiaoya & Zhang, Ya & Wang, Xin. (2020). Recent progress of prognostic biomarkers and risk scoring systems in chronic lymphocytic leukemia. *Biomarker Research.* 8. 40. 10.1186/s40364-020-00222-3.

76-Messmer BT, Messmer D, Allen SL, and al. In vivo measurements document the dynamic cellular kinetics of chronic lymphocytic leukemia B cells. *J Clin Invest* 2005 ; 115(3):755-64.

77-Deglesne PA, Chevallier N, Letestu R, et al. Survival response to B-cell receptor ligation is



restricted to progressive chronic lymphocytic leukemia cells irrespective of Zap70 expression. *Cancer Res* 2006 ; 66(14):7158-66.

78-Le Roy C, Deglesne PA, Chevallier N, et al. The degree of BCR and NFAT activation predicts clinical outcomes in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2012 ; 120(2):356-65

79-Herishanu Y, Perez-Galan P, Liu D, et al. The lymph node microenvironment promotes B-cell receptor signaling, NF-kappaB activation, and tumor proliferation in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2011 ; 117(2):563-74.

80-Le Roy C, Deglesne PA, Chevallier N, et al. The degree of BCR and NFAT activation predicts clinical outcomes in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2012 ; 120(2):356-65.

81-Srivastava S, Tsongalis GJ, Kaur P. Recent advances in microRNA-mediated gene regulation in chronic lymphocytic leukemia. *Clin Biochem*. 2013;46(10-11):901-908.

82-Chen Z, Ma T, Huang C, Hu T, Li J. The pivotal role of microRNA-155 in the control of cancer. *J Cell Physiol*. 2014;229(5):545-550.

83-Condorelli G, Latronico MVG, Cavarretta E. microRNAs in cardiovascular diseases: current knowledge and the road ahead. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(21):2177-2187.

84-Jardin F, Figeac M. MicroRNAs in lymphoma, from diagnosis to targeted therapy. *Curr Opin Oncol*. 2013;25(5):480-486.

85-Ferrajoli A, Shanafelt TD, Ivan C, and al. Prognostic value of miR-155 in individuals with monoclonal B-cell lymphocytosis and patients with B chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2013;122(11):1891-1899.

86-Fabbri M. TLRs as miRNA receptors. *Cancer Res*. 2012;72(24):6333-6337.

87-Vlad A, Deglesne PA, Letestu R, et al. Down-regulation of CXCR4 and CD62L in chronic lymphocytic leukemia cells is triggered by B-cell receptor ligation and associated with progressive disease. *Cancer Res* 2009;69(16):6387-95.

88-Dohner HS, Benner S, Leupolt A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000 ; 343:1910-6.

89-Wang L, Lawrence MS, Wan Y, and al. SF3B1 and other novel cancer genes in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2011;365(26):2497-2506.

90-Strefford JC, Sutton L-A, Baliakas P, and al. Distinct patterns of novel gene mutations in poor-prognostic stereotyped subsets of chronic lymphocytic leukemia: the case of SF3B1 and subset #2. *Leukemia*. 2013;27(11):2196-2199.

91-Jeromin S, Weissmann S, Haferlach C, and al. SF3B1 mutations correlated to cytogenetics and mutations in NOTCH1, FBXW7, MYD88, XPO1 and TP53 in 1160 untreated CLL patients. *Leukemia*. 2013;28(1):108-117.

92-Rossi D, Brusca A, Spina V, Rasi S, and al. Mutations of the SF3B1 splicing factor in chronic lymphocytic leukemia: association with progression and fludarabine-refractoriness. *Blood*. 2011;118(26):6904-6908.

- 93-Cortese D, Sutton L-A, Cahill N, Smedby KE, and al. On the way towards a « CLL prognostic index »: focus on TP53, BIRC3, SF3B1, NOTCH1 and MYD88 in a population-based cohort. *Leukemia*. 2013;28(3):710-713.
- 94-Zenz T, Eichhorst B, Busch R, et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010 ; 28(29):4473-9.
- 95-Wang L, Lawrence MS, Wan Y, et al. SF3B1 and other novel cancer genes in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2011 ; 365(26):2497-506.
- 96-Rossi D, Rasi S, Spina V, et al. Integrated mutational and cytogenetic analysis identifies new prognostic subgroups in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2012 ; 2:1403-12.
- 97-Arruga F, Gizdic B, Serra S, Vaisitti T, and al. Functional impact of NOTCH1 mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2013;28(5):1060-1070.
- 98-Rossi D, Rasi S, Fabbri G, Spina V, Fangazio M, and al. Mutations of NOTCH1 are an independent predictor of survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2012;119(2):521-529
- 99-Hannon MM, Lohan F, Erbilgin Y, Sayitoglu M, O'Hagan K, Mills K, Ozbek U, Keeshan K. Elevated TRIB2 with NOTCH1 activation in paediatric/adult T-ALL. *Br J Haematol*. 2012;158(5):626-634.
- 100-Villamor N, Conde L, Martínez-Trillos A, and al. NOTCH1 mutations identify a genetic subgroup of chronic lymphocytic leukemia patients with high risk of transformation and poor outcome. *Leukemia*. 2013;27(5): 1100 -1106.
- 101-Johansson P, Eisele L, Klein-Hitpass L, et al. Percentage of smudge cells determined on routine blood smears is a novel prognostic factor in chronic lymphocytic leukemia. *LeukRes* 2010;34(7):892-8.
- 102-Travade P, Dusart JD, Cavaroc M, Beytout J, Rey M. Les infections graves associées à la leucémie lymphoïde chronique. 159 épisodes infectieux observés chez 60 malades. *Presse Méd*1986 ; 15 : 1715-171
- 103-Matutes E, Owusu-Ankomah K, Morilla R, Garcia-Marco J, Houlikan A, Que TH et al. The immunological profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL. *Leukemia*1994; 8: 1640-1645.
- 104-Moreau EJ, Matutes E, A'Hern RP, and al. Improvement of the chronic lymphocytic leukemia scoring system with the monoclonal antibody SN8 (CD79b). *Am J Clin Pathol*1997 ; 108 : 378-382
- 105-Campo E., Jaffe E.S. Mantle cell lymphoma: accurate diagnosis yields new clinical insights. *Arch Pathol Lab Med* 1996 ; 120 : 12-4.
- 106-Criel A., Verhoef G., Vlietinck R., and al. Further characterization of morphologically defined typical and atypical CLL: clinical, immunophenotypic, cytogenetic and prognostic study on 390 cases. *Br J Haematol* 1997 ; 97 :383-91.
- 107-Marionneaux S, Maslak P, Keohane EM. Morphologic identification of atypical chronic lymphocytic leukemia by digital microscopy. *Int J Lab Hematol*. 2013; doi:10.1111/ijlh.12167.

