

**MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

**UNIVERSITÉ MOULOUD MAMMARI DE TIZI OUZOU
FACULTÉ DE MEDECINE DE TIZI OUZOU**

**THÈSE DE DOCTORAT EN SCIENCES MEDICALES
DISCIPLINE HÉMATOLOGIE**

**ÉVALUATION DES RÉSULTATS DU PROTOCOLE
THÉRAPEUTIQUE
FLUDARABINE + CYCLOPHOSPHAMIDE + RITUXIMAB
(FCR) EN PREMIÈRE LIGNE DANS LA LEUCÉMIE
LYMPHOÏDE CHRONIQUE (LLC)**

Docteur Nadia DALI - EL KECHAI

Maitre Assistante en Hématologie, CHU Tizi Ouzou

Directeur de thèse : Professeur Hocine AIT ALI

Jury :

Professeur Redhouane AHMED NACER Président

Professeur Nourredine LAKHDARI Membre

Professeur Mohammed BRADAI Membre

Professeur Souad TAOUSSI Membre

Année 2018

Remerciements

C'est avec beaucoup d'efforts, de sacrifices et de persévérance que ce travail tend aujourd'hui à sa fin, je tiens à m'attarder à juste raison pour exprimer mes remerciements à tous ceux qui m'ont aidée à le mener à terme.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance, ma haute considération et mon profond respect à mon directeur de thèse Monsieur le Professeur Hocine AIT-ALI, qui m'a guidée et encouragée tout au long de ce travail. Merci de m'avoir proposée ce sujet de thèse et d'en avoir accepté la direction.

Je tiens à remercier profondément Monsieur, le Professeur Redhouane AHMED NACER pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de présider ce jury et d'évaluer mon travail. Vos enseignements et votre foi dans ce métier serviront de modèle pour mes années à venir.

Je remercie également les membres de jury : Professeurs Nourredine LAKHDARI, Mohamed BRADAI et Souad TAOUSSI d'avoir accepté d'examiner et juger ce travail.

Souad, comment te remercier pour ton soutien, pour tout ce que tu as contribué à la réalisation de ce travail, notamment les analyses cytogénétiques. Je réalise que j'ai eu une grande chance et beaucoup de plaisir à travailler avec toi et je te remercie pour ton énergie et la motivation que tu m'as insufflée au cours de cette dernière année de thèse.

Je remercie le Pr Tibiche (épidémiologiste) pour sa patience, sa persévérance et son sérieux pour les analyses statistiques réalisées au cours de ce travail avec autant d'enthousiasme et de réactivité.

Je remercie vivement Madame le Professeur Rose - Marie HAMLADJI et Monsieur le Professeur Redhouane AHMED NACER de m'avoir accueillie dans leur service et de m'avoir permis de réaliser cette thèse.

Je tiens à exprimer également toute ma reconnaissance aux Messieurs les Professeurs Mohamed Tayeb ABAD et Mohamed BRADAI de leur bon accueil et leur précieuses collaborations.

Mes remerciements s'adressent également à tout le personnel médical et paramédical du service d'hématologie du centre de pierre Marie -Curie, du CAC de Blida et du CHU de Tizi-ouzou pour leur aide et collaboration.

J'exprime une pensée particulière à tous les patients. Que mon travail soit un hommage à votre courage.

Je dédie ce travail,

À mes parents qui m'ont donné l'opportunité de faire des études en médecine et particulièrement à ma mère affectueuse qui m'a offert un soutien inconditionnel et sans limites.

À mon époux

Le chemin a été long et pénible, merci pour ta patience, ton soutien, tes conseils toujours très avisés et objectifs et bien sûr pour toute l'affection que tu m'as apportée tout au long de cette épreuve sans laquelle, je n'aurais sans doute pas réussi cette thèse.

À mes enfants : Fawzi et Athmane, que le Bon Dieu vous bénisse.

À mes sœurs, frères, belle -mère, beaux-frères, belles - sœurs, neveux, nièces et à toute la famille Dali et El-kechai

À tous mes amis et collègues.

À tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin à la réalisation de ce travail. Merci.

Liste Des Abréviations

A4B1(VLA-4)	Very Late Antigen 4
ABVD	Adriamycine, bléomycine ,vélbè et déticène
ABT-199	Venotoclax (and BCL-2 selective inhibitor)
AC	Anticorps
ADN	Acide Désoxyribonucléique
ADCC	Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity
Ag	Antigènes
AHAI	Anémie Hémolytique Auto-immune
AIG	Granulopénie auto-immune
ALDH	Aldéhyde déshydrogénase
AMM	Autorisation de Mise sur le Marche
APAF	Apoptotic Peptidase Activating Factor
APRIL	A Proliferation Inducing Ligand (=TNFSF 13A)
APC	Antigen-Presenting Cell
ARN	Acide ribonucléique
ASH	American Society of Hematology
ATLL	Adult T-cell leukemia/lymphoma
ATM	Ataxia Telangiectasia Mutated
ATP	Adenosine Tri Phosphate
β2 M	Bêta 2 microglobuline
Bad	BcL-2 Associated Death promoter
BAFF	B-cell Activating Factor
BAFF-R	B-cell Activating Factor receptor
Bak	Bcl2-antagonist/killer 1
Bax	Bcl2 associated X protein
BcL2	B-Cell leukemia/lymphoma 2
BcL-XL	B-Cell Lymphoma-Extra Large

LISTE DES ABRÉVIATIONS

BCMA	B-cell maturation antigen
BCR	B Cell Receptor
BFGF	Basic Fibroblast Growth Factor
Bid	BH3 interacting domain death agonist
Bim	Bcl 2 Interacting Mediator of cell death
BIRC3	Baculoviral IAP Inhibitor of apoptosis Repeat Containing 3
BRAF	BRAF (Valine)V600E(Acide Glutamique)
BTK	Bruton Tyrosine Kinase
CAP	Cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone
CCR4	C-C chemokine Receptor type 4 = CD194
CD	Cluster de Differentiation
CDR3	Complementary Dertermining Region 3
CD79b	Cluster of Differentiation 79 b
CD49d	Chaine α – 4 des intégrines, chaine α du VL- 4.
CD40L	CD40 ligand
CD44V	Phagocytic glycoprotein1
CDC	Complement-Dependent Cytotoxicity
CDK	Cyclin-Dependent kinase
CHOP	Cyclophosphamide, Hydroxyadriamycine, Vincristine, Prednisone
CI	Intervalle de confiance
CMF	Cytométrie en Flux
COP	Cyclophosphamide, oncovin et prednisone
CxCL12	Chemokine(C-X-C Motif)Ligand 12
Cxcl13	Chemokine(C-X-C Motif)Ligand 13
CxCR4	Chemokine(C-X-C motif)receptor 4
CxCR12	Chemokine(C-X-C motif)receptor 12
DEL	Deletion
DAPK	Death associated protein kinase

DBA44	Antibody raised against B cell centroblastic cell line
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EFS	Event Free Survival
EORTC	European organization for research and treatment of cancer
ERK	Extracellular signal-Regulated Kinase
F	Fludarabine
FAB	French-American-British classification
Fab	Fragment Antigen-Binding
FAMP	Fludarabine Monophosphate
FAS	Fas cell Surface death receptor
FC	Fludarabine et Cyclophosphamide
FcγRIIIa	low affinity immunoglobulin gamma Fc region III-A
FDC	Follicular Dendritic Cell)
FDG	Fluorodésoxyglucose
FISH	Fluorescence In Situ Hybridization
FNS	Formule Numération Sanguine
FOX P3	Forkhead box p3
FR2	Framwork Region
FS	Frottis Sanguin
G-CSF	Granulocyte colony-stimulating factor
GIMEMA	Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Dell' Adulto
GITR	glucocorticoid-induced TNFR family related gene
GVH	Graft Versus Host Disease
HA	Acide hyaluronique
HAS	Haute Autorité de Sante
HCDR3	Heavy Chain complementarity-Determinant Region3
Hb	Hémoglobine
HCL	Hairy Cell Leukemia

hENT2	Equilibrativenucleoside transporter 2
HLA	Human Leukocyte Antigen
HR	Hazard Ratio
HTLV1	Human T cell Leukemia /lymphoma Virus type 1
ICAM-1	Intercellular adhesion molecule
Ig	Immunoglobuline
IgVH	Immunoglobuline Variable region Heavy chain
IGVH :	Gène codant pour la partie variable de la chaîne lourde des immunoglobulines
IL5	Interleukine 5
IPI	Index Pronostic International
ITAM	Immunoreceptor Tyrosine-Based Activation Motif
IWCLL	International Workshop on Chronique Lymphocytic Leukemia
LAM	Leucémie Aigue Myeloblastique
LDH	Lactico-déshydrogénase
LDT	Lymphocyte Doubling Time
LF	Lymphome Folliculaire
LGL	Leucémies à Grands Lymphocytes Granuleux
LH	Lymphome d'hodgkin
LLC	Leucémie Lymphoïde Chronique
LP	Lymphome lymphocytaire
LNH	Lymphome Non Hodgkinien
LPL	Leucémie Pro Lymphocytaire
LPLB	Lymphocytose polyclonale à lymphocytes binucléés
Lyn	Protéine type tyrosine kinase
LZM	Lymphome de la Zone Marginale
MALT	Mucosa- Associated Lymphoid Tissue

MBL	Monoclonal B-cell Lymphocytosis
McL1	Myeloide Cell Leukemia 1
MCL	Mantle Cell Lymphoma
MDS	Myelodysplastic Syndromes
MGG	May-Grunewald geimsa
miR	micro ARN
MMP9	Matrix mettalloproteinase
MO	Moelle Osseuse
MRD	Maladie Résiduelle
mToR	Mechanistic Target of Rapamycin (serine/thyrosine kinase)
MW	Maladie de Waldeström
MYC	C-myc proto oncogene
MYD88	Myeloid differentiation primary response gene 88
NCI	National Cancer Institute
NF-KB	Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NGS	Next -Generation -Sequencing
NK	Naturel Killer
NLC	Nurse Like Cells
NOTCH1	Notch 1
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PCR	polymérase Chain réaction
PDGF	Platelet-Derived Growth Factor
PI3K	Phosphoinositide 3 Kinase
PTAI	Purpura Thrombopenique Auto Immun
PKB	Protéine kinase B
q	Bras long
RAI	Recherche d agglutinines irrégulières

R-BAC	Rituximab,Bendamustine et Aracytine
RB	Rituximab Bendamustine
RC	Rémission Complete
RCD	Rituximab, cyclophosphamide et dexamethasone
R-CVP	Rituximab, cyclophosphamide ,vincristine et prednisone
R-DHAP	Rituximab, cytarabine, cisplatine et dexamethasone
REACH	Rituximab in Study of Relapsd Chronic Lymphocytic Leukemia
RF	Rituximab et Fludarabine
RFC	Rituximab , Fludarabine et Cyclophosphamide
Region FC	Fragment Crystallizable Region
RG	Réponse globale
R-ICE	Rituximab, ifosfamide ,carboplatine et étoposide
RNA	Ribonucleic Acid
ROR	Vaccin rougeole-oreillons-rubeole
RP	Rémission Partielle
RPn	Réponse Partielle nodulaire
SDF-1	stromal cell derived factor 1
SF3B1	Splicing factor 3b, subunit 1
SG	Survie Globale
SLL	Smal Lymphocytic Lymphoma
SLP	Syndromes lymphoprolifératifs
SLPC	Syndromes lymphoprolifératifs Chronique
SNC	Système Nerveux Central
SR	Syndrome de Richter
SSP	Survie sans progression
STAT3	Signal Transducer and Activator of Transcription
S-TK	Thymidine Kinase Sérique
SUV	StandardizedUptake Value

SYK	Spleen Tyrosine Kinase
TACI	transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand
TAI	Thrombopénies Auto-Immune
TCD	Test de Coombs Direct
TCR	T Cell Receptor
TCRB	T cell receptor beta chain
TCD	Test de coombs direct.
TDM	Tomodensitométrie
TEP-FDG	Tomographie par émission de positons au FDG fluoro-desoxy-glucose
TK	Thymidine Kinase
T-LGL	Lymphome à grande cellules T.
TLR	Toll-like receptors
TNF	Tumor Necrosis Factor
TP 53	Tumor Protein p53
TRM	Treatment related mortality
TTT	Time to Treatment
TTR	Time to Retreatment
VCAM -1	Vascular cell adhesion protein 1
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VLA-4	Very late antigene-4
XIAP	X-linked inhibitor of apoptosis protein
ZAP70	Zeta-associated protein-70
ZML	Zone marginal lymphoma

INTRODUCTION	1
 PARTIE THÉORIQUE	
I.DÉFINITION	3
II. REPÈRES HISTORIQUES	3
III. ÉPIDÉMIOLOGIE	5
IV. PHYSIOPATHOLOGIE	7
V. DIAGNOSTIC POSITIF DE LA LLC	14
VI. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL	18
VII. FACTEURS PRONOSTIQUES	23
VIII. ÉVOLUTION ET COMPLICATIONS	32
IX. TRAITEMENT	36
 PARTIE PRATIQUE	
I. OBJECTIFS DE L'ETUDE	60
II. PATIENTS ET METHODES	60
III. RÉSULTATS	73
III.1 RÉSULTATS THÉRAPEUTIQUES	85
III.2 DEVENIR DES PATIENTS	95
III.3 ÉVALUATION DE LA TOXICITÉ DU RFC	99
III.4 COURBES DE SURVIE	105
IV DISCUSSION	136
V CONCLUSION	156
VI RECOMMANDATIONS	158
VII BIBLIOGRAPHIE	160
VIII ANNEXES	184

INTRODUCTION

INTRODUCTION

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération monoclonale et une accumulation de lymphocytes B matures dans le sang, la moelle osseuse et les organes lymphoïdes. Elle est la leucémie la plus fréquente dans les pays occidentaux et rare sur les continents Asiatiques et Africains. Elle affecte principalement les sujets âgés de plus de 60 ans avec une prédominance masculine. Le diagnostic de la LLC B dans sa forme typique est facilement établi par l'analyse cytologique et immunophénotypique des lymphocytes circulants, retrouvant une population monotypique B CD5⁺ CD23⁺ faite de petits lymphocytes matures à chromatine dense dont le taux excède 5 000/mm³.