- 108-Cuneo A., Bigoni R., Negrini M., Bullrich F., Veronese M.L. Cytogenetic and interphase cytogenetic characterization of atypical chronic lymphocytic leukemia carrying bcl1 translocation. *Cancer Res* 1997 ; 57 : 1144-50.
- 109-Rosenquist R, Cortese D, Bhoi S, Mansouri L, Gunnarsson R. Prognostic markers and their clinical applicability in chronic lymphocytic leukemia: where do we stand? *Leuk Lymphoma*. 2013;54(11):2351-2364
- 110-Chiorazzi N. Implications of new prognostic markers in chronic lymphocytic leukemia. *Hematol Educ Program Am Soc Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:76-87.
- 111-Gogia A, Raina V, Gupta R, and al. Prognostic and Predictive Significance of Smudge Cell Percentage on Routine Blood Smear in 250 Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014; doi:10.1016/j.clml.2014.02.007.
- 112-Rossi D, Rasi S, Spina V, Bruscaggin A, and al. Integrated mutational and cytogenetic analysis identifies new prognostic subgroups in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2013;121(8):1403-1412.
- 113-Dighiero G. An attempt to explain disordered immunity and hypogammaglobulinemia in B-CLL. *Nouv Rev Fr Hématol* 1988; 30: 283-288.
- 114-Deegan MJ, Abraham JP, Sawdyk M, Van Slyck J. High incidence of monoclonal proteins in the serum and urine of chronic lymphocytic leukemia patients. *Blood* 1984; 64:1207-1211.
- 115-Giovanni D' Arena, Vincenzo De Feo, Giuseppe Pietrantuono, and al. CD200 and Chronic Lymphocytic Leukemia: Biological and Clinical Relevance *Frontiers in Oncology* | www.frontiersin.org November 2020 | Volume 10 | Article 584427.
- 116-Jalal SD (2021) The contribution of CD200 to the diagnostic accuracy of Matutes score in the diagnosis of chronic lymphocytic leukemia in limited resources laboratories. *PLoS ONE* 16(2): e0247491. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247491>.
- 117-Hendy OM, El Shafie MA, Allam M, and al. The diagnostic and prognostic value of CD38 and CD49d expressions in chronic lymphocytic leukemia. *Egypt J Haematol* 2016;41:70-6.
- 118-Chuan He, Zhigang Liu, Jie Ji, Huanling Zhu. Prognostic significance of CD38 for chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2017;10(3):4305-4312.
- 119-Rassenti LZ, Jain S, Keating MJ, Wierda WG, and al. Relative value of ZAP-70, CD38, and immunoglobulin mutation status in predicting aggressive disease in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2008;112(5):1923-30.
- 120-Nutt SL, Taubenheim N, Hasbold J, Corcoran LM, Hodgkin PD. The genetic network controlling plasma cell differentiation. *Semin Immunol*. 2011;23(5):341-349.
- 121-Vinuesa CG, Chang P-P. Innate B cell helpers reveal novel types of antibody responses. *Nat Immunol*. 2013;14(2):119-126.
- 122-Shapiro HM. The evolution of cytometers. *Cytom Part J Int Soc Anal Cytol*.

2004;58(1):13-20.

123-Les cancers en France en 2013. Boulogne-Billancourt, France: Institut national du cancer; 2014. 88 p.

124-Chung JB, Silverman M, Monroe JG. Transitional B cells: step by step towards immune competence. *Trends Immunol.* 2003;24(6):343-349.

125-Quinquenel A, Al Nawakil C, Baran-Marszak F, and al. Old DAT and new data: Positive direct antiglobulin test identifies a subgroup with poor outcome among chronic lymphocytic leukemia stage A patients. *Am J Hematol.* 2015 Jan; 90(1):E5-8. doi: 10.1002/ajh.23861. Epub 2014 Oct 25.

126-Heng Li, Wenjie Xiong, Huimin Liu, and al. Serum LDH level may predict outcome of chronic lymphocytic leukemia patients with a 17p deletion: a retrospective analysis of prognostic factors in China. *Chin J Cancer Res.* 2017 Apr; 29(2): 156–165. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2017.02.09.

127-Francesco Autore, Paolo Strati, Idanna Innocenti, and al. Elevated Lactate Dehydrogenase Has Prognostic Relevance in Treatment-Naïve Patients Affected by Chronic Lymphocytic Leukemia with Trisomy 12. *Cancers (Basel)* 2019 Jul; 11(7): 896. Published online 2019 Jun 26. doi: 10.3390/cancers11070896.

128-Dighiero G. An attempt to explain disordered immunity and hypogammaglobulinemia in B-CLL. *Nouv Rev Fr Hématol* 1988 ; 30 : 283-288.

129-Mesut Ayer, Çağan M Akay, Fatma Aylin Ayer, and al. Evaluation of Hypogammaglobulinemia in Chronic Lymphocytic Leukemia Patients and Its Relation to Poor Prognostic Factors. December 2017 *Medical Bulletin of Haseki* 56.

130-Sameer A. Parikh MD Jose F. Leis MD Kari G. Chaffee MS and al. Hypogammaglobulinemia in Newly Diagnosed Chronic Lymphocytic Leukemia: Natural History, Clinical Correlates and Outcomes. Volume 121, Issue 17, September 1, 2015 Pages: 2861-3048

131-DeeganMJ, AbrahamJP, SawdykM, VanSlyck EJ. High incidence of monoclonal proteins in the serum and urine of chronic lymphocytic leukemia patients. *Blood* 1984 ; 64 : 1207-1211.

132-Xu L, Hunter ZR, Yang G, and al. MYD88 L265P in Waldenström macroglobulinemia, immunoglobulin M monoclonal gammopathy, and other B-cell lymphoproliferative disorders using conventional and quantitative allele-specific polymerase chain reaction. *Blood.* 2013;121(11):2051-2058.

133-Alain Berrebi, MD, Lev Shvidel, MD, Fabian David Arditti, and al. The Significance of Elevated Beta 2-Microglobulin (b2-m) in B-CLL: Evidence of in Vitro b2-m Secretion Following Activation of B-CLL Cells. *Blood* (2009) 114 (22): 4380.

134-William G. Wierda, Jennifer R. and al. Prognostic role of beta-2 microglobulin (B2M) in relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients (pts) treated with ibrutinib. *Journal of Clinical Oncology* 2018 36:15\_suppl, 7521-7521.

135-Grellet J, Curet P, LaemmelMG, Cazala P, Dighiero G, Binet JL. Correlation between lymphographic grouping and anatomic and clinical stages in chronic lymphoid leukemia. *AJR*

Am J Roentgenol 1979 ; 133 : 797-803.

136-Dores GM, Anderson WF, Curtis RE, Landgren O, Ostroumova E, Bluhm EC, Rabkin CS, Devesa SS, Linet MS. Chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma: overview of the descriptive epidemiology. *Br J Haematol.* 2007;139(5):809-819.

137-Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975 ; 46 : 219-234

138-Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguët H, Goasguen J et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981 ; 48 : 198-206.

139-International CLL-IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* 2016;S1470-2045:30029-8.

140-Pflug N, Bahlo J, Shanafelt TD, Eichhorst BF, Bergmann MA, and al. Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2014; doi:10.1182/blood.2014.02.556399.

141-Mozaheb Z, Hasanzadeh NazarAbadi MH, Aghaee MA. Chronic lymphocytic leukemia and prognostic factors. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP.* 2012;13(7):3009-3013.

142-Francis S, Karanth M, Pratt G, Starczynski J, and al. The effect of immunoglobulin VH gene mutation status and other prognostic factors on the incidence of major infections in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer.* 2006;107(5):1023-1033.

143-Morrison VA. Infectious complications of chronic lymphocytic leukaemia: pathogenesis, spectrum of infection, preventive approaches. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2010;23(1):145-153

144-Jain P, O'Brien S. Richter's transformation in chronic lymphocytic leukemia. *Oncol Williston Park N.* 2012;26(12):1146-1152.

145-Scandurra M, Rossi D, Deambrogi C, Rancoita PMV, and al. Genomic profiling of Richter's syndrome: recurrent lesions and differences with de novo diffuse large B-cell lymphomas. *Hematol Oncol.* 2010;28(2):62-67.

146-Hodgson K, Ferrer G, Pereira A, Moreno C, Montserrat E. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukaemia: diagnosis and treatment. *Br J Haematol.* 2011;154(1):14-22.

147-Hall AM, Vickers MA, McLeod E, Barker RN. Rh autoantigen presentation to helper T cells in chronic lymphocytic leukemia by malignant B cells. *Blood.* 2005;105(5):2007-2015.

148-Hodgson K, Ferrer G, Montserrat E, Moreno C. Chronic lymphocytic leukemia and autoimmunity: a systematic review. *Haematologica.* 2011;96(5):752-761.

149-Galletti J, Cañones C, Morande P, Borge M, and al. Chronic lymphocytic leukemia cells bind and present the erythrocyte protein band 3: possible role as initiators of autoimmune hemolytic anemia. *J Immunol Baltim Md* 1950. 2008;181(5):3674-3683.

150-A. Quinquenel, C. Willekens, J. Dupuis, B. Royer, L. Ysebaert, and al. Traitement des LLC compliquées d'anémie hémolytique auto-immune par l'association bendamustin et rituximab : étude rétrospective multicentrique. Paris; Congrès de la SFH; 2014.

151-A. Quinquenel, C. Al Nawakil, F. Baran-Marszak, V. Eclache, R. and al. Valeur pronostique du test de Coombs direct dans la leucémie lymphoïde chronique. Paris; Congrès de la SFH; 2014.

152-Visco C, Cortelezzi A, Moretta F, Falisi E, and al. Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia at disease presentation in the modern treatment era: is stage C always stage C. *Leuk Lymphoma*. 2013;55(6):1261-1275.

153-Spaner DE, Hammond C, Mena J, Foden C, Deabreu A. A phase I/II trial of oxidized autologous tumor vaccines during the « watch and wait » phase of chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Immunol Immunother CII*. 2005;54(7):635-646.

154-Schweighofer CD, Cymbalista F, Müller C, Busch R, and al. Early Versus Deferred Treatment With Combined Fludarabine, Cyclophosphamide and Rituximab (FCR) Improves Event-Free Survival In Patients With High-Risk Binet Stage A Chronic Lymphocytic Leukemia –First Results Of a Randomized German-French Cooperative Phase III Trial. *Blood*. 2013; 122(21):524-524.

155-Aude-Hélène Capietto, Ludovic Martinet, and al. Phosphoantigens Overcome Human TCRV $\gamma$ 9+  $\gamma\delta$  Cell Immunosuppression by TGF- $\beta$ : Relevance for Cancer Immunotherapy

156-Martin J. Glennie, Ruth R. French, Mark S. Cragg, Ronald P. Taylor, b. Mechanisms of killing by anti-CD20 monoclonal antibodies *Molecular Immunology*, Volume 44, Issue 16, September 2007, Pages 3823-3837

157-Doan T, Massarotti E. Rituximab. *Drugs of Today* 2005;41:785–97.

158-Van Oers MHJ, van Glabbeke M, Teodorovic I, Rozewicz C, Klasa R, Marcus RE, et al. Chimeric anti-CD20 monoclonal antibody rituximab (Mabthera) in remission induction and maintenance treatment of relapsed resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: final analysis of a phase III randomized Intergroup Clinical Trial. *ASH 2005*, abs. 920.

159-Kanti R. Rai, M.B., B.S., Bercedis L. Peterson, et al. Fludarabine Compared with Chlorambucil as Primary Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2000; 343:1750-1757. DOI: 10.1056/NEJM200012143432402

160-Catovsky D, Richards S, Matutes E, and all; UK National Cancer Research Institute (NCRI) Haematological Oncology Clinical Studies Group; NCRI Chronic Lymphocytic Leukaemia Working Group. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Jul 21;370(9583):230-239. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61125-8. PMID: 17658394.

161-Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, Herling CD, Cramer P, and all. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood*. 2016 Jan 14;127(2):208-15. PMID: 26486789.

162-Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, . Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2005 Jun 20;23(18):4079-88. doi: 10.1200/JCO.2005.12.051. Epub 2005 Mar 14. PMID: 15767648.

163-Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, and all; international group of investigators; German CLL Study Group (GCLLSG). First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2016 Jul;17(7):928-942.

164-*J Immunol* June 15, 2010, 184 (12) 6680-6687; DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1000681>

165-Gian Matteo Rigolin, Maurizio Cavallari, Francesca Maria Quaglia, and all ; In CLL, comorbidities and the complex karyotype are associated with an inferior outcome independently of CLL-IPI. *Blood* 2017; 129 (26): 3495–3498. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2017-03-772285>

166-Milne K, Sturrock B, Chevassut T. Chronic Lymphocytic Leukaemia in 2020: the Future Has Arrived. *Curr Oncol Rep*. 2020;22(4):36. Published 2020 Mar 14. doi:10.1007/s11912-020-0893-0

167-Carol Moreno; Standard treatment approaches for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia after frontline chemoimmunotherapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2020; 2020 (1): 33–40

168-Durrieu F, Geneviève F, Arnoulet C, Brumpt C, and al. Normal levels of peripheral CD19(+) CD5(+) CLL-like cells: toward a defined threshold for CLL follow-up -- a GEIL-GOELAMS study. *Cytometry B Clin Cytom*. 2011;80(6):346-353.

169-Ramsay AG, Johnson AJ, Lee AM, Gorgün G, Le Dieu R, Blum W, Byrd JC, Gribben JG. Chronic lymphocytic leukemia T cells show impaired immunological synapse formation that can be reversed with an immunomodulating drug. *J Clin Invest*. 2008;118(7):2427-2437.

170-Böttcher S, Ritgen M, Fischer K, Stilgenbauer S, and al. Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012;30(9):980-988.

171-Strati P, Keating MJ, O'Brien SM, and al. Eradication of bone marrow minimal residual disease with first-line chemoimmunotherapy may prompt early treatment discontinuation in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2014; doi:10.1182/blood.2013.11.538116

172-Strati P, Keating MJ, O'Brien SM, Burger J, Ferrajoli A, Jain N, Tambaro FP, Estrov Z, Jorgensen J, Challagundla P, Faderl SH, Wierda WG. Eradication of bone marrow minimal residual disease with first-line chemoimmunotherapy may prompt early treatment discontinuation in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2014.

- 173-Raponi S, Della Starza I, De Propriis MS, Del Giudice I, Mauro FR, Marinelli M, Di Maio V, Piciocchi A, Foà R, Guarini A. Minimal residual disease monitoring in chronic lymphocytic leukaemia patients. A comparative analysis of flow cytometry and ASO IgH RQ-PCR. *Br J Haematol*. 2014; doi:10.1111/bjh.12887
- 174-Böttcher S, Stilgenbauer S, Busch R, Brüggemann M, and al Standardized MRD flow and ASO IGH RQ-PCR for MRD quantification in CLL patients after rituximab-containing immunochemotherapy: a comparative analysis. *Leukemia*. 2009;23(11):2007-2017.
- 175-Logan AC, Zhang B, Narasimhan B, Carlton V, and al. Minimal residual disease quantification using consensus primers and high-throughput IGH sequencing predicts post-transplant relapse in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2013;27(8):1659-1665.
- 176-Böttcher S, Ritgen M, Fischer K, Stilgenbauer S, and al. Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012;30(9):980-988.
- 177-Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, and al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2014 Mar 20;370(12):1101-10.
- 178-Byrd JC, Flynn JM, Kipps TJ, et al. Randomized phase 2 study of obinutuzumab monotherapy in symptomatic, previously untreated chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2017;127:79-86.
- 179-Cartron G, de Guibert S, Dilhuydy MS, et al. Obinutuzumab (GA101) in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: final data from the phase 1/2 GAUGUIN study. *Blood* 2014;124:2196-2202.
- 180-Tromp JM, Tonino SH, Elias JA, Jaspers A, Luijckx DM, Kater AP, van Lier RAW, van Oers MHJ, Eldering E. Dichotomy in NF-kappa B signaling and chemoresistance in immunoglobulin variable heavy-chain-mutated versus unmutated CLL cells upon CD40/TLR9 triggering. *Oncogene*. 2010;29(36):5071-5082.
- 181-Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine- refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:1749-1755.
- 182-Coiffier B, Lepage S, Pedersen LM, et al. Safety and efficacy of ofatumumab, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody, in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: a phase 1-2 study. *Blood* 2008;111:1094-1100.
- 183-van Oers MH, Kuliczowski K, Smolej L, et al. Ofatumumab maintenance versus observation in relapsed chronic lymphocytic leukaemia (PROLONG): an open-label, multicentre, randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:1370-1379



184-Farooqui MZ, Valdez J, Martyr S, et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: A phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2015;16:169-176.

185-O'Brien S, Jones JA, Coutre SE, et al. Ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion (RESONATE-17): a phase 2, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 2016;17:1409-1418.

186-Burger JA, Barr PM, Robak T, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia* 2020;34:787-798.

187-Shanafelt T, Wang X, Kay N, et al. Ibrutinib-rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2019;381:432-443.

188-Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated CLL. *N Engl J Med* 2018;379:2517-2528

189-Moreno C, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:43-56.