D'importants progrès thérapeutiques ont été réalisés dans la prise en charge des malades, en particulier l'association d'un anticorps monoclonal le Rituximab à la chimiothérapie FC permettant d'obtenir des taux de rémission complète élevés, une maladie résiduelle indétectable seuls garant d'une survie sans progression et d'une survie globale prolongées. Toutefois, la LLC reste toujours une maladie incurable.

Il est donc fondamental de disposer dès le diagnostic des critères qui permettent d'évaluer le risque individuel de progression afin de pouvoir proposer une stratégie thérapeutique dont les modalités découlent de l'évaluation pronostique. Depuis le début des années 1980, malgré un effort considérable pour identifier de nouveaux facteurs pronostiques, les classifications de Rai et Binet restent les plus pertinentes à ce jour et encore utilisées pour les décisions thérapeutiques. La classification de Binet différencie trois stades A, B et C représentant respectivement 70, 20 et 10% des patients au diagnostic dans les pays développés.

La LLC est une maladie fortement hétérogène dont l'évolution clinique peut durer de quelques années à quelques décennies en fonction des facteurs de risque que peut présenter le patient. Devant cette hétérogénéité, de multiples facteurs pronostiques aussi bien biologiques, mutationnels que cytogénétiques permettent de classer les patients en différentes populations afin d'optimiser la réponse thérapeutique. Plusieurs facteurs pronostiques ont été identifiés tels que les paramètres sériques avec un taux de β 2M supérieur à 3,5 mg / l et un taux de thymidine kinase supérieur à 8,5 U / l qui sont associés à une charge tumorale plus élevée et à une courte survie. D'autres marqueurs pronostiques basés sur la cytométrie en flux dont l'expression du CD38 (définie comme étant $\geq 30\%$ de cellules positives), l'expression de ZAP70 ($> 20\%$ des cellules) et l'expression du CD49d ($\geq 30\%$) sur les cellules de la LLC sont chacune indépendamment associées à une survie plus courte. Le temps de dédoublement du nombre absolu de lymphocytes et le type d'infiltration lymphocytaire seraient des marqueurs pronostiques utiles. Les patients porteurs d'une délétion 17p, d'une délétion 11q et d'une IGVH non mutée présentent une évolution clinique plus agressive que les patients présentant une délétion 13q, une trisomie 12 et une IGVH mutée. Malgré l'émergence de ces nombreux facteurs pronostiques cliniques, biologiques, mutationnels et cytogénétiques, le seul paramètre qui oriente aujourd'hui le choix du traitement est l'existence ou non d'une anomalie de TP53 qu'il s'agisse d'une délétion 17p ou d'une mutation TP53 parce que ces anomalies sont associées à la résistance à l'immunochimiothérapie et plus particulièrement à la fludarabine qui agit principalement par le biais de mécanismes reposant sur une voie intacte de p53. De ce fait, dans notre travail, les patients porteurs de la del 17p ont été exclus de l'étude.

L'association chimiothérapie (FC) et d'un anticorps monoclonal (Rituximab) a sensiblement modifié la prise en charge thérapeutique des patients. L'essai de phase III de CLL8 a été le premier essai

randomisé majeur conçu pour comparer la chimiothérapie (FC) à l'immunochimiothérapie (RFC) chez des patients atteints d'une LLC n'ayant jamais reçu de traitement. La mise à jour récemment publiée de cet essai a montré qu'avec un suivi médian de 5,9 ans, la survie sans progression pour la cohorte ayant reçu le RFC était de 56,8 mois pour le groupe FCR contre 32,9 mois pour le groupe FC (HR, 0,68 ; IC 95%, 0,54-0,89, $p = 0,001$). La médiane de survie globale (OS) n'a pas été atteinte pour le groupe FCR et était à 86 mois pour le groupe FC ($P < 0,001$). Les toxicités majeures associées à cette thérapie étaient la myélosuppression (qui pouvait être prolongée) et les complications infectieuses.

Le RFC demeure pour le moment le standard du traitement de première intention chez les sujets « fit » qui n'ont pas d'anomalies de la TP53. Le traitement par FCR se traduit par un taux de rémission complète (RC) de 40% à 72% et un taux de réponse global de 90% à 97% dans les grandes séries de la littérature. Le taux de la SG se situe entre 70 et 80%. Les patients qui tirent profit sont ceux qui ont un profil IGVH muté, qui n'ont pas de del 17p et qui ont obtenu une maladie résiduelle négative.

Notre étude est descriptive, prospective, type cohorte. Les objectifs de notre étude sont les suivants :

- **L'objectif principal :**

- Évaluer le RFC en termes de réponses (globale, complète et partielle), de survie globale et de survie sans progression (SSP) ou (PFS) dans le traitement des patients atteints de LLC hors del 17p et les comparer aux données nationales et à celles de la littérature.

- **Les objectifs secondaires :**

- Évaluer la toxicité du protocole RFC :
 - Le syndrome de lyse en particulier dans les formes tumorales et le syndrome de relargage
 - Estimer la toxicité rénale et hépatique avec un suivi de la clairance à la créatinine et dosage des transaminases avant chaque cure. Surveillance d'une réactivation virale
 - Evaluer la toxicité hématologique précoce (en inter-cures) et tardive entre 2 et 12 mois après la fin du traitement
 - Connaître les complications infectieuses.
- Évaluer la survie sans événement (SSE).
- Comparer nos résultats aux données nationales et à celles de la littérature.

PARTIE THÉORIQUE

I. DÉFINITION

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une hémopathie maligne, définie par la classification OMS 2008 comme un syndrome lymphoprolifératif appartenant au groupe des néoplasies B matures [1]. Elle est caractérisée par une prolifération monoclonale et une accumulation de petits lymphocytes B d'aspect mature avec infiltration sanguine, médullaire et des organes lymphoïdes secondaires [35]. La lymphocytose B absolue dans le sang périphérique doit être supérieure ou égale à 5000 /mm³ et persistante pendant au moins trois mois. En effet, les lymphocytes de la LLC présentent un phénotype particulier avec expression des marqueurs B (CD19, CD 20), un faible taux d'immunoglobuline de surface et de CD 79b, co-expriment le CD5 et le CD23 et n'expriment pas le FMC7 [1, 2, 3, 4].

II. REPÈRES HISTORIQUES

Les premières recherches sur les leucémies datent du XIX^e siècle [5]. L'histoire débute par la description des premiers cas de leucémies. En octobre 1845, Bennet publie deux cas associant adénopathies, splénomégalie et présence de "pus" dans le sang. Le mot de "leucémie" n'a été utilisé pour la première fois qu'en 1847 par l'Allemand Virchow [5]. L'infiltration médullaire n'a été constatée qu'en 1870 par Neumann [6]. Grâce aux colorations cytologiques d'Ehrlich, utilisant des radicaux basiques, acides et neutres vers 1878, permettant ainsi d'observer les noyaux et les détails du cytoplasme, celui-ci différencie les différents types de globules blancs, il distinguait, alors les leucémies lymphoïdes et myéloïdes [5,6]. En 1903, Turk fut le premier à définir des critères diagnostiques de la LLC par le biais de cette avancée chimique [6]. Ce n'est qu'en 1909, que la LLC fut reconnue comme une entité clinique propre. Parallèlement, ils établirent que la LLC correspondait à une accumulation progressive de lymphocytes "non fonctionnels" [6].

Sur le plan technologique, les premiers compteurs de cellules ont été développés dans les années 1950 pour différencier automatiquement les sous populations de globules blancs [6]. La distinction entre forme chronique et aigüe de leucémie ne s'est faite qu'en 1967 [6].

Le syndrome de Richter fut, d'abord apporté par Maurice Richter en 1928 comme un sarcome à cellules réticulaires et en 1966 Lorthary et al utilisèrent le terme de Richter transformation [7]. Dès 1954, les familles avec de multiples personnes atteintes de la LLC furent signalées [8]. La première description de l'hypogammaglobulinémie fut décrite en 1956 chez un patient atteint de la LLC [9], puis la compréhension du spectre de dysrégulation immunitaire fut évoquée. [10]. Les infections furent décrites par Wintrob et Hasenbul en 1939 mais le risque d'infections lié à l'hypogammaglobulinémie fut publié par Fairley et Scott en 1961. En revanche, l'efficacité des gammaglobulines fut démontrée en 1988. [10]. Les premières descriptions des cytopénies auto-immunes induites par des thérapies furent publiées en 1966 par Gordan et al, Lewis et al (1966), Damelek et al en 1967 [11, 12].

Les premiers cytomètres en flux utilisant un laser Argon et des marquages par anticorps fluorescents ont été développés par deux entreprises américaines en 1974 (Beckmann Dickinson) et en 1975 (Coulter : two parameters sorter-1) [13]. Le phénotype B des cellules de la LLC fut établi dans les années 70 par immunomarquage avec l'anticorps anti-IgG. Enfin, les critères diagnostiques immunophénotypiques actuels avec un score en cinq points ont été établis en 1994 par Matutes et al, améliorés en 1997 par Moreau et al [14].

Sur le plan clinique, en 1975 puis en 1981 Rai et Binet mettaient au point respectivement deux systèmes de classification clinico-biologique d'intérêt pronostic et thérapeutique et qui demeurent d'utilisation actuelle [15, 16] ; enfin, un score pronostique international (IPI) fut validé en 2015 [17].

Les premières observations décrivant les anomalies chromosomiques de la LLC datent des années 1970. Des anomalies clonales étaient obtenues seulement dans 20 à 50%, du fait de la faible activité proliférative. Dès lors, à partir de 1990, le développement de la FISH a permis de mettre en évidence plus de 80% d'anomalies chromosomiques [18]. L'évolution variable, imprévisible à long terme fait partie de la définition de cette hémopathie. En 1988, deux équipes, celle de Hablin en Angleterre et Dalla Favero et Chirrazi aux Etats-Unis, analysant la mutation des gènes codant les immunoglobulines, reconnaissant les formes graves non mutées des formes indolentes mutées [5]. La publication princeps en 1999 objectivait le rôle pronostique majeur des mutations somatiques (Hamblin et al) [19] ainsi que la classification pronostique des anomalies cytogénétiques (Döhner et al) [20]. Enfin, depuis 2010, le séquençage de haut débit a permis la mise en évidence des mutations présentant un impact pronostic [6, 18]

Sur plan thérapeutique, l'intérêt du chlorambucil (agent alkylant) a été établi dès 1955 comme un traitement principal de la LLC. Le cyclophosphamide et le Busulfan ont été également utilisés en monothérapie vers les années 1970. Dès lors, l'impossibilité d'obtenir un allongement de la survie avec le chlorambucil a conduit très tôt vers les années 1980 à appliquer des schémas de polychimiothérapies : COP - CAP - CHOP [21]. L'introduction de la fludarabine (analogue des purines) dans les années 1990 a permis d'améliorer la qualité de la réponse [22]. Au début des années 2000, le schéma FC (fludarabine + cyclophosphamide) a supplanté le chlorambucil et la fludarabine [23]. En 2003, a été publiée la Première étude de phase II, démontrant l'intérêt potentiel d'un anticorps monoclonal le Rituximab en association avec la Fludarabine [24]. En 2005, l'équipe du MD Anderson confirme l'efficacité du RFC avec une réponse globale de 95% dont 72% de réponse complète dans une étude de phase II [25]. Les inhibiteurs du BCR (L'ibrutinib et Idelalisib) sont des nouvelles molécules prometteuses dont l'AMM a été obtenue en 2014 dans le traitement de la LLC en rechute/réfractaire, en association avec le Rituximab en première ligne chez les patients présentant une del 17p/ mutation p53 [26]. L'ofatumumab a obtenu son AMM récemment en cas de résistance à la fludarabine ou à l'Alemtuzumab [27].