190-Munir T, Brown JR, O'Brien S, 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* 2019;94:1353-1363.

191-Gopal A, Kahl B, De Vos S, et al. PI3Kd inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med* 2014; 370:1008-1018

192-Sharman JP, Coutre SE, Furman RR, et al. Final results of a randomized, phase III study of rituximab with or without idelalisib followed by open-label idelalisib in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2019;37:1391-1402.

193-Awan FT, Schuh A, Brown JR, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia who are intolerant to ibrutinib. *Blood Adv* 2019;3:1553-1562.

194-Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020;395:1278-1291.

195-Byrd JC, Wierda WG, Schuh A, et al. Acalabrutinib monotherapy in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: updated phase 2 results. *Blood* 2020;135:1204-1213.

196-Ghia P, Pluta A, Wach M, et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol* 2020:[Epub Ahead of Print].

- 197-Costantini JL, Cheung SMS, Hou S, Li H, et al. TAPP2 links phosphoinositide 3-kinase signaling to B-cell adhesion through interaction with the cytoskeletal protein utrophin: expression of a novel cell adhesion-promoting complex in B-cell leukemia. *Blood*. 2009;114(21):4703-4712.
- 198-Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink AM, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med*. 2019 Jun 06;380(23):2225-2236.
- 199-Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: Results from the full population of a phase II pivotal trial. *J Clin Oncol* 2018;36:1973-1980.
- 200-Coutre S, Choi M, Furman RR, et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia who progressed during or after idelalisib therapy. *Blood* 2018;131:1704-1711.
- 201-Jones JA, Mato AR, Wierda WG, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:65-75.
- 202-Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, et al. Fixed duration of venetoclax-rituximab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia eradicates minimal residual disease and prolongs survival: Post-treatment follow-up of the MURANO phase III study. *J Clin Oncol* 2019;37:269-277.
- 203-Seymour JF1, Kipps TJ1, Eichhorst B1, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2018;378:1107-1120.
- 204-Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, 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. *Lancet Oncol*. 2020;21:1188-1200.
- 205-Tausch E, Schneider C, Robrecht S, Zhang C, et al. Prognostic and predictive impact of genetic markers in patients with CLL treated with obinutuzumab and venetoclax. *Blood*. 2020 Jun 25;135(26):2402-2412.
- 206-Flinn IW, Hillmen P, Montillo M, et al. The phase 3 DUO trial: duvelisib vs ofatumumab in relapsed and refractory CLL/SLL. *Blood* 2018;132:2446-2455.
- 207-Flinn IW, Miller CB, Ardeshta KM, et al. DYNAMO: A phase II study of duvelisib (IPI-145) in patients with refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37:912-922.
- 208-Davids MS, Kuss BJ, Hillmen P, et al. Efficacy and safety of duvelisib following disease progression on ofatumumab in patients with relapsed/refractory CLL or SLL in the DUO Crossover Extension Study. *Clin Cancer Res* 2020;26:2096-2103.

- 209-Bomben R, Gobessi S, Dal Bo M, Volinia S, Marconi D, Tissino E, Benedetti D, Zucchetto A, Rossi D, Gaidano G, Del Poeta G, Laurenti L, Efremov DG, Gattei V. The miR-17~92 family regulates the response to Toll-like receptor 9 triggering of CLL cells with unmutated IGHV genes. *Leukemia*. 2012;26(7):1584-1593
- 210-Crowther-Swanepoel D, Broderick P, Ma Y, Robertson L, Pittman AM, Price A. Fine-scale mapping of the 6p25.3 chronic lymphocytic leukaemia susceptibility locus. *Hum Mol Genet*. 2010;19(9):1840-1845.
- 211-Davids MS, Burger JA. Cell Trafficking in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Open J Hematol*. 2012;3(S1).
- 212-Chanan-Khan A, Miller KC, Musial L, et al. Clinical efficacy of lenalidomide in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2006;24:5343-5349.
- 213-Ferrajoli A, Lee BN, Schlette EJ, et al. Lenalidomide induces complete and partial remissions in patients with relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008;111:5291-5297.
- 214-Badoux XC, Keating MJ, Wen S, et al. Phase II study of lenalidomide and rituximab as salvage therapy for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2013;31:584-591
- 215-Fink AM, Bahlo J, Robrecht S, et al. Lenalidomide maintenance after first-line therapy for high-risk chronic lymphocytic leukaemia (CLLM1): final results from a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Haematol* 2017;4:e475-e486.
- 216-Chanan-Khan AA, Zaritskey A, Egyed M, et al. Lenalidomide maintenance therapy in previously treated chronic lymphocytic leukaemia (CONTINUUM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2017;4:e534-e543.
- 217-Davila ML, Brentjens R. Chimeric antigen receptor therapy for chronic lymphocytic leukemia: what are the challenges? *Hematol Oncol Clin North Am*. 2013;27(2):341-353.
- 218-Giannopoulos K, Dmoszynska A, Kowal M, Rolinski J, Gostick E, Price DA, Greiner J, Rojewski M, Stilgenbauer S, Döhner H, Schmitt M. Peptide vaccination elicits leukemia-associated antigen-specific cytotoxic CD8+ T-cell responses in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2010;24(4):798-805.
- 219-Porter DL, Hwang WT, Frey NV, et al. Chimeric antigen receptor T cells persist and induce sustained remissions in relapsed refractory chronic lymphocytic leukemia. *Science Translational Medicine*. 2015 Sep;7(303):303ra139. DOI: 10.1126/scitranslmed.aac5415.
- 220-Fraietta JA, Schwab RD, Maus MV. Improving therapy of chronic lymphocytic leukemia with chimeric antigen receptor T cells. *Semin Oncol*. 2016 Apr;43(2):291-9. doi: 10.1053/j.seminoncol.2016.02.006. Epub 2016 Feb 9. PMID: 27040708; PMCID: PMC4824551.

- 221-Wiernik PH. Alvocidib (flavopiridol) for the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Expert Opin Investig Drugs*. 2016 Jun;25(6):729-34. doi: 10.1517/13543784.2016.1169273. Epub 2016 Apr 7. PMID: 26998706.
- 222-Secchiero P, Voltan R, Rimondi E, et al. The  $\gamma$ -secretase inhibitors enhance the anti-leukemic activity of ibrutinib in B-CLL cells. *Oncotarget*. 2017;8(35):59235-59245. Published 2017 Jul 22. doi:10.18632/oncotarget.19494
- 223-Kofler, David & Gawlik, Barbara & Elter, and al. Final Results of a Phase Ib Trial of Atacicept to Neutralize APRIL and BLyS in Patients with Refractory or Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL).. *Blood*. 114. 2373-2373. .
- 224-Herishanu Y, Katz B-Z, Lipsky A, Wiestner A. Biology of chronic lymphocytic leukemia in different microenvironments: clinical and therapeutic implications. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2013;27(2):173 206.
- 225-Własiuk P, Tomczak W, Zając M, Dmoszyńska A, Giannopoulos K. Total expression of HLA-G and TLR-9 in chronic lymphocytic leukemia patients. *Hum Immunol*. 2013;74(12):1592 1597
- 226-Extermann M, Overcash J, Lyman GH, Parr J, Balducci L. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1582–87.
- 227-Goede V, Bahlo J, Chataline V, Eichhorst B, Dürig J, Stilgenbauer S, Kolb G, Honecker F, Wedding U, Hallek M. Evaluation of geriatric assessment in patients with chronic lymphocytic leukemia: Results of the CLL9 trial of the German CLL study group. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(4):789-96. doi: 10.3109/10428194.2015.1091933. Epub 2015 Oct 13. PMID: 26377031.
- 228-Cazin, B., Divine, M., Leprêtre, S., Guibon, O., and al. (2008), High efficacy with five days schedule of oral fludarabine phosphate and cyclophosphamide in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia. *British Journal of Haematology*, 143: 54-59. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07309>.
- 229-Basch E, Reeve BB, Mitchell SA, et al. Development of the National Cancer Institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE). *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(9):dju244. Published 2014 Sep 29. doi:10.1093/jnci/dju244
- 230-Common Terminology Criteria for Adverse. Events [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_8.5x11.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf) (Accessed on March 09, 2018).
- 231-Fischer K, Cramer P, Busch R, Böttcher S, and al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*. 2012 Sep 10;30(26):3209-16. doi: 10.1200/JCO.2011.39.2688. Epub 2012 Aug 6. PMID: 22869884.

- 232-S.Taoussi, H. Brahimi, M.T Abad et al. Evaluation du protocole Rituximab, Fludarabine + Cyclophosphamide (RFC) en première ligne dans la Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC). Etude multicentrique nationale. Revue Algérienne d'Hématologie, n° 10-11, décembre 2015, p 62.
- 233-H. Regaieg , Groupe de Travail Tunisien de LLC. Aspects épidémiologiques, cliniques de la LLC en Tunisie. Congrès Maghrébin d'Hématologie. Hammamet, 29 et 30 Mai 2015.
- 234-Autore F, Strati P, Innocenti I, et al. Elevated Lactate Dehydrogenase Has Prognostic Relevance in Treatment-Naïve Patients Affected by Chronic Lymphocytic Leukemia with Trisomy 12. *Cancers (Basel)*. 2019;11(7):896. Published 2019 Jun 26.  
doi:10.3390/cancers11070896
- 235-Stern A, Green H, Paul M, et al. Prophylaxis for *Pneumocystis pneumonia* (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014:CD005590
- 236-Ryan CE, Cheng MP, Issa NC, Brown JR, Davids MS. *Pneumocystis jirovecii pneumonia* and institutional prophylaxis practices in CLL patients treated with BTK inhibitors. *Blood Adv*. 2020;4(7):1458-1463. doi:10.1182/bloodadvances.2020001678
- 237-Vavricka SR, Halter J, Hechelhammer L, et al *Pneumocystis carinii pneumonia* in chronic lymphocytic leukaemia *Postgraduate Medical Journal* 2004;80:236-238.
- 238-K. Kacem, Fludarabine, Cyclophosphamide and Rituximab in Chronic Lymphocytic Leukemia: a multicenter Tunisian Study. Congrès Maghrébin d'Hématologie. Hammamet, 29 et 30 Mai 2015.
- 239-Michallet AS, Aktan M, Hiddemann W, and al. Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: primary analysis of the randomized, open-label MABLE study. *Haematologica*. 2018 Apr;103(4):698-706. doi: 10.3324/haematol.2017.170480. Epub 2018 Feb 1. PMID: 29419437; PMCID: PMC5865431.
- 240-Tam CS, O'Brien S, Wierda W, Kantarjian H, Wen S, Do KA, Thomas DA, Cortes J, Lerner S, Keating MJ. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2008 Aug 15;112(4):975-80. doi: 10.1182/blood-2008-02-140582. Epub 2008 Apr 14. PMID: 18411418; PMCID: PMC3952498.
- 241-Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, and al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood*. 2016 Jan 14;127(2):208-15. 486789.
- 242-Kutsch N, Bahlo J, Robrecht S, et al. Long Term Follow-up Data and Health-Related Quality of Life in Frontline Therapy of Fit Patients Treated With FCR Versus BR (CLL10 Trial of the GCLLSG). *Hemasphere*. 2020;4(1):e336. Published 2020 Jan 27.  
doi:10.1097/HS9.0000000000000336

243-Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, Wierda WG, Stingo F, Plunkett W, Smith SC, Kantarjian HM, Freireich EJ, Keating MJ. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2016 Jan 21;127(3):303-9. doi: 10.1182/blood-2015-09-667675. Epub 2015 Oct 22. PMID: 26492934; PMCID: PMC4760129.

244-Badoux XC, Keating MJ, Wang X, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab chemoimmunotherapy is highly effective treatment for relapsed patients with CLL. *Blood*. 2011;117(11):3016-3024. doi:10.1182/blood-2010-08-304683

245-Städler N, Shang A, Bosch F, et al. A Systematic Review and Network Meta-Analysis to Evaluate the Comparative Efficacy of Interventions for Unfit Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Adv Ther*. 2016;33(10):1814-1830. doi:10.1007/s12325-016-0398-2 .

# ICONOGRAPHIE

# ANNEXES



## Annexe 1

Tableau : Classification de l'index d'activité (performance statut) selon l'échelle ECOG	
Cotation	Etat général du patient
0	Patient entièrement actif, capable d'effectuer les mêmes activités pré-morbides sans restriction
1	Patient restreint dans ses activités physiques, mais ambulatoires et capables d'effectuer des activités légères ou sédentaires, par ex. : travaux ménagers légers ou tâches administratives
2	Patient ambulatoire et capable de s'occuper de lui, mais incapable d'effectuer des activités. Debout > 50% de la journée
3	Patient capable de soins limités, alité ou au fauteuil > 50% de la journée
4	Patient complètement handicapé, ne pouvant s'occuper de lui. Totalement alité ou confiné au fauteuil

## Annex 2

<b>Tableau VI : CIRS</b>					
<b>Sévérité/Score</b>					
<b>Appareil</b>	<b>0 pas de problème</b>	<b>1 problème modéré ou insignifiant</b>	<b>2 morbidité contrôlée par un traitement</b>	<b>3 Morbidité constante non contrôlée</b>	<b>4 morbidité très sévère met en jeu le pronostic vital</b>
<b>Cœur</b>					
<b>Vaisseaux /HTA</b>					
<b>Appareil respiratoire</b>					
<b>Ophtalmo/ORL</b>					
<b>App digestif sup</b>					
<b>App digestif inf</b>					
<b>Foie/Pancréas/voies biliaires</b>					
<b>Rein</b>					
<b>App génito-urinaire</b>					
<b>Téguments/muscles/ Squelette</b>					
<b>Téguments/muscles/ Squelette</b>					
<b>Système nerveux</b>					
<b>Glande endocrines/ métabolisme/sein</b>					
<b>Troubles psychiatriques</b>					
<b>Score total</b>					

## Annex 3

# NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events grading of hematologic toxicity

	GRADE 0	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4
<b>HEMATOLOGIE</b>					
Hémoglobine (g/l)	> 110	95-109	80-94	65-79	< 65
Leucocytes (10 <sup>9</sup> /l)	> 4	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	< 1
Granulocytes (10 <sup>9</sup> /l)	> 2	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	< 0.5
Plaquettes (10 <sup>9</sup> /l)	> 100	75-99	50-74	25-49	< 25
Hémorragie	Non	Pétéchies	Légères pertes de sang	Pertes de sang importantes	Pertes de sang massives
<b>DIGESTIF</b>					
Bilirubine	<1.25 x N*	1.26-2.5 x N	2.6-5 x N	5.1-10 x N	>10 x N
ASAT/ALAT	<1.25 x N	1.26-2.5 x N	2.6-5 x N	5.1-10 x N	>10 x N
Phosph. Alcalines	<1.25 x N	1.26-2.5 xN	2.6-5 x N	5.1-10 x N	>10 x N
Muqueuse buccale	Pas de modification	Erythème	Erythème, ulcères, possibilité de manger des solides	Ulcères, nécessité d'un régime hydrique	Alimentation impossible
Nausées/vomissements	Aucun	Nausées	Vomissements transitoires	Vomissements nécessitant un traitement	Vomissements incoercibles
Diarrhée	Aucune	Passagère < 2 jrs	Tolérable > 2 jrs	Intolérable nécessitant un traitement	Déshydratation/diarrhée hémorragique
Constipation**	Aucune	Minime	Modérée Sub	occlusion	Occlusion
<b>REIN, VESSIE</b>					
Créatinine	<1.25 x N	1.26-2.5 x N	2.6-5 x N	5.1-10 x N	>10 x N
Protéinurie	Aucune	1+ ; <3 g/l	2-3 + ; 3-10 g/l	4+ ; > 10 g/l	Syndrome néphrotique
Hématurie	Aucune	Microscopique	Macroscopique	Macroscopique + caillots	Syndrome obstructif
				Dyspnée	