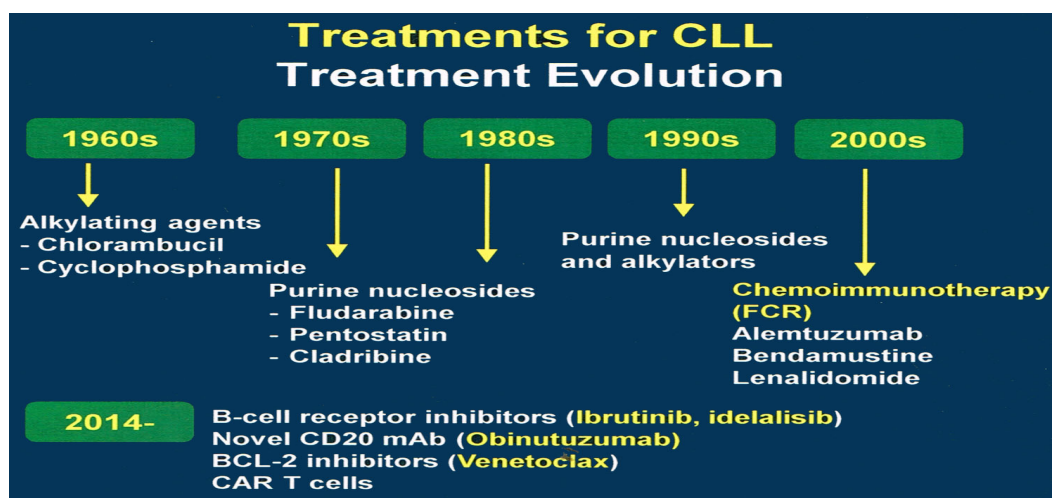


Figure 1 : L'évolution du traitement de la LLC [52]

III. ÉPIDÉMIOLOGIE

1. Analyse descriptive

1.1 Incidence

La LLC est la plus fréquente des leucémies de l'adulte en Europe et en Amérique du Nord avec une incidence de 4,2 cas/ 100 000 habitants [2]. En revanche, elle est rare sur les continents Asiatiques (0,2 à 0,3 cas/ 100 000 habitants) et Africains où les lymphomes T et NK sont au premier plan [28,29]. Elle représente 1% des cas de cancers et 12,5 % des hémopathies malignes en Europe et 30% des leucémies de l'adulte [30]. En Algérie, l'incidence est de 0,66 cas/ 100 000 habitants [31].

1.2 Âge

L'âge médian de survenue de la LLC est de 72 ans en Europe et aux Etats-Unis [2]. Elle survient à un âge plus jeune en Asie avec un âge médian de 60ans [29]. En Algérie, l'âge moyen est de 67,5 ans [31]. En effet, 43% des cas incidents en Europe sont observés chez les patients de plus de 75 ans, [32] alors que seulement 30 % des cas incidents de plus de 75 ans sont retrouvés en Algérie, ceci est expliqué probablement par le nombre élevé de sujets jeunes dans notre population [31].

La LLC est donc une pathologie du sujet âgé puisqu'elle est exceptionnelle avant 40 ans, rare avant 50 ans et son incidence augmente avec l'âge pour atteindre 30 cas / 100 000 habitants à l'âge de 80ans [2]. Environ ,10% de patients sont jeunes, âgés de moins de 55 ans [2].

1.3 Sexe

Les dernières analyses épidémiologiques françaises estiment une incidence brute à 8,7/100.000 et 5,4/100.000 habitants respectivement pour les hommes et les femmes [33].

Le taux d'incidence en Algérie pour la période 2009 - 2013 est de 0,82/100.000 habitants pour les hommes et 0,42/100.000 habitants pour les femmes [31]. Une prédominance masculine est retrouvée de façon constante avec un sex-ratio de 2 [1, 2,3 ,5].

1.4 Mortalité

On estime à plus de 16 500 nouveaux cas de LLC diagnostiqués en 2016 aux Etats-Unis et près de 5000 décès [34].

2. Épidémiologie analytique

2.1 Facteurs génétiques

- Existence des formes familiales de la LLC et de prédisposition génétique

L'étiologie de la LLC reste à ce jour inconnu. En effet, 10 à 18% des patients atteints de LLC présentent une histoire familiale de LLC ou d'un syndrome lymphoprolifératif et une prédisposition génétique [35].

La présence de ces formes familiales suggère que le risque relatif est de 8,5 fois plus élevé chez les descendants au premier degré des patients porteurs de cette pathologie avec un phénomène d'anticipation (apparition de plus en plus tôt de la maladie au cours des générations et une évolution plus sévère) [37,38,39]. Une étude récente menée par Goldin sur 1449 cas de patients atteints de LLC, a trouvé que les femmes présentaient plus d'hémopathies lymphoïdes familiales [35]. Les familles à haut risque présentent également une agrégation anormale de cas d'autres syndromes lymphoprolifératifs [8]. Le risque relatif de développer un SLP (syndrome lymphoprolifératif) est de 1,9% à 2,6% [37]. De plus, une lymphocytose B monoclonale peut être retrouvée dans 13% à 18% des parents au premier degré alors que la fréquence de ce clone est de 3 à 5% dans la population générale. Le taux de progression vers une LLC est de 1 à 2% par an [36, 38].

- Polymorphisme des gènes

Plusieurs hypothèses du mode de transmission de la LLC sont en cours d'étude. La première étude type GWAS "genome wide association studies" a été réalisée en 2008, incluant 505 cas de LLC [38], puis plusieurs, études ont retrouvé près de 46 gènes associés à un risque élevé de survenue de la LLC mais aucune vraie mutation n'a été identifiée. Les anomalies retrouvées sont toutes des polymorphismes [40]. Ces polymorphismes concernent des gènes impliqués dans la régulation de la réponse immune et dans l'apoptose. Calin et al ont décrit une mutation au niveau du micro RNA gène (miR-16-1) localisé sur le chromosome 13q14. Raval et al ont récemment décrit le gène DAPK1 situé sur le chromosome 9 ; ce gène est fortement lié à l'expression de la LLC familiale [41].

2.2 Facteurs acquis

2.2.1 Les facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux ne semblent pas jouer un rôle dans la pathogénie de la maladie.

- Les radiations ionisantes

La LLC est la seule leucémie pour laquelle il n'a pas été mis en évidence une corrélation avec l'irradiation [42]. En effet, c'est l'unique hémopathie dont l'incidence et la prévalence n'ont pas augmenté chez les survivants des deux explosions atomiques à la fin de la première guerre mondiale au Japon [43].

- Les agents chimiques

Il existe peu de données épidémiologiques établissant un lien causal entre l'occurrence de la maladie et l'exposition à des agents chimiques [44]. L'agent orange, seul herbicide utilisé durant la guerre du Vietnam, pourrait être associé à une augmentation du risque de LLC [43].

2.2.2 Les pathologies associées

Certains travaux suggèrent qu'une stimulation antigénique par le récepteur BCR de la cellule B pourrait être responsable de la maladie et d'autres impliquent plutôt un agent infectieux [45]. Des infections répétées dans les années précédentes, en particulier pulmonaire, semblent cependant représenter un facteur de risque de survenue de la LLC jusqu'à cinq ans après l'infection,

probablement en raison d'une stimulation itérative du système immunitaire [46,47]. Inversement, les pathologies auto-immunes ne sont pas associées à un risque élevé de survenue de la LLC [48].

2.2.3 Facteurs individuels

- L'obésité

Des facteurs individuels comme l'obésité ont été individualisés. L'augmentation de l'index de la masse corporelle est associée à un risque relatif de 13% de survenue d'une leucémie (tous types de leucémies) et de 1.5% d'une LLC [49].

- La vitamine D

En 2011, une étude américaine, menée par Sanafelt et ses collaborateurs, a rapporté pour la première fois que l'insuffisance en vitamine D est associée à une courte survie globale pour les patients atteints de LLC [50]. Ces résultats ont été confirmés ultérieurement par d'autres équipes. L'augmentation du taux de vitamine D semble être un facteur protecteur contre la LLC, tout, comme d'autres tumeurs solides [51].

IV. PHYSIOPATHOLOGIE

Des progrès de recherche fondamentale effectués ces dernières années ont bouleversé les notions physiopathologiques et ont permis des avancées majeures dans la caractérisation pronostique de cette hémopathie et sa prise en charge thérapeutique.

1. Origine du lymphocyte de la LLC

L'origine des cellules de la LLC reste débattue et demeure incertaine [52]. En effet, les lymphocytes B de la LLC sont aujourd'hui reconnus comme des cellules ayant accompli un processus de maturation et dont le turn-over lent, dépend, certes d'un défaut d'apoptose et d'un pool prolifératif mais aussi des facteurs extracellulaires favorisant leur accumulation. Différentes hypothèses ont été formulées durant ces dernières années, une expression des molécules CD5, CD19 et CD23 est retrouvée à la surface des lymphocytes B de la LLC, alors que les molécules CD20, CD79b, et les IgS y sont plus faiblement exprimées. Ce profil phénotypique est différent d'un lymphocyte B normal [54]. La Co expression du CD5 a conduit à une hypothèse initiale, que les cellules de la LLC pourraient dériver des cellules CD5+ [53]. Cependant, des études de l'expression génique ont confirmé que les cellules de LLC dériveraient probablement des cellules CD5+ identiques à celles retrouvées dans le sang des sujets sains [55]. Toutefois, les similitudes entre les cellules de la LLC et de la zone marginale splénique, suggèrent que les cellules de la LLC dériveraient des cellules de la zone marginale [54,55]. En revanche, la découverte d'hypermutation somatique des gènes des chaînes lourdes IgVH chez environ 50% des patients a permis de définir deux entités de LLC avec des évolutions cliniques différentes. Les cellules de la LLC non mutées à évolution agressive pourraient correspondre à des cellules n'ayant pas transité par un centre germinatif et dériveraient des cellules matures CD5+, CD27 -, cellules B naïves activées par des mécanismes indépendants des cellules T [54], tandis que les cellules de la LLC mutées correspondant à une maladie indolente, auraient une origine post-germinative CD5+, CD 27+ (cellule mémoire B). Néanmoins, l'étude du transcriptome

révélant une homogénéité du profil d'expression génique entre les deux groupes, suggérerait une origine cellulaire unique à partir d'un précurseur cellulaire commun [53]. En effet, des travaux récents ont démontré l'existence dans la moelle osseuse de cellules capables "d'auto-renouvellement" et de prolifération générant un grand nombre de cellules B polyclonales avec ultérieurement une sélection clonale (expansions oligoclonales et MBL) responsable de la maladie [52,56]. D'autres études suggèrent que les lymphocytes de la LLC (mutés ou non mutés) ont été exposés à un antigène et sous l'effet de cette stimulation antigénique, la cellule acquiert avec le temps des altérations géniques et épigéniques menant à la survenue d'un clone anormal (MBL) puis la transformation oncogénique [57].

Il a été récemment démontré que les cellules leucémiques de la LLC expriment à leur surface des récepteurs de tyrosine Kinase –Likeorphan (ROR₁) qui sont impliqués normalement dans l'embryogénèse du système nerveux. Une sous-population de cellules B ROR1 normales, expriment le CD38 et présentent à leur surface une forte expression du CD5 et du CD23 ; ces cellules pourraient être une anomalie précoce de la LLC [58].