<b>PULMONAIRE</b>	Aucun signe	Symptômes légers	Dyspnée d'effort	au repos	Repos complet au lit requis
<b>FIÈVRE MÉDICAMENTEUSE</b>	Aucune	< 38 ° C	de 38 ° C à 40 ° C	> 40 ° C	Fièvre avec hypotension
<b>REACTION ALLERGIQUE</b>	Aucun oedème	me	Bronchospasme n'appelant pas de réanimation	Bronchospasme appelant réanimation	Choc anaphylactique
<b>CUTANÉ</b>	Pas de modification	Erythème	Desquamation sèche, vésicules, prurit	Desquamation humide, ulcération	Nécrose nécessitant une exérèse chirurgicale
<b>CHEVEUX</b>	Pas de perte	Perte minime	Alopécie modérée, en plaque	Alopécie complète mais réversible	Alopécie irréversible
<b>INFECTION</b>	Aucun	infection mineure, foyer mineur	Infection modérée, foyer curable	Infection majeure	Infection majeure avec hypotension
<b>CARDIAQUE</b>					
<b>Rythme cardiaque</b>	Pas de changement	Tachycardie sinusale > 110 au repos	Extrasystoles unifocales, arythmie sinusale	Extrasystoles multifocales nécessitant traitement	Tachycardie ventriculaire
<b>Fonction cardiaque</b>	Pas de modification	Asymptomatique mais signes cardiaques anormaux	Dysfonctionnement symptomatique transitoire, pas de traitement requis	Dysfonctionnement symptomatique sensible au traitement	Dysfonctionnement symptomatique ne répondant pas au traitement
<b>Péricarde</b>	Pas de modification	Epanchement asymptomatique	Symptomatique, Ponction non nécessaire	Adiastolie, Ponction requise	Adiastolie, chirurgie nécessaire
<b>NEUROTOXICITE</b>					
<b>Etat de conscience</b>	Vigile	Assoupiements	Somnolence < 50 % d'heures d'éveil	Somnolence > 50 % d'heures d'éveil	Coma
<b>Périphérique</b>	Aucun signe	Paresthésies et/ou diminution des réflexes ostéo-tendineux	Paresthésies sévères et/ou faiblesse musculaire légère	Paresthésies intolérables et/ou perte motrice marquée	Paralyse
<b>DOULEUR ***</b>	Aucune	Minime	Modérée	Sévère	Résistante au traitement
<b>PRESSION ARTERIELLE</b>					
<b>Hypotension PS : pression systolique</b>	Inchangée	Diminution ≤20 mmHg de la PS ou sudation profuse,	Diminution >20-≤30 mmHg de la PS ou	Diminution >30-≤40mmHg de la PS ou hypotension	Diminution >40-≤60 mmHg de la PS ou hypotension

		sensation de tête vide : pas de traitement nécessaire	symptômes orthostatiques, augmentation du pouls >15 en station debout : pas de traitement nécessaire	nécessitant administration de fluides	nécessitant des vasopresseurs ou l'administration de fluides I.V. pendant plus de 4 heures
<b>PRISE DE POIDS (Oedème)</b>		Prise de poids > 5 % mais ≤ 10 %	Oedèmes périphériques, prise de poids >10% à ≤ 15 %	Epanchement pleural ou ascite asymptomatiques, prise de poids >15% à ≤ 20 %	Epanchements symptomatiques, prise de poids > 20 %
<b>ASTHENIE IK : Indice de Karnofsky</b>	IK sans changement	Diminution de 10 % de l'IK	Diminution de 20 % de l'IK	Diminution de 30 % de l'IK	Diminution de 40 % de l'IK

# FICHE TECHNIQUE

## IDENTIFICATION

Nom : Prénom : âge : sexe :

Profession :

N° Dossier : Fiche consultation :

Adresse :

Antécédents :  
- personnels :  
- familiaux : -Sd lymphoprolifératif : 1\_\_1 oui 1\_\_1 non  
- Autres Cancers familiaux : 1\_\_1 oui 1\_\_1 non

## EXAMEN CLINIQUE :

-Date début des signes : |\_|\_|||\_|\_|||\_|\_|\_|\_|\_|

-Motif de consultation :

-PS : Pâleur CM : Sd hémorragique :

-Signes généraux :

Fièvre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  1\_\_1 oui 1\_\_1 non Sueur : 1\_\_1 oui 1\_\_1 non

Amaigrissement : 1\_\_1 oui 1\_\_1 non

ADP cervicale : 1\_\_1 oui 1\_\_1 non taille : 1\_\_1 en cm

ADP axillaire : 1\_\_1 oui 1\_\_1 non taille : 1\_\_1 en cm

ADP inguinale 1\_\_1 oui 1\_\_1 non taille : 1\_\_1 en cm

SPM : DS :

HPM : FH :

Hypertrophie amygdalienne :

Lésions cutanées :

Autres manifestations :

**CIRS :**

# EXAMEN BIOLOGIQUE

## Hémogramme :

GB : /mm<sup>3</sup>

Lymphocyte typique : % (VA : /mm<sup>3</sup>)  
Lymphocyte atypique : % (VA : /mm<sup>3</sup>)  
Prolymphocyte : % (VA : /mm<sup>3</sup>)  
PNN : % (VA : /mm<sup>3</sup>)  
Ombres de Gumprecht : %

HB : g/dl VGM : taux de réticulocytes : % (VA / mm<sup>3</sup>)

Plq : /mm<sup>3</sup> (FS : )

## Cytométrie en Flux :

Population CD19+ =

CD5+ = CD23+ = CD22 = CD79b =

CD19+ = IgS kappa = IgS lambda =

CD38 = CD43 = CD200 =

Score de Matutes: /5

**Stade de Binet :**

**Stade de Rai:**

## Biopsie médullaire :

➤ Apposition médullaire :

➤ Etude ana-path et IHC :

## Bilan des complications :

❖ **Electrophorèse des protéines sériques :**

Protides totaux : Albumine :

α1 globuline: α2globuline : β1globuline : β2 globuline:γ globuline :

❖ **β2microglobuline:LDH:**

❖ **Test de coombs direct:** (type:IgGIg G +CC )

## **Bilan biochimique :**

Groupage/Rh :                      Glycémie :  
Urée :                                  Créatinémie :                      Clearance de créat :  
Na+/ K+ :                              ASAT/ALAT :                      PAL :  
Bilirubine totale :                      Bilirubine directe :                      Bilirubine indirecte :  
Acide urique :                          Calcémie :                          phosphorémie :  
Sérologie HIV :                          Sérologie HBs :                          Sérologie HCV :

## **EXAMENS RADIOLOGIQUES**

Rx thorax :

Scanner thoracique :

Echo AP :

Scanner AP :

**TRAITEMENT :**              **RFC** 1\_\_1                      **RB** 1\_\_1

**Date de la 1<sup>ère</sup> cure** : |\_\_|\_\_||\_\_|\_\_||\_\_|\_\_||\_\_|\_\_|

Sd de lyse : 1\_\_1 oui 1\_\_1 non              Acide urique :1\_\_1

PNN : 1\_\_1                      Durée neutropénie :                      Neupogène : 1\_\_1 oui 1\_\_1 non

HB : 1\_\_1                      Plq : 1\_\_1

Infection : 1\_\_1 oui 1\_\_1 non                      siège :                      Fièvre :

Nausées /vomissement :                      Epigastralgie :

Trble neurologique :

Fatigue :

Réaction à la perfusion Rituximab : 1\_\_1 oui 1\_\_1 non

Autres signes :

**Date de la 2<sup>ème</sup> cure** : |\_\_|\_\_||\_\_|\_\_||\_\_|\_\_||\_\_|\_\_|

Sd de lyse : 1\_\_1 oui 1\_\_1 non              Acide urique :1\_\_1

PNN : 1\_\_1                      Durée neutropénie :                      Neupogène : 1\_\_1 oui 1\_\_1 non

HB : 1\_\_1                      Plq : 1\_\_1

Infection : 1\_\_1 oui 1\_\_1 non                      siège :                      Fièvre :

Nausées /vomissement :                      Epigastralgie :

Trble neurologique :

Fatigue :

Réaction à la perfusion Rituximab : 1\_\_1 oui 1\_\_1 non

Autres signes :



**Date de la 3<sup>ème</sup> cure :** |\_|\_|||\_|\_|||\_|\_|\_|\_|\_|

Sd de lyse : 1\_\_1 oui 1\_\_1 non      Acide urique :1\_\_1

PNN : 1\_\_1      Durée neutropénie :      Neupogène : 1\_\_1 oui 1\_\_1 non

HB : 1\_\_1      Plq : 1\_\_1

Infection : 1\_\_1 oui 1\_\_1 non      siège :      Fièvre :

Nausées /vomissement :      Epigastralgie :

Trble neurologique :

Fatigue :

Réaction à la perfusion Rituximab : 1\_\_1 oui 1\_\_1 non

Autres signes :

**Date de la 4<sup>ème</sup> cure :** |\_|\_|||\_|\_|||\_|\_|\_|\_|\_|

Sd de lyse : 1\_\_1 oui 1\_\_1 non      Acide urique :1\_\_1

PNN : 1\_\_1      Durée neutropénie :      Neupogène : 1\_\_1 oui 1\_\_1 non

HB : 1\_\_1      Plq : 1\_\_1

Infection : 1\_\_1 oui 1\_\_1 non      siège :      Fièvre :

Nausées /vomissement :      Epigastralgie :

Trble neurologique :

Fatigue :

Réaction à la perfusion Rituximab : 1\_\_1 oui 1\_\_1 non

Autres signes :

**Date de la 5<sup>ème</sup> cure :** |\_|\_|||\_|\_|||\_|\_|\_|\_|\_|

Sd de lyse : 1\_\_1 oui 1\_\_1 non      Acide urique :1\_\_1

PNN : 1\_\_1      Durée neutropénie :      Neupogène : 1\_\_1 oui 1\_\_1 non

HB : 1\_\_1      Plq : 1\_\_1

Infection : 1\_\_1 oui 1\_\_1 non      siège :      Fièvre :

Nausées /vomissement :      Epigastralgie :

Trble neurologique :

Fatigue :

Réaction à la perfusion Rituximab : 1\_\_1 oui 1\_\_1 non

Autres signes :

**Date de la 6<sup>ème</sup> cure :** |\_|\_|||\_|\_|||\_|\_|\_|\_|\_|

Sd de lyse : 1\_\_1 oui 1\_\_1 non      Acide urique :1\_\_1

PNN : 1\_\_1      Durée neutropénie :      Neupogène : 1\_\_1 oui 1\_\_1 non

HB : 1\_\_1      Plq : 1\_\_1

Infection : 1\_\_1 oui 1\_\_1 non      siège :      Fièvre :

Nausées /vomissement :      Epigastralgie :

Trble neurologique :

Fatigue :

Réaction à la perfusion Rituximab : 1\_\_1 oui 1\_\_1 non

Autres signes :

**Toxicité tardive :**

PNN : 1\_\_1                      Durée neutropénie :                      Neupogène : 1\_\_1 oui 1\_\_1 non

HB : 1\_\_1                      Plq : 1\_\_1

Infection : 1\_\_1 oui 1\_\_1 non                      siège :                      Fièvre :

**EVALUATION FINALE :**

**Biopsie médullaire d'évaluation :**

**RC :** 1\_\_1 oui 1\_\_1 non                      **RPn :** 1\_\_1 oui 1\_\_1 non

**RP :** 1\_\_1 oui 1\_\_1 non                      **Echec :** 1\_\_1 oui 1\_\_1 non

**Date de rechute** |\_\_|\_\_||\_\_|\_\_||\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|

Stade Binet :                      traitement de la rechute :

**Décès :** 1\_\_1 oui 1\_\_1 non                      cause :

**Cancer secondaire :** 1\_\_1 oui 1\_\_1 non

**VV en RC** 1\_\_1 oui 1\_\_1 non      **VV en RP** 1\_\_1 oui 1\_\_1 non      **VV en échec** 1\_\_1 oui 1\_\_1 non

Date de la dernière consultation

SG 1\_\_1 en mois

## Liste des tableaux

Tabl. I	Score de Matutes	27
Tabl. II	Diagnostic immuno-phénotypique des différents SLPC	31
Tabl. III	Classification de Rai	32
Tabl. IV	Classification de Binet	33
Tabl. V	CLL- IPI	34
Tabl. VI	Résultats thérapeutiques des différents protocoles	45
Tabl. VII	Répartition selon les antécédents	71
Tabl. VIII	Répartition selon la profession	71
Tabl. IX	Répartition des patients selon L'ECOG	73
Tabl. X	Répartition selon le nombre d'aire ganglionnaire	73
Tabl. XI	Répartition selon la taille des adénopathies	73
Tabl. XII	Relation selon les stades B et C / autres facteurs pronostiques	77
Tabl. XIII	Caractéristiques des 2 groupes RFC vs RB	78
Tabl. XIV	Réponse au traitement selon le sexe	79
Tabl. XV	Réponse thérapeutique selon l'hémogramme pour le groupe RFC	80
Tabl. XVI	Réponse thérapeutique selon l'hémogramme pour le groupe RB	80
Tabl. XVII	Evaluation thérapeutique selon les masses Bulky $\geq 7$ cm et aires ganglionnaires	81
Tabl. XVIII	Evaluation thérapeutique selon le DS $\geq 6$ cm	81
Tabl. XIX	Réponse thérapeutique selon les facteurs Pronostics dans le groupe RFC	81
Tabl. XX	Réponse thérapeutique selon les facteurs Pronostics dans le groupe RFC	82
Tabl. XXI	Evaluation thérapeutique selon le stade de Binet pour le protocole RFC	82
Tabl. XXII	Evaluation thérapeutique selon le stade de Binet pour le protocole RB	83
Tabl. XXIII	Evaluation thérapeutique selon le stade de Rai pour le protocole RFC	83

Tabl. XXIV	Evaluation thérapeutique selon le stade de Rai pour le protocole RB	83
Tabl. XXV	Evaluation thérapeutique	84
Tabl. XXVI	Evaluation thérapeutique selon le nombre de cures ayant permis la Rc, pour le protocole RFC	84
Tabl. XXVII	Evaluation thérapeutique selon le nombre de cures ayant permis la Rc, pour le protocole RB	84
Tabl. XXVIII	Evaluation des neutropénie pour le protocole RFC	87
Tabl. XXIX	Evaluation des neutropénie pour le protocole RB	87
Tabl. XXX	Toxicités hématologiques des 2 protocoles (RFC et RB)	88
Tabl. XXXI	Les infections des 2 protocoles (RFC et RB)	89
Tabl. XXXII	Toxicités extra-hématologiques des 2 protocoles (RFC et RB)	90
Tabl. XXXIII	Caractéristiques épidémiologiques dans différentes séries	121
Tabl. XXXIV	Circonstances de découverte	122
Tabl. XXXV	Comparaison des formes cytologiques	123
Tabl. XXXVI	Comparaison de la répartition selon la classification de Binet	123
Tabl. XXXVII	Comparaison des paramètres biologiques ; CD38, LDH et $\beta$ 2M	124
Tabl. XXXVIII	Réponses thérapeutique au RFC dans différents centres	125
Tabl. XXXIX	Réponses thérapeutique au RB dans différents centres	126
Tabl. XL	Comparaison des toxicités hématologiques pour le protocole RFC	130
Tabl. XLI	Comparaison des toxicités hématologiques pour le protocole RB	130
Tabl. XLII	Comparaison des infections pour le protocole RFC	132
Tabl. XLIII	Comparaison des infections pour le protocole RB	133
Tabl. XLIV	Comparaison des toxicités extra-hématologiques pour le protocole RFC	133
Tabl. XLV	Comparaison des toxicités extra hématologiques pour le protocole RB	134
Tabl. XLVI	Comparaison de la SG des protocoles RFC/RB avec CLL10	135
Tabl. XLVII	Comparaison de la SSP des protocoles RFC/RB avec CLL10	136