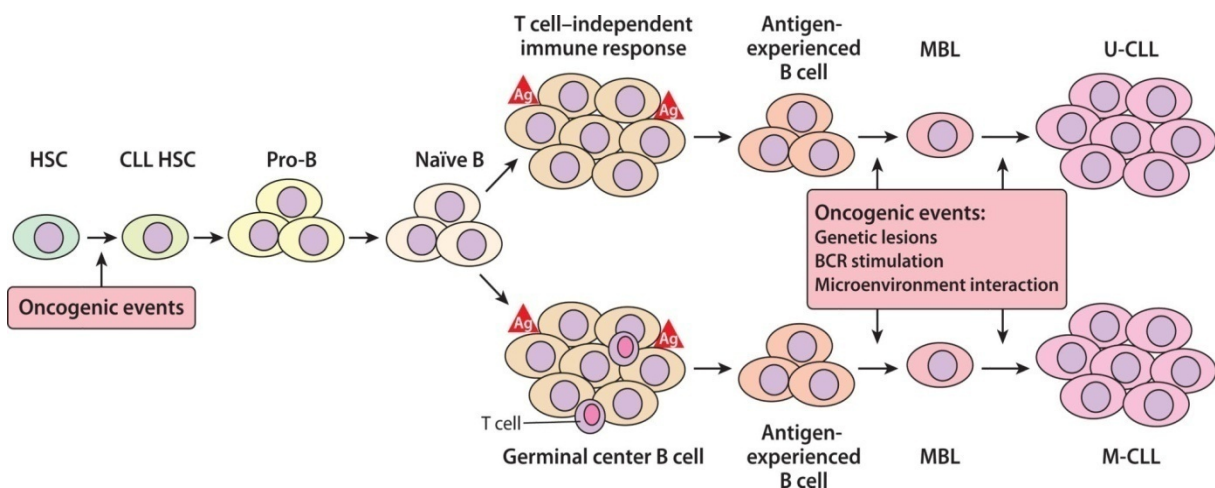


Figure 2 : Le modèle de développement de la LLC [54].

2. Résistance à l'apoptose de la cellule LLC

La LLC a été longtemps considérée comme une pathologie peu proliférante et résulte de l'accumulation progressive des lymphocytes B CD5+, ayant acquis une résistance à l'apoptose [59]. Ces lymphocytes B clonaux sont bloqués en cycle G0/G1 [60].

Il existe deux voies principales d'apoptose convergeant sur les caspases exécutrices, conduisant à la mort cellulaire [61]. La voie intrinsèque mitochondriale, activée par des signaux de stress cellulaire (drogues cytotoxiques, hypoxie, endommagement d'ADN, ...). Cette voie implique le largage par la mitochondrie des protéines (cytochrome C qui va s'unir à la protéine du cytosquelette, APAF1), aboutissant aux caractéristiques morphologiques d'une cellule apoptotique (mort cellulaire). Cette voie est régulée par la balance et les interactions des facteurs pro-apoptotiques (protéines inhibitrices : Bax, Bak, Bim, Bid, Bad) et anti-apoptotiques (protéines de survie : Bcl2, Bcl2 antagoniste /Killer...). La voie extrinsèque est activée par des récepteurs de mort (membre de la famille TNF dont le plus connu FAS (CD95) qui déclenchent directement la cascade de la caspase 8 qui va se lier à la protéine FA (DD) et entraîner l'apoptose. Dans la LLC, ces deux voies sont

dérégulées. De multiples études, ont démontré que les cellules de la LLC, surexpriment des protéines anti-apoptotiques, incluant Bcl2 (protéine la plus importante), McL1, Bcl2-antagoniste/Killer (BAK) et XIAP et une faible expression de protéines compensatrices pro-apoptotiques comme le BAX [61]. Les ratios Bcl2/BAX élevés sont souvent corrélés à une maladie plus agressive et une résistance au traitement [62].

Par ailleurs, C. Croce et son équipe ont montré que deux micro-RNAs : miR-15a et miR-16.1, situés sur le locus 13q14 sont délétés ou hypo exprimés dans 50% des LLC et qu'ils régulent négativement Bcl2 [63]. Dans la LLC, les régulateurs de la voie d'apoptose tels la P53 et ATM sont fréquemment altérés. La del17P est de mauvais pronostic et les mutations du gène P53 sont associées à une LLC agressive avec une forte résistance aux traitements, notamment aux analogues des purines [64].

3. Rôle de la prolifération cellulaire

Des données sur la longueur des télomères et la mesure in vivo de la cinétique cellulaire de la LLC ont montré que les cellules leucémiques présentent un potentiel prolifératif et une dynamique composée de cellules proliférant et mourant dans les centres de prolifération pseudo-folliculaires des ganglions lymphatiques ou dans les clusters médullaires [62,65]. Les travaux de Messener en 2005, ont montré qu'un taux de prolifération quotidien du clone leucémique varie entre 0,1 à 1,75 %. Une prolifération supérieure à 0,35% par jour est associée à une maladie évolutive et progressive [66].

La prolifération des cellules leucémiques est plus importante au niveau ganglionnaire qu'au niveau de la moelle osseuse comme en témoigne l'expression élevée des marqueurs d'activation tels que le CD38 et le CD64. De même, les régulateurs anti-apoptotiques (Bcl₂-McL₁) [65] sont plus exprimés dans les cellules ganglionnaires par rapport à leurs homologues dans la moelle osseuse et dans le sang périphérique. Les signaux de survie et de prolifération sont délivrés à la cellule leucémique par contact direct impliquant les récepteurs et leurs ligands sur les cellules stromales, dendritiques, folliculaires, lymphocyte T et les cellules Nurse-like [65].

4. Rôle du microenvironnement dans la régulation de la balance apoptose/prolifération de la LLC

La résistance des cellules LLC à l'apoptose in vivo contraste avec leur hypersensibilité à l'apoptose in vitro. Ceci suggère que les cellules ont perdu des facteurs nécessaires à leur survie [67]. Ces facteurs impliqués dans ces mécanismes sont :

4.1 La stimulation du BCR

La signalisation du BCR joue un rôle crucial dans la pathogénie de la LLC. En revanche, il existe 2 grands types d'activation chronique du BCR dans la LLC [54] :

- L'activation dépendante de l'antigène exogène

La stimulation du BCR peut se produire dans un mode de restriction spécifique d'antigène, d'affinité plus élevée pour la LLC non mutée [69]. La signalisation du BCR dans la LLC non mutée est amplifiée par la protéine ZAP-70. La nature de ces antigènes et leur lieu de rencontre restent inconnus à ce jour. L'activation du BCR entraîne une phosphorylation de la partie intra cellulaire de l'hétérodimère (CD79a /CD79b). Il s'en suit un recrutement de la protéine kinase SYK (spleen tyrosine kinase) qui active ensuite une cascade de signalisation impliquant BTK (Bruton Tyrosine Kinase et PI3K). Ces kinases activeront ensuite différentes protéines des voies de prolifération [54,69].

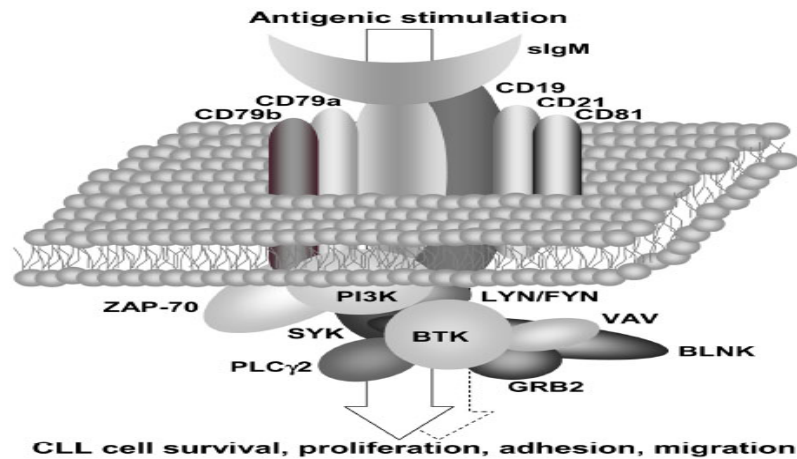


Figure 3 : Stimulation antigénique, survie, prolifération, adhésion et migration des cellules leucémiques [69]

- L'activation indépendante de l'antigène : ligand indépendante ou stimulation « tonic » du BCR

Dans 25% des cas, la chaîne lourde IgVH des cellules leucémiques présente des séquences CDR3 stéréotypées (par complémentarité avec HCDR3). Les BCR se reconnaissent mutuellement comme des antigènes via un épitope dans la partie FR2 (Framework Regions). Cette voie de signalisation est unique dans la LLC. Une mutation de la région FR2 peut inhiber cette interaction [68].

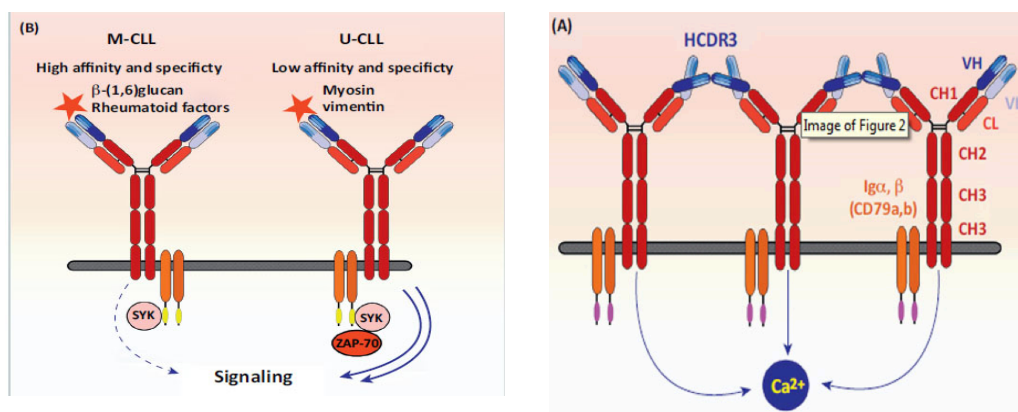


Figure 4 : Mécanisme d'activation ou stimulation tonic du BCR dans la LLC [68].

4.2 Interactions cellules/cellules

4.2.1 Cellules T

L'interaction des cellules leucémiques B avec les cellules T activées est importante pour leur prolifération et leur résistance à l'apoptose via le récepteur CD40 et son ligand CD40LG/ CD154. Le CD40 (glycoprotéine de la famille des TNF) exprimé à la surface des cellules leucémiques, qui sous l'action de son ligand spécifique CD154/CD40L va déclencher la synthèse des molécules anti apoptotiques : Bcl₂, Mcl1, Bcl-XL et particulièrement la survivine promettant ainsi la survie, la prolifération et une protection contre l'apoptose spontanée ou induite par le médicament [54, 65].

4.2.2 Les cellules stromales

Les cellules stromales produisent et sécrètent diverses cytokines, chémokines, pro-angiogéniques, facteurs et composants de la matrice extracellulaire et expriment également des récepteurs qui régulent principalement la migration et la survie des cellules leucémiques. Ces cellules sont localisées surtout dans les zones péri-vasculaires des tissus ganglionnaires [54].

- Récepteurs du stroma Derived Growth Facteurs (SDF-1)

Il protège les cellules leucémiques de l'apoptose spontanée et provoquée par le médicament dans un mécanisme dépendant du contact direct cellule- cellule [70].

- CxCL12 et son ligand CxCR4 (CD184)

Le CxCL12 sécrété par les cellules stromales, joue un rôle critique dans le trafic et le homing des cellules leucémiques. Le CxCR12 attire par chimiotactisme les cellules leucémiques via son ligand CxCR4, guide la migration vers la couche stromale et favorise le phénomène de symbiose appelé pseudoempéripolèse. L'interaction cellule- cellule active le NF-KB dans une voie dépendante de PI3K permettant ainsi aux cellules leucémiques d'échapper à l'apoptose [54].

- Molécule d'adhésion vasculaire : VCAM -1

La liaison VLA-4 (CD49d / CD 29) au VCAM-1 ou à la matrice cellulaire protège la cellule de l'apoptose spontanée et celle induite par la fludarabine, à travers la voie de signalisation PI3K/AKT et la surexpression de Bcl-Xl (anti-apoptotique) [54].

- Métalloprotéine 9 (MMP9)

Les cellules leucémiques produisent la MMP9 qui favorise leurs extravasations et l'infiltration dans les tissus lymphoïdes par la dégradation protéolytique des membranes basales et de composants de la matrice extracellulaire. La MMP9 intervient également dans la survie cellulaire par interaction avec A4B1 et CD44V entraînant ainsi l'activation de Lyn et de STAT₃ et l'induction de Mcl₁ [54].

- Les facteurs angiogéniques

Aujourd'hui, il est largement admis que l'angiogénèse contribue au développement et à la progression de la LLC [54] mais les mécanismes moléculaires sur la croissance ne sont pas clairs. Le VEGF (facteur de croissance endothéliale), le BFGF et le PDGF sont les facteurs angiogéniques les plus étudiés dans la LLC. Les chercheurs ont observé une corrélation entre les taux sériques des facteurs angiogéniques et le risque de progression de la maladie. En effet, il existe une forte corrélation entre le taux élevé plasmatique du PDGF et de VEGF et le stade avancé de la LLC. Le PDGF stimule les cellules mésothéliales à sécréter le VEGF qui pourrait favoriser le passage des cellules leucémiques d'un état quiescent à état progressif [71].

4.2.3 Rôle déterminant des cellules stromales

- Les cellules dendritiques folliculaires : FDC

Les cellules FDC sont retrouvées dans les centres pseudo-folliculaires et dans la moelle osseuse à infiltration nodulaire des patients atteints de LLC. Normalement la MO est dépourvue de FDC. Ces FDC sécrètent des facteurs de croissance : BAFF et IL5 et expriment d'autres molécules d'adhésion telles que VCAM₁, ICAM-1, plexine B₁ et CD44. Elles protègent les cellules de l'apoptose spontanée et induite par le médicament via un mécanisme de contact direct cellule-cellule [54].

- Les macrophages tissulaires, les monocytes et les cellules Nurse-like (NCL)

Les NCL sécrètent des chimiokines et des facteurs de croissance comprenant Cxcl12 et Cxcl13 ainsi que des facteurs activateurs des lymphocytes B, BAFF et son ligand APRIL [54, 65, 72] inducteur de la prolifération. Les cellules de la LLC expriment également les récepteurs de BAFF et APRIL (famille des TNF) qui fournissent des signaux de survie aux cellules leucémiques et évitent à celles-ci l'apoptose spontanée et celle induite par le médicament [65,72].

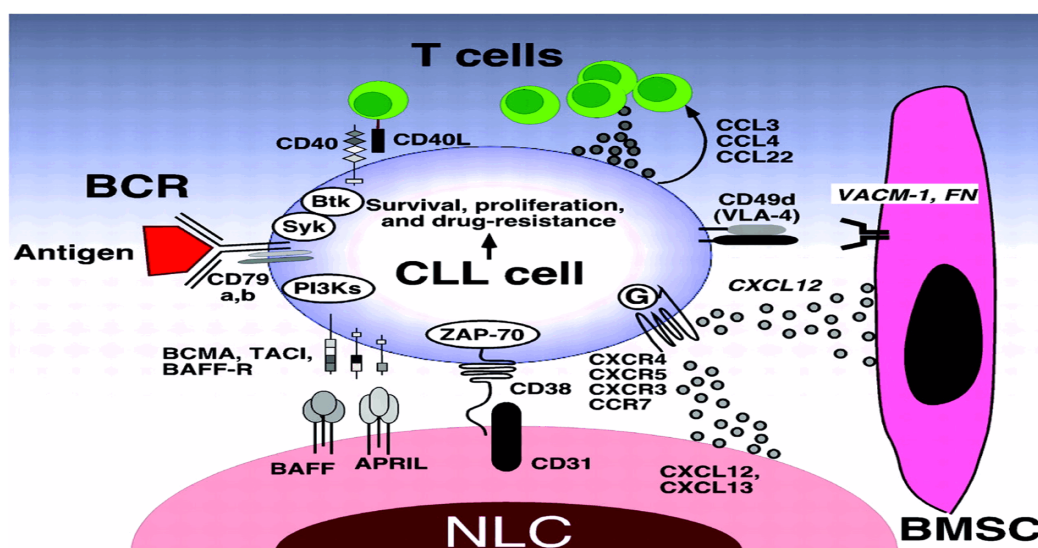


Figure 5 : Les principales voies de signalisation régulant les interactions entre les cellules leucémiques et le microenvironnement [72].

Les cellules leucémiques expriment de façon variable le CD38 dont l'expression élevée est corrélée à un pronostic péjoratif [65]. L'interaction du CD38 sur la cellule B avec son ligand CD31, exprimé sur les cellules endothéliales permettent aux cellules leucémiques d'échapper à l'apoptose spontanée et celle induite par le médicament.

5. Dérèglement Immunitaire

5.1 L'hypogammaglobulinémie

Les cellules leucémiques entraînent un dysfonctionnement marqué de la réponse immunitaire adaptative. Les mécanismes sont très probablement multifactoriels. Des altérations dans le répertoire des lymphocytes T sont présentes à un stade précoce et deviennent plus importantes avec la progression de la maladie [73]. L'étude du profil d'expression génique des lymphocytes T a montré des modifications des gènes impliqués dans la différenciation du cytosquelette cellulaire et la formation de vésicules. De ce fait, les lymphocytes CD4 et CD8 présentent une incapacité de former des synapses immunologiques. Les lymphocytes B ont également des difficultés à répondre à de nouvelles stimulations antigéniques avec diminution particulièrement des taux d'IgG3 et d'IgG4. Une réduction des protéines du complément est observée également dans 40% des cas, C1 et C4. On pense également que l'hypogammaglobulinémie est due à un fonctionnement défectueux des lymphocytes CD5 négatifs non clonaux et qui est plus prononcé avec la durée de la maladie [74].

5.2 Phénomènes Auto-immuns

Les cytopénies auto-immunes peuvent se manifester à tous les stades de la LLC. Les mécanismes d'auto-immunité correspondent habituellement à la réaction d'hypersensibilité de type II dans laquelle les anticorps (AC) sont fréquemment dirigés contre les antigènes membranaires (Ag) des cellules sanguines [75]. Dans 90% des cas des cytopénies auto-immunes sont dues à des IgG polyclonales de forte affinité, produites par les lymphocytes B normaux. Dans 10% des cas, il s'agit des IgM monoclonales sécrétées par les cellules leucémiques [76,77]. Ces anticorps se lient aux antigènes membranaires des cellules sanguines (globules rouges, plaquettes rarement PNN), puis activent le système du complément par la voie classique et déclenchent leur destruction, néanmoins, les mécanismes sous-jacents aboutissant à la production d'AC pathologiques ne sont pas clairement élucidés. Le rôle du BCR stéréotypé a été soulevé dans la pathogénie des cytopénies auto-immunes par stimulation d'auto-antigènes [75].

- Anémie Hémolytique Auto-immune (AHAI)

Les lymphocytes B malins agissent comme des cellules présentatrices d'Ag (APC) et activent les lymphocytes T helper (CD4). Les lymphocytes auxiliaires activés stimulent les lymphocytes B normaux et induisent la sécrétion d'anticorps (IgG) dirigés principalement contre les Ag rhésus membranaire des globules rouges. Les cellules NK sont capables de lyser directement les globules rouges [77].

- Thrombopénies Auto-Immune (TAI)

Les anticorps de type IgG polyclonales interagissent avec les antigènes membranaires des plaquettes : Glycoprotéines Ib/IX et IIb/IIIa. Ces plaquettes sont ensuite éliminées par opsonisation dans le système réticulo-endoplasmique [76,77].

- Neutropénie auto-immune et l'érythroblastopénie

Ce sont des complications plus rares, le mécanisme d'auto-immunité n'est pas connu [77].

V. LE DIAGNOSTIC POSITIF DE LA LLC

1. Les signes révélateurs de la maladie

Ils sont très variables mais très fréquemment fortuits par la mise en évidence d'une hyperlymphocytose sur un hémogramme pratiqué de façon systématique. En effet, dans la grande majorité des cas, les patients sont asymptomatiques. Lorsque la maladie progresse, les patients présentent un syndrome tumoral souvent périphérique. Un hémogramme peut être réalisé à l'occasion d'épisodes infectieux (Zona, pneumopathie récidivante ...) ou une complication auto-immune (AHAI). Parfois, la présence de signes généraux (asthénie, fièvre ...) peut révéler la maladie mais plus rarement devant une hypertrophie amygdalienne [2,3].

2. L'interrogatoire

Il permet de préciser notamment les antécédents personnels et familiaux, la recherche d'autres lymphopathies compte tenu de l'intérêt des formes familiales ainsi que les comorbidités. Il permet de rechercher également les signes généraux et la présence d'au moins un des symptômes définit une maladie active, notamment dans les stades A, nécessitant la mise en route d'un traitement [78].

3. Le tableau clinique

3.1 Etat général

Des échelles chiffrées permettant d'évaluer l'état général par un indice de performance, selon l'échelle de Karnovsky et celle de l'OMS [78]. (Tableau des échelles : voir annexe 2)

3.2 Examen physique

Il peut être tout à fait normal, notamment en cas de découverte fortuite de la maladie sur un hémogramme ; mais il peut retrouver :

- **Des adénopathies** : ces adénopathies peuvent être localisées ou généralisées à l'ensemble des aires ganglionnaires souvent bilatérales, symétriques, indolores, non compressives, de taille modérée, parfois plus volumineuses (Bulky). L'importance de l'atteinte des différentes aires ganglionnaires a une valeur pronostique importante dans la classification de Binet.
- **Une splénomégalie** : de volume souvent modéré, elle est présente dans 50 % des cas et peut être associée à une hépatomégalie.

- **L'hypertrophie amygdalienne** : peut-être unie ou bilatérale, pouvant être obstructive.
- **Autres** : L'atteinte d'autres organes comme la peau, le tube digestif ; la plèvre, les poumons, est décrite mais reste rare [30,32].

4. Les éléments biologiques du diagnostic positif

- **L'hémogramme**

- **La formule numération sanguine (FNS)**

La numération formule sanguine met en évidence une hyper lymphocytose supérieure ou égale à 5 G/l persistante pendant au moins 3 mois. La clonalité des lymphocytes B circulants doit être confirmée par une cytométrie en flux [2, 3, 4, 78]

- **L'examen du frottis sanguin (FS) coloré au MGG**

- **Aspect des lymphocytes**

L'examen morphologique des lymphocytes au FS constitue l'étape initiale au diagnostic. Il objective une prédominance (plus de 90%) de petits lymphocytes matures proches des lymphocytes normaux avec un rapport nucléo-cytoplasmique élevé, un noyau régulier à chromatine dense sans nucléole visible. Le cytoplasme est homogène, faiblement basophile et dépourvu de granulations. Un contingent de cellules lymphoïdes de plus grande taille, des cellules clivées peut être observé mais qui n'excède pas 15 %. Des prolymphocytes peuvent également être observés mais n'excèdent pas également 10 % correspondant à une LLC typique [79].

Néanmoins, quelques anomalies morphologiques des cellules leucémiques peuvent être observées (atypies cellulaires) identifiant deux formes variantes ou formes atypiques.

Leur prévalence est évaluée dans les différentes études entre 7 % et 23%. Par rapport à la LLC typique, la LLC atypique présente une évolution plus agressive, un stade plus avancé, des adénopathies superficielles et une splénomégalie plus fréquente.

- **Forme variante LLC/ LPL** qui est définie par la présence d'un mélange de petits lymphocytes matures et de prolymphocytes. Ces prolymphocytes représentent plus de 10 % mais moins de 55 % de l'ensemble des cellules lymphoïdes.

- **Forme LLC mixte (mixed-type CLL)** : est caractérisée par la présence de petits et grands lymphocytes (la taille est supérieure à deux érythrocytes), à chromatine dense. Le nucléole est absent avec un rapport nucléo-cytoplasmique bas, associés à moins de 10 % de prolymphocytes. Il existe aussi plus de 15% des cellules à noyaux clivés, lymphoplasmocytaires et des lymphocytes binucléés [80].

- **Ombres de Gümprécht ou Smudge Cells**

Depuis leur description en 1986 par Gümprécht, on pensait que les smudge cells étaient des artéfacts d'étalement, au fait, ce sont des débris cellulaires de lymphocytes clonaux avec une membrane cytoplasmique altérée et une membrane nucléaire interrompue. La formation de ces

ombres de Gümprrecht est liée au contenu de la protéine du cytosquelette : la vimentine, qui est essentielle pour la rigidité et l'intégrité des lymphocytes. L'expression de la vimentine est inversement corrélée à la formation des ombres de Gümprrecht. Ces ombres ne sont pas spécifiques de la LLC mais très évocatrices [81].

4.2 L'immunophénotypage lymphocytaires par cytométrie en flux

- Le score de Matutés

L'immunophénotypage des lymphocytes sanguins est l'examen essentiel pour confirmer le diagnostic. En 1994 puis en 1997, Matutés et al ont publié l'utilisation de cinq marqueurs pour le calcul d'un score diagnostic, qui est actuellement un standard international. Ce système de scoring attribue un score à chacun des cinq marqueurs suivants [82, 83].

Tableau 1 : Le score de Matutés [84]

Antigène	1 Point	0 Point Si
CD5	Positif	Négatif
CD23	Positif	Négatif
CD22 (ou CD79b)	Faible Expression	Forte
FMC7	Négatif	Positif
Ig de surface	Faible Expression	Forte

En effet, les cellules leucémiques portent les marqueurs caractéristiques de la lignée B, en particulier le CD19. Le CD20 est plus faiblement exprimé que dans les cellules B normales. Le caractère monotypique de la prolifération est révélé par l'expression d'une seule chaîne légère d'Ig Kappa (60 %) ou Lambda (40 %). Les cellules leucémiques co-expriment le CD5, marqueur des cellules T matures. Elles expriment également un marqueur d'activation le CD23. Le FMC7 (épitope du CD20) et le CD79b sont peu ou pas exprimés. La co expression du CD5 et CD 23 est très spécifique de la LLC [83, 84].

Ces caractéristiques immunologiques permettent de définir :

- Une LLC par un score de Matutés supérieur ou égale à 4
- Un score égal à 3 correspond à une LLC atypique si cycline D1 négative ou CD200 fortement positif
- Les scores inférieurs à 3 caractérisent les autres syndromes lymphoprolifératifs [2, 3]

- Les nouveaux marqueurs recommandés pour le diagnostic (Le CD 200 et le CD 43)

Le CD200 (OX-2) est une glycoprotéine de type I exprimée sur un grand nombre de cellules (thymocytes, cellules T activées, cellules B, cellules endothéliales). L'expression du CD200 est surtout intéressante pour distinguer la LLC et le MCL (forte expression dans la LLC versus non exprimé dans le MCL), de même, c'est un marqueur intéressant pour la MRD [85].

4.3 Le myélogramme

Le myélogramme n'a pas d'intérêt et ne doit pas être réalisé pour affirmer la maladie. Il sera réalisé dans les cas de cytopénies mal expliquées (anémie, thrombopénie) pour en affirmer l'origine centrale ou périphérique [2, 3].

4.4 La biopsie ostéo-médullaire

L'analyse histologique médullaire est inutile pour le diagnostic, sauf lorsqu'une évaluation de la réponse au traitement est nécessaire selon les critères du NCI, ou en cas de difficulté diagnostic (infiltration nodulaire) [3, 30]. Le type d'infiltration médullaire a une valeur pronostic [86].

4.5 La ponction et la biopsie ganglionnaire

En cas de syndrome tumoral la ponction et la biopsie ganglionnaire ne sont pas utiles au diagnostic. Elles gardent leurs intérêts en cas de transformation en syndrome de Richter [30, 32].

5. Autres examens

- Une électrophorèse des protéines sériques

Elle permet d'éliminer une maladie de Waldenström et de rechercher une hypogammaglobulinémie. En effet, une étude récente du groupe CLL de la Mayo Clinic menée de janvier 1999 à juillet 2013 sur une cohorte importante de 1485 patients, a retrouvé une hypogammaglobulinémie chez 25 % des patients au diagnostic [10] alors que la publication du groupe israélien, Rozman et al, Davey et al a rapporté une hypogammaglobulinémie (N = 255) chez 10 à 45 % [87,88]. Dans cette étude (N = 1485), il n'y a aucune différence significative dans le taux d'Ig par rapport à l'âge, le sexe, le statut mutationnel de l'IGHV, l'expression du CD38, de ZAP70 et les anomalies cytogénétiques. Cependant, les patients présentant un stade avancé et /ou une expression positive du CD49 étaient plus susceptibles d'avoir une hypogammaglobulinémie au diagnostic [10]. Elle semble prédire un temps de traitement plus court indépendamment des autres facteurs de risque. Bien que l'association entre l'hypogammaglobulinémie et le risque d'infection soit bien documentée et que les infections bactériennes et virales soient responsables de plus de 25 à 50 % de décès, l'hypogammaglobulinémie ne semble pas avoir d'impact sur la survie globale. Cependant, il existe des résultats contradictoires, selon les séries, certaines études suggèrent qu'elle est associée à une courte survie [89].

- La recherche d'un auto-anticorps

La recherche d'un auto-anticorps sera systématique par un test de coombs direct, sa présence est associée ou non à une hémolyse [30,32].

- Les Examens Radiologiques

✓ La radiographie pulmonaire

L'atteinte médiastinale est rare [32].

✓ **L'échographie abdominale**

La présence d'adénopathies abdominales est fréquente et n'a aucune incidence sur la stratification ni le pronostic. Elle permet d'évaluer ultérieurement la réponse au traitement [30,32].

✓ **La tomodensitométrie (TDM) abdomino-pelvienne**

Son intérêt a été démontré dans les stades précoces (stades RAI 0 et I) de la LLC par une équipe italienne. En effet, cette étude très récente multicentrique (0 CLL GISL) a montré clairement que les patients qui présentaient des anomalies au scanner avaient un temps plus court pour le premier traitement (TTI) par rapport aux patients au scanner normal [90]. Cet examen reste facultatif.

✓ **La tomographie par TEP-FDG**

Les cellules leucémiques (LLC) présentent une avidité faible au 2(18F) Fluoro-glucose (FDG). Il permet de détecter les complications chez les patients atteints de LLC, notamment le syndrome de Richter (LNH agressif, avide du FDG), permettant ainsi de localiser les adénopathies à fortes lésions d'avidité (SUV>5) et de cibler les biopsies. Il ne devrait pas être utilisé dans la surveillance de la LLC [91].

VI. LE DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le diagnostic différentiel est assuré par l'examen morphologique des lymphocytes au frottis sanguin (FS) et /ou complété par l'étude des marqueurs de surface cellulaires par cytométrie en flux.

1. L'hyperlymphocytose réactionnelle bénigne

- L'hyperlymphocytose T :

L'hyperlymphocytose réactionnelle est transitoire et peut s'accompagner d'une basophilie du cytoplasme. Elle peut être d'origine infectieuse : bactérienne (coqueluche), virale (MNI, EBV, VIH, CMV ...) parasitaire (toxoplasmose, paludisme), tuberculose. Elle peut s'observer également dans certaines maladies auto- immunes (LED), de réactions immunologiques aux médicaments ou après une splénectomie et peut persister pendant plusieurs mois [92].

- L'hyperlymphocytose polyclonale persistante à lymphocytes binucléés (LPLB)

C'est une entité rare, décrite pour la première fois en 1982 par Gordan [93], retrouvée surtout chez la femme jeune et plus souvent fumeuse. L'examen morphologique des lymphocytes au FS montre une population lymphoïde polymorphe : lymphocytes bilobés ou binucléés en nombre variable, associés à d'autres cellules lymphoïdes. La polyclonalité est confirmée par l'immunophénotypage et les lymphocytes sont de la lignée B (CD19+, CD 20+, CD22 +, CD27+) et sont (CD5-, CD10-, CD23-) sans monoclonalité de la chaîne des Ig de surface. Une augmentation des IgM sériques sans gammopathie monoclonale a été rapportée [93]. L'examen cytogénétique retrouve une anomalie clonale : l'iso chromosome i (3q) dans 77% des cas détectée dans les cellules binucléées ou non binucléées. L'association du HLA DR et LPLB fait suggérer une prédisposition génétique. L'évolution est bénigne mais nécessite une surveillance [94].

2. La lymphocytose B monoclonale (MBL)

La lymphocytose monoclonale est caractérisée par la présence dans le sang périphérique d'un clone de lymphocytes B dont la valeur est inférieure à 5 000/ l chez des individus sains. Trois sous-groupes ont été identifiés selon l'immunophénotypage : CLL - Like ; CD5+ atypique et CD5 - MBL [95]

2.1 CLL - Like MBL

Elle est la plus fréquente et considérée comme un état pré-leucémique comparable au MGUS et MM. Sa fréquence varie de 3 à 12% et peut atteindre 17% chez les membres apparentés au premier degré à un patient ayant développé une LLC. 75% des CLL-Like présentent le même phénotype que la LLC classique (CD5+, CD23 +, CD20 faible, IgS + faible. CLL-Like MBL est actuellement subdivisée en Low (MBL^{Lo}) et High MBL (MBL^{Hi}) selon un Cut-off de 500 lymphocytes B clonales circulantes par litres [96]

- La MBL^{Lo} < 500 /l reste stable et ne représente probablement qu'une sénescence immunitaire liée à l'âge [97, 98]
- MBL^{Hi}>500 / l de cellules clonales est étroitement liée à une LLC stade A ou RAI 0 portant un profil immuno- cytogénétique similaire. Le risque d'évolution vers une LLC est d'environ 1 à 2 % par année [97,98]

2.2 Les non CLL - Like MBL

MBL CD5+ et CD5- MBL, leur fréquence est faible et représentent 1 à 2 % de la population générale et augmente avec l'âge.

- Les MBL CD5+ atypique

Elles correspondent à des lymphocytes B monoclonaux CD5+ avec une forte expression du CD20. Le phénotype est différent de celui de la LLC et LLC - Like mais ressemble à celui du MCL [96, 97,98].

- Les MBL CD5 -

Elles correspondent à des lymphocytes B CD5 -. Le phénotype exclut la LLC et fait discuter un LZM [96, 97,98]

3. Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques (SLPC)

3.1 Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques B (SLPC)

3.1.1 Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques en phase leucémique

- Le lymphome du manteau (MCL)

L'âge médian au diagnostic est de 60 ans. C'est une affection qui se manifeste par des adénopathies généralisées. L'atteinte splénique et médullaire est fréquente avec souvent une présentation leucémique. La cytologie est variable : -Dans la forme typique, la cellule est de taille moyenne, au noyau irrégulier, encoché, à la chromatine dense ou dispersée. Le nucléole est peu volumineux, le cytoplasme peu abondant est faiblement basophile. -Dans sa forme blastoïde, le MCL peut simuler une leucémie aigüe. L'immunophénotypage de la prolifération montre : CD5+, CD 19+, CD20 fort, CD23- et FMC7 +, une forte expression de l'Ig de surface, plus souvent Lambda que Kappa, une IgM intermédiaire associée à une IgD. Le score de Matutés est toujours inférieur à 3. L'absence du CD23 et la présence du CD79b sont en faveur du MCL mais une faible expression du CD23 peut se voir comme dans la LLC [100]. Dans ce cas, le MCL est diagnostiqué par la recherche de t (11,14) IGH-CCND₁ par cytogénétique conventionnelle (FISH ou PCR) par l'expression de la cycline D₁, par immunohistochimie ou immunophénotypage. En revanche, l'identification des marqueurs supplémentaires aiderait à la différenciation cytométrique comme l'expression de la molécule d'adhésion cellulaire CD11 c qui a été retrouvée dans 85% des cas de LLC mais rarement rapportée dans le MCL [101]. Très récemment, un nouveau marqueur est fortement recommandé au diagnostic d'une LLC, le CD200 permettant un diagnostic différentiel avec le MCL : positivité forte dans la LLC et négativité dans le MCL [85].

- Le lymphome folliculaire (LF)

Le LF atteint l'adulte d'âge moyen de 60 ans avec une prédominance féminine. Il se présente souvent avec un tableau d'adénopathies diffuses et atteinte médullaire mais la dissémination sanguine est rare (10%). L'analyse du FS révèle une lymphocytose polymorphe avec prédominance de cellules de petite taille au noyau incisé ou clivé en « grains de café » à chromatine dense. Le cytoplasme est peu étendu. A l'immunophénotypage, les cellules lymphoïdes expriment les marqueurs pan-B (CD19+, CD20+), le FMC₇, une Ig S forte (souvent IgM). Elles sont CD10+ (forte orientation diagnostic) et sont CD5-, CD43-, et CD23+/- mais souvent négatif. La biopsie ganglionnaire indispensable au diagnostic retrouve l'aspect folliculaire ou nodulaire et permet une évaluation histologique [102].

- Le lymphome de la zone marginale (LZM)

Trois formes sont connues se différenciant par leur site d'envahissement : splénique avec ou sans lymphocytes villeux, ganglionnaires et extra-ganglionnaires développés à partir des tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT) le plus souvent de localisation digestive. L'âge médian au diagnostic est de 60 ans. La présentation clinique est variable selon les entités. L'examen au FS objective une population pléomorphe. Dans la forme classique, les cellules sont de taille moyenne, le noyau est rarement encoché avec une chromatine dense, un cytoplasme basophile. Dans la forme lymphoplasmocytaire, le noyau est excentré. Parfois, on retrouve une forme monocytôïde.

À l'immunophénotypage, le score de Matutés est inférieur à 3. Les cellules expriment les marqueurs : CD19, CD20 fort, CD22 fort, CD79b+, FMC₇+, l'IgS modérée à forte (Souvent IgM), CD11 c +. Le profil associant : un CD5- et un CD23- est plus souvent retrouvé avec un CD10 -, un CD25- et un CD103 - [103].

Le LNH splénique à lymphocytes villeux est rare, l'âge au diagnostic est plus élevé. Il se caractérise par une splénomégalie volumineuse. Les cellules circulantes sont caractérisées par un cytoplasme présentant des villosités à un pôle de la cellule.

3.1.2 La leucémie à tricholeucocytes : forme hyperleucocytaire (HCL)

La HCL est caractérisée souvent par la présence d'une splénomégalie volumineuse. L'âge médian au diagnostic est de 51 ans. L'hémogramme objective souvent une pancytopenie avec monocytopenie ou au contraire une forme hyperleucocytaire et peut être alors confondue avec une LLC. Le diagnostic est orienté par l'aspect morphologique des tricholeucocytes, cellules de grande taille, au noyau souvent excentré, une chromatine dispersée, un nucléole proéminent et un cytoplasme étendu avec un pôle présentant de fines projections cytoplasmiques (aspect chevelu) [104]. La myélofibrose est souvent présente. L'immunophénotypage confirme le diagnostic, le score de Matutes est égal à 0 ou 1. Les tricholeucocytes expriment les marqueurs lymphoïdes B : CD19+, CD20 fort, CD 22 fort et Co expression du CD11c+, CD25 +, CD103 et CD 123+ (score 3 à 4 dans 98% des HLC mais CD25 toujours négatif dans la forme variante). Elles expriment aussi le DDB44 et l'Anexine1. Le CD200 est fortement positif. La recherche de la mutation V600E du gène BRAF au niveau de l'exon 15 est caractéristique mais négative dans la forme variante [105].

3.1.3 La maladie de Waldenström (LLP/MW)

La LLP/MW est une pathologie relativement hétérogène, définie comme un lymphome plasmocytaire associé à une Ig monoclonale avec infiltration médullaire par de petits lymphocytes à différenciation plasmocytaire ou plasmocytoïde [106]. Elle se discute avec la LLC, quand il existe une IgM monoclonale sérique. Les cellules clonales expriment un phénotype typique LLP/MW : CD22Lo-, CD25+, CD27+, IgSM+ et absence d'expression de CD5, CD10, CD23, CD25c et CD103. Les cellules à maturation plasmocytaire expriment le CD138. Par ailleurs, il a été mis en évidence une mutation récurrente du gène MYD88 (90 % LLP/MW). Cette mutation est envisagée comme marqueur de diagnostic [107].

3.1.4 Le lymphome lymphocytaire (SLL)

Dans la classification de l'OMS, la LLC et le lymphome lymphocytaire sont considérés comme une même entité. Le diagnostic de SLL nécessite la présence d'adénopathies et ou une splénomégalie mais le clone lymphocytaire est inférieur à 5G/l dans le sang périphérique. Les cellules SLL présentent le même immunophénotypage que les cellules de LLC mais le SLL doit être confirmé par un examen anatomo-pathologique d'une biopsie ganglionnaire [2].

3.1.5 La leucémie prolymphocytaire (LPL B)

La LPL - B est une pathologie rare, décrite pour la première fois par Galton et al en 1974 comme une variante de la LLC. Elle est actuellement reconnue dans la classification OMS comme une entité clinico-biologique distincte, définie par la classification FAB par un taux de prolymphocytes supérieur à 55% de lymphocytes circulaires [108]. Elle est caractérisée par une splénomégalie et l'absence d'adénopathies, une chimiorésistance et une évolution agressive. La lymphocytose est souvent importante, supérieure ou égale à 100 000 éléments/mm³. L'anémie et la

thrombopénie peuvent s'observer dans 50 % des cas. Les cellules prolymphocytaires expriment une forte IgS, le CD19, CD22, CD20, CD79b, FMC₇ fort, CD11c. Le CD43-, le CD5 est souvent négatif, cependant, il peut être positif dans 1/3 des cas, le CD23 est positif dans 10 à 20 % des cas. Aucune anomalie cytogénétique spécifique n'a été mise en évidence mais il existe plusieurs anomalies récurrentes : délétion 13q, translocation du gène MYC, délétion ou translocation avec ou sans cycline D1. Il existe des formes de NOVO ou secondaire à une hémopathie lymphoïde B (LLC ou autres) [109].

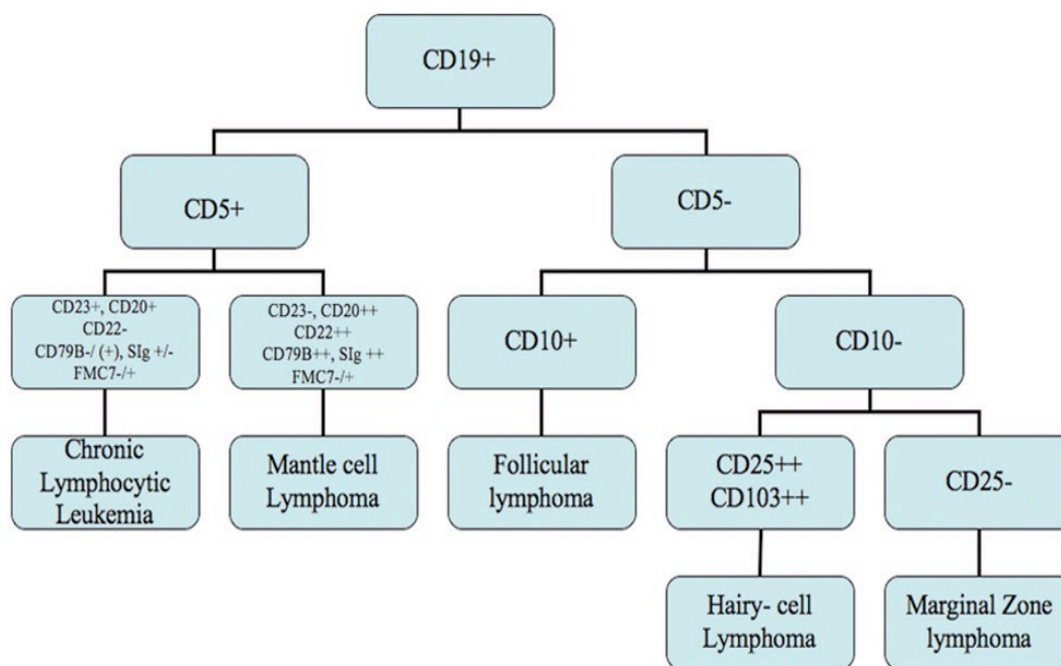


Figure 6 : diagnostic différentiel des lymphocytoses à CD19+ [110].

3.2 Les syndromes prolifératifs T chroniques

- La leucémie prolymphocytaire T (LPL-T)

La LPL-T a été documentée pour la première fois chez un patient présentant le caractère clinique de la B-LPL mais les cellules présentaient un phénotype T. La LPL-T est une hémopathie rare et représente 2% des syndromes lymphocytaires matures T [111]. L'âge médian au diagnostic est d'environ 65 ans. Elle est caractérisée par une résistance à la chimiothérapie conventionnelle, une évolution agressive et de pronostic sombre malgré les progrès thérapeutiques. Les patients présentent souvent au diagnostic une maladie disséminée avec hépato-splénomégalie, adénopathies généralisées, des lésions cutanées et effusions des séreuses notamment pleurale (épanchement pleurale). La leucocytose est souvent importante (GB >200 000/m) avec leucocytoses atypiques (cellules de taille moyenne, au noyau irrégulier, à chromatine dense avec un nucléole proéminent). Le cytoplasme est basophile présentant des expansions. L'immunophénotypage aide au diagnostic, les cellules présentent un phénotype T mature (CD₂ +, CD₃+, CD₅+, CD₇+, CD₁₆ -, CD₅₆ -). L'expression du

CD4 et CD8 est variable, CD4+, CD8- [112]. Les signatures transcriptomiques ont permis d'individualiser de nouvelles mutations de gène (EHZ2, FBXW10) [113].

Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, cytologiques, immunophénotypiques et cytogénétiques.

- La Leucémie /Lymphome à cellule T (ATL)

Elle est décrite pour la première fois en 1977 comme une entité clinico-pathologique liée à l'infection par HTLV1. Les signes clinico-biologiques et le pronostic sont variables ce qui a conduit à identifier quatre sous-groupes : aigue, lymphomateuse, chronique et indolente (les cellules lymphomateuses sont à noyaux bilobés en trèfle [114]. Elles expriment souvent : CD2+, CD3+, CD5+, CD25+, TCRB et souvent CD4+, CD8-. Elles Co expriment le CCR4, GITR et le facteur transcriptionnel FOX P3 [115].

- Les leucémies à grands lymphocytes granuleux (LGL)

Elles sont décrites pour la première fois en 1985 et sont caractérisées par une expansion clonale de lymphocyte T clonales TCD3+. Elles sont définies (la classification WHO) par la persistance au-delà de 6 mois de grands lymphocytes granuleux (LGL)>2000/l, sans contexte clinique (virose). Trois entités sont définies : leucémie à grands lymphocytes T (T-LGL), les syndromes lymphoprolifératifs chronique (CLPD) et les leucémies agressives à cellules NK. Les T-LGL et CLPD sont d'évolution indolente, le syndrome tumoral souvent fréquent, la lymphocytose modérée, la cytopénie variable (neutropénie dans 61% cas). La T-LGL est souvent associée à une manifestation auto-immune (RR).

La CMF retrouve : - T -LGT : CD3 + ; CD4- ; CD5 + ; CD8 + ; CD16 +/- ; CD57+,

- C-LPG -NK: CD3 -, CD8 +, CD16 +, CD56 +.

Les LGL-NK sont caractérisées par une présentation agressive ; la CMF objective : CD3-, marqueur NK +, CD56 + CD16 +, CD57- [116].

- Le Syndrome de Sezary dans sa forme leucémisée

Il est caractérisé par une prolifération clonale de cellules lymphoïdes T dans la peau, les ganglions avec une dissémination dans le sang. Le FS met en évidence des lymphocytes d'aspect cérébriforme. La CMF objective : CD2+, CD3 +, CD4+ CD5+ [117].

VII. LES FACTEURS PRONOSTIQUES

La LLC est caractérisée par une évolution clinique très hétérogène. Cette hétérogénéité clinique a justifié depuis des décennies la détermination de marqueurs pronostiques permettant de séparer les formes évolutives graves des formes indolentes [118].

1. Facteurs pronostiques classiques

1.1 Les facteurs pronostiques clinico-biologiques

1.1.1 La classification clinico-biologique de Binet et RAI

Deux classifications simples et pragmatiques ont été utilisées pour évaluer la masse tumorale en se basant sur l'examen clinique et un hémogramme.

- La classification de RAI

Elle a été publiée en 1975 et révisée en 1980, utilisée essentiellement aux Etats-Unis [119].

Tableau 2 : La Classification de Rai [119]

Stades		Description	Survie moyenne en année
Stade 0	Risque faible	Lymphocytose sanguine et Médullaire	> 15
Stade I	Risque intermédiaire	Lymphocytose et Adénopathie	9
Stade II	Risque intermédiaire	Lymphocytose splénomégalie / Hépatomégalie	7
Stade III	Risque élevé	Lymphocytose et anémie Hb<11g /dl	5
Stade IV	Risque élevé	Lymphocytose et thrombopénie	5

- La classification de Binet

Elle a été établie en 1981, très utilisée en Europe et sur le continent Africain. Elle différencie trois stades. La présentation clinique prend en considération les ganglions supérieurs à 1 cm au niveau cervical (y compris l'anneau de waldeyer), axillaires, inguinales ainsi qu'une splénomégalie et une hépatomégalie [120].

Tableau 3 : Classification de Binet [120].

Stades	Nombres d'aires ganglionnaires atteintes	Formules sanguine	Survie moyenne en année
Stade A	< 3 aires	<ul style="list-style-type: none">• Hémoglobine > 10g/dl• Plaquettes > 100x10⁹/l	> 10
Stade B	≥ 3 aires	<ul style="list-style-type: none">• Hémoglobine > 10g/dl• Plaquettes > 100x10⁹/l	7
Stade C	Indifférent	<ul style="list-style-type: none">• Hémoglobine < 10g/dl et/ou• Plaquettes < 100x10⁹/l	5

Le stade A de Binet a été subdivisé en deux groupes A' et A'' avec une médiane de l'intervalle sans traitement différente (A' :180 mois ; A'' : 28 mois) [121]

A' : Hb > 12 g/dl et lymphocytose < 30 000 / mm³.

A'' : Hb < 12 g/ dl et lymphocytose > 30 000 / mm³.

Ces deux classifications représentent la première étape indispensable à la décision thérapeutique. Les stades A représentent 70 % des cas de la classification de Binet, 20% et 10% respectivement au stade B et C [121]

1.1.2 Le Score Pronostic International IPI (Index Pronostic International) (Nouvelle classification pronostic)

Un score pronostic international a été proposé comprenant cinq facteurs prédictifs : l'âge, le stade clinique, la présence d'une del 17p et /ou mutation P53, le statut mutationnel et le dosage de la β 2 microglobuline distinguant ainsi quatre groupes de risque [3].

Tableau 4 : Les différentes catégories IPI dans la LLC [3]

Variable	Facteurs	Grade
TP53/17p	Mutée/délétée	4
Statut IGHV	Non mutée	2
β 2M	>3,5 mg/l	2
Stade clinique	Binet B/C ou Rai II-IV	1
Age	>65ans	1
Score pronostique		0-10

Ce modèle a été validé mais peu utilisé en pratique courante, du fait de la difficulté à l'accès en routine au statut mutationnel IGVH. Cependant, la décision actuelle d'une mise en route d'un traitement repose selon l'IWCLL sur des critères clinico-biologiques simples [3, 17].

1.2 Les facteurs pronostiques cliniques

- Les comorbidités

Les comorbidités sont définies comme des pathologies présentes chez un patient mais non liées à la maladie dont les plus importantes sont : les maladies cardio-vasculaires, le diabète, l'insuffisance rénale et les troubles cognitifs [30]. Plusieurs études, notamment les deux études allemandes (CLL4 et CLL5) menées sur 555 patients traités en première ligne (FC, F ou chloraminophène) ont démontré clairement, en analyse univariée que les patients avec deux comorbidités ou plus ont une médiane de survie globale de 71.7 mois et une PFS de 21 mois significativement plus courtes que les patients avec moins de deux comorbidités : une SG de 90.2 mois et une PFS de 31.5 mois. En analyse multivariée (âge, sexe, ECOG, β 2microglobuline, TK), les comorbidités sont un facteur pronostique péjoratif indépendant des autres facteurs. Les doses de

chimiothérapie sont fréquemment réduites dans le groupe de patients avec deux ou plus de comorbidités [122].

- Âge et Sexe

L'étude menée par Binet, démontre clairement que la survie globale est corrélée à l'âge des patients. Plusieurs études ont montré que le pronostic chez les femmes serait meilleur que celui des hommes (123).

1.3 Les facteurs pronostiques biologiques

1.3.1 Hématologiques

- L'anémie et la thrombopénie

L'anémie et la thrombopénie d'origine "infiltrative" définissent le stade C et sont considérées comme une indication à débiter le traitement [4].

- Le temps de dédoublement des lymphocytes sanguins (LDT)

Le LDT est un marqueur de prolifération qui est défini par une période de temps (en mois) nécessaire pour que le taux absolu des lymphocytes soit doublé. Un LDT inférieur à 12 mois définit un pronostic défavorable et une courte survie et un LDT de moins de 6 mois indique une maladie "active" et justifie la mise en route du traitement [124]. C'est un facteur également prédictif de progression rapide dans les formes précoces de la maladie [125].

- L'aspect cytologique des lymphocytes sanguins

La classification FAB précise les anomalies morphologiques des cellules lymphoïdes sur le frottis sanguin. Ces anomalies font émerger dès les années 1997 le concept de leucémie lymphoïde chronique atypique [80,126]. En effet, les patients avec une LLC atypique ont significativement un stade plus avancé et un syndrome tumoral plus fréquent [126]. En effet, la présence de plus de 10% mais moins de 55% de prolymphocytes est corrélée à un pronostic défavorable [130]. Une morphologie atypique accompagne souvent certaines anomalies cytogénétiques en particulier une fréquence élevée de la trisomie 12 [127,128].

Une étude récente menée en 2016 par Oscier et son équipe, incluant 508 patients de l'étude CLL 4 démontre qu'un taux élevé $\geq 10\%$ mais $< 55\%$ de prolymphocytes était associé indépendamment des autres facteurs à un pronostic défavorable, à une mutation NOTCH ($p=0.006$), à l'absence de la del 13 q, une expression élevée du CD 38 et au statut non muté de la LLC. Le syndrome de Richter était significativement plus fréquent chez les patients avec des prolymphocytes $\geq 10\%$ par rapport aux patients avec moins de 10% de prolymphocytes et une SSP plus courte [129].

Les ombres de Gümprrecht ou smulge cells sont des lymphocytes clonaux en apoptose. Ces ombres ne sont pas spécifiques de la LLC mais très évocatrices et leur présence constitue un facteur pronostic, démontrée par plusieurs études [81, 130]. En 2007 puis en 2009, une équipe Américaine de la Mayo clinic a démontré que le nombre élevé d'ombres de Gümprrecht était associé à une survie globale plus longue [81, 130]. Ces résultats ont été confirmés en 2010 par plusieurs équipes Européennes et Asiatiques [131]. En effet, en analyse multivariée, le pourcentage d'ombres de Gümprrecht, le CD38,

le ZAP-70 et l'expression de l'IGVH mutée sont des facteurs prédictifs de la PFS. Le pourcentage médian de smulge cells est plus élevé chez les patients avec une LLC mutée et /ou CD38 -, comparativement aux patients avec une LLC non mutée et /CD38 + [81, 130]. Le Cut-off à 30 % a été étiqueté comme meilleur que 20% pour préciser l'impact pronostic et permet de différencier deux groupes selon la probabilité de survie [81].

- Le type d'infiltration médullaire

Dans les années 1980, le type histologique de l'infiltration médullaire a été identifié comme un facteur pronostic. Quatre aspects ont été décrits : nodulaire, interstitiel, mixte et diffus. L'infiltration diffuse est de mauvais pronostic [132]. En effet, une étude récente israélienne a cherché à évaluer l'impact pronostic de la fibrose réticulinique chez les patients atteints de LLC au diagnostic. Une fibrose avancée (grade 2 à 3) est associée à une thrombopénie $<100\ 000/\text{mm}^3$, une anémie, un taux élevé de β_2 -microglobuline et la présence de del 11q. Il existe une corrélation significative entre la survie globale et le grade de la fibrose réticulinique. La survie globale à 5 ans était de 86, 91 % pour le groupe de grade 0-1 versus 51,9% pour les patients de grade 2 à 3 $p < .0001$ [133]. Cependant, son usage en pratique courante est limité sauf dans des essais thérapeutiques.

- Le phénotype des lymphocytes sanguins

Il existe un consensus sur l'utilisation du score de Matutés qui repose sur l'analyse de cinq antigènes membranaires (CD5, CD23, FMC7, CD79b ou intensité du CD22 et IgS) pour établir le caractère typique (score ≥ 4) ou atypique (score=3) [14, 83, 128]. En revanche, des déviations d'expression de certaines molécules à la surface des cellules leucémiques caractérisent également une LLC atypique : une forte expression du CD23 ou son absence, une forte expression des IgS. [80,128], une expression faible ou négative du CD22/ CD79b ou une expression positive du FMC7. Le pronostic défavorable du caractère atypique est souvent mentionné mais il n'est pas établi avec certitude. Une expression forte du CD20 est également corrélée à une progression rapide de la LLC [128].

1.3.2 Les marqueurs de prolifération

1.3.2.1 Les marqueurs sériques

- Le taux de LDH

Il est rarement augmenté dans la LLC en dehors des situations particulières telles que l'hémolyse et le syndrome de Richter [79].

- La bêta2-microglobuline

C'est une protéine exprimée à la surface de toutes les cellules nucléées. Elle est associée de manière non covalente à la chaîne & du complexe majeur d'histocompatibilité [134]. Elle a été identifiée pendant de nombreuses années comme un marqueur fiable chez les patients atteints de LLC mais elle est modifiée en cas d'insuffisance rénale [135]. Dans les stades précoces, un taux élevé de β_2 microglobuline au diagnostic est associé à un temps plus court pour le premier traitement et peut refléter ainsi la présence d'un clone prolifératif et plus actif [134]. Une concentration élevée représente

un élément indépendant de mauvais pronostic et de courte survie, confirmée par plusieurs études notamment l'étude menée sur 622 patients par Keating et ses collaborateurs [59]. Hallek et al ont démontré également qu'une β_2 microglobuline et une TK élevées sont associées à une PFS courte [145]. Le taux de β_2 microglobuline peut prédire l'échec au RFC [59].

- La thymidine Kinase sérique (S-TK)

La S-TK est une enzyme impliquée dans le contrôle de la synthèse de l'ADN en particulier les cellules en division [136]. Sa concentration sérique est corrélée à la masse tumorale et à l'activité proliférative de la LLC. Elle permet également de prédire la progression de la maladie chez les patients atteints de LLC [137]. Une étude menée par Raimondo et al, a démontré que le taux de TK faible ($< 10\text{U/l}$) est associé à une réponse à la fludarabine, puisque 80% des patients avec un taux faible avaient répondu à la chimiothérapie. La médiane de survie globale est de 66% pour le groupe de patients avec un taux de TK $\leq 10\text{U/l}$ versus 22% pour le groupe avec une TK élevée $\geq 10\text{U/l}$ [138].

- Le CD23 soluble

Le CD23 soluble est un marqueur de surface cellulaire de la LLC, identifié comme un récepteur du fragment FC des IgE. La forme soluble du CD23 résulte du clivage de cet antigène membranaire et les formes tronquées (CD23 S) sont alors libérées dans le sang. Une concentration sérique de sa forme clivée (CD23S) indique un pronostic péjoratif [139].

1.3.2.2 Les marqueurs immunophénotypiques

- Expression du CD38

Le CD 38 est une glycoprotéine membranaire présentant diverses fonctions. Sur les cellules lymphoïdes, le CD38 est un marqueur d'activation et de maturation et joue un rôle également dans la signalisation cellulaire. Il est exprimé sur les précurseurs immatures, les cellules du centre germinatif, les lymphocytes activés et les plasmocytes mais faiblement exprimé sur les cellules B matures. Son expression par les cellules leucémiques (CD38 $\geq 30\%$) est associée à un pronostic péjoratif et une évolution rapide de la pathologie [140, 141]. Ce marqueur a été proposé comme marqueur de substitution de l'étude du statut mutationnel des gènes IGVH [14] mais plusieurs études menées ont tenté de préciser cette corrélation conduisant à des résultats contradictoires. D'autre part, il existe des controverses pour définir le seuil de ce marqueur [142].

- Le ZAP-70

Le ZAP-70 est une protéine tyrosine Kinase intracellulaire de la famille Syk impliquée dans la signalisation du TCR pour les lymphocytes T et du récepteur Fc γ RIIIa pour les cellules NK. Elle est absente dans les cellules B matures périphériques [143]. La première publication menée par Crespo et al en 2003, puis plusieurs études, ont montré que l'expression de ZAP-70 chez les patients atteints de LLC est fortement corrélée au statut mutationnel (90% des cas) [59,144]. Elle est exprimée majoritairement chez les patients avec les gènes non mutés et chez les patients avec un CD38+. De ce fait, elle a été identifiée comme un marqueur de substitution. Ainsi, la présence de ZAP-70 serait corrélée à une maladie plus progressive, une courte survie [145] et une fréquence élevée de

complications auto-immunes [59]. Néanmoins, une minorité de patients, 7 à 32% selon les séries, présentent des discordances entre l'expression de ZAP-70 et le statut mutationnel, avec des patients non mutés n'exprimant pas le ZAP-70 et des patients mutés exprimant ZAP-70 [139]. Le dosage de cette protéine labile a été problématique à travers les laboratoires et en particulier par l'absence de consensus sur la méthode d'exploration et de standardisation. Ce test, actuellement, n'est pas utile pour la pratique courante [59].

1.3.3 Les facteurs biologiques moléculaires : Le statut mutationnel du gène des chaînes lourdes des immunoglobulines (IGVH)

Le statut mutationnel du gène des IGVH est reconnu comme étant un des marqueurs pronostiques le plus pertinent et fiable permettant de répartir les patients en deux groupes d'évolution distincte [19,146]. En effet, les patients dont la séquence du gène dans les cellules de la LLC présente plus de 98 % d'homologie avec la séquence germinale sont dits " non mutés " et ont un pronostic péjoratif [19] avec un risque plus élevé de rechutes après autogreffe et une transformation en syndrome de Richter [147]. Les aberrations chromosomiques défavorables (del 17p et/ ou TP 53, 11q) sont fréquemment associées au statut non muté et une médiane de survie raccourcie de 117 mois contre 293 mois pour les patients mutés [146]. C'est, également un facteur prédictif de la survie globale dans les stades précoces avec une médiane de survie