Tabl. XLVIII	Comparaison des survies selon les différents facteurs pronostiques RFC	138
Tabl. XLIX	Comparaison des survies selon les différents facteurs pronostiques RB	139

## Liste des figures

Fig.1	Réarrangements séquentiels du locus de la chaîne lourde et de la chaîne légère	10
Fig.2	Représentation du centre germinatif	13
Fig.3	Schéma générale de la structure d'immunoglobuline	15
Fig.4	Schéma de la configuration germinale des loci des gènes des Igs	16
Fig.5	Répartition des régions hypervariables CDR sur les réarrangement VDJ	17
Fig.6	Schéma du BCR	17
Fig.7	Les voies de signalisation du BCR	18
Fig.8	Survie globale en fonction de la capacité de réponse des cellules à la stimulation du BCR in-vitro	20
Fig.9	L'inhibition de la signalisation en aval du BCR annule l'augmentation de la survie cellulaire induite chez les répondeurs, et transforme des non répondeurs en répondeurs.	21
Fig.10	Interaction entre les différents mécanismes aboutissants à la prolifération des cellules in-vivo	22
Fig.11	Répartition selon l'origine	69
Fig.12	Répartition selon la date de recrutement	69
Fig.13	Répartition selon les tranches d'âge	70
Fig.14	Répartition selon le sexe	70
Fig.15	Répartition selon les circonstances de découverte	72
Fig.16	Répartition selon Binet	76
Fig.17	Répartition selon Rai	77
Fig.18	SG du groupe RFC	93
Fig.19	SG du groupe RB	93
Fig.20	SSE du groupe RFC	94
Fig.21	SSE du groupe RB	94
Fig.22	SSP des patients du groupe RFC	95

Fig.23	SSP des patients du groupe RB	95
Fig.24	SG du groupe RFC selon Binet	96
Fig.25	SG du groupe RB selon Binet	96
Fig.26	SSE du groupe RFC selon Binet	97
Fig.27	SSE du groupe RB selon Binet	97
Fig.28	SG du groupe RFC selon Rai	98
Fig.29	SG du groupe RB selon Rai	98
Fig.30	SSE du groupe RFC selon Rai	99
Fig.31	SSE du groupe RB selon Rai	99
Fig.32	SG du groupe RFC selon le taux d'Hb	100
Fig.33	SG du groupe RB selon le taux d'Hb	100
Fig.34	SSE du groupe RFC selon le taux d'Hb	101
Fig.35	SSE du groupe RB selon le taux d'Hb	101
Fig.36	SG du groupe RFC selon le taux de plaquettes	102
Fig.37	SG du groupe RB selon le taux de plaquettes	102
Fig.38	SSE du groupe RFC selon le taux de plaquettes	103
Fig.39	SSE du groupe RB selon le taux de plaquettes	103
Fig.40	SG du groupe RFC selon le nombre d'aires ganglionnaire	104
Fig.41	SG du groupe RB selon le nombre d'aires ganglionnaire	104
Fig.42	SSE du groupe RFC selon le nombre d'aires ganglionnaire	105
Fig.43	SSE du groupe RB selon le nombre d'aires ganglionnaire	105
Fig.44	SG du groupe RFC selon la masse Bulky	106
Fig.45	SG du groupe RB selon la masse Bulky	106
Fig.46	SSE du groupe RFC selon la masse Bulky	107
Fig.4	SSE du groupe RB selon la masse Bulky	107
Fig.48	SG du groupe RFC selon le DS	108

Fig.49	SG du groupe RB selon le DS	108
Fig.50	SSE du groupe RFC selon le DS	109
Fig.51	SSE du groupe RB selon le DS	109
Fig.52	SG du groupe RFC selon le CD38	110
Fig.53	SG du groupe RB selon le CD38	110
Fig.54	SSE du groupe RFC selon le CD38	111
Fig.55	SSE du groupe RB selon le CD38	111
Fig.56	SG du groupe RFC selon le taux de la LDH	112
Fig.57	SG du groupe RFC selon le taux de la LDH	112
Fig.58	SSE du groupe RFC selon le taux de la LDH	113
Fig.59	SSE du groupe RB selon le taux de la LDH	113
Fig.60	SG du groupe RFC selon le taux de la $\beta$ 2M	114
Fig.61	SG du groupe RB selon le taux de la $\beta$ 2M	114
Fig.62	SSE du groupe RFC selon le taux de la $\beta$ 2M	115
Fig.63	SSE du groupe RB selon le taux de la $\beta$ 2M	115
Fig.64	SG du groupe RFC selon le taux d'OG	116
Fig.65	SG du groupe RB selon le taux d'OG	116
Fig.66	SSE du groupe RFC selon le taux d'OG	117
Fig.67	SSE du groupe RB selon le taux d'OG	117
Fig.68	SG selon la réponse au traitement par RFC	118
Fig.69	SG selon la réponse au traitement par RB	118
Fig.70	SSE selon la réponse au traitement par RFC	119
Fig.71	SSE selon la réponse au traitement par RB	119



## Liste des abréviations

PI3K	phospho-inositol-3 kinase
ADP	adénopathie
AHAI	anémie hémolytique auto-immune
AID	activation induced cytidin deaminase
ATM	ataxia-telangiectasia mutated
BAFF	B-cell activating factor
BCR	B cell receptor
BLIMP1	B lymphocyte induced maturation protein 1
BLNK	B-cell linker
PBO	Ponction biopsie osseuse
Btk	Bruton tyrosine kinase
β2M	bêta-2-microglobuline
CD	Cluster de différenciation
CDR	complementary determining region
CG	centre germinatif
CLL	Chronic lymphoid leukemia
CLP	common lymphoid precursor
CMF	Cytométrie en flux
CMH	complexe majeur d'histocompatibilité
CPA	cellule présentatrice d'antigène
CSH	cellule souche hématopoïétique
CSR	class switch recombination
CXCL	chemokine (C-X-C motif) ligand
CXCR	chemokine receptors
DLBCL	lymphome B diffus à grandes cellules
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EI	Effets indésirables
FISH	Fluorescence in situ hybridization
GCSF	Granulocyte colony stimulating factor
GWAS	genome wide association study
HM	hémopathies malignes
Ig	immunoglobuline
IGVH	le domaine variable de la chaîne lourde
IRF4	interferon regulatory 4
ITAMs	immuno-receptor tyrosine-based activation motif
IWCLL	international workshop on chronic lymphoid leukemia
LDH	lactico-déshydrogénase
LLC	leucémie lymphoïde chronique
LNH	lymphome non hodgkinien
MALT	mucosa associated lymphoid tissue
MAPK	mitogen activated protein kinas
MBL	monoclonal B lymphocytosis

micro-RNA.	micro-Ribonucleic acid
MRD	Minimal residual disease
MSC	mesenchymal stem cells
mTOR	mammalian target of rapamycin
NCI	Le National Cancer Institute
NFAT	nuclear factor-activated of T-cell
NF-kB	nuclear factor-kappa B
NLC	nurse like cells
OMS	organisation mondiale de santé
PKB	protein kinase B
PKC $\beta$	protein kinase C $\beta$
PLC $\gamma$ 2	phospholipase C-gamma2
PS	Performance status
PTI	purpura thrombopénique immunologique
RAG	Recombination Activating Gene
RB	Rituximab + Bendamustine
RC	Remission complète
RFC	Rituximab + Fludarabine + cyclophosphamide
RP	Remission partielle
RPn	Remission partielle nodulaire
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results Program
SG	Survie globale
SH2	Src homology 2
SHM	somatic hypermutations
SLPC	syndrome lymphoprolifératif chronique
SNP	single nucléotide polymorphism
SPM	Splénomégalie
SSE	Survie sans événement
SSP	Survie sans progression
Syk	spleen tyrosine kinase
TCD	test de coombs direct
TDL	temps de doublement lymphocytaire
TK	thymidine kinase
TLR	Toll like receptors
XBP1	X-box binding protein 1
ZAP 70	zeta associated protéin of 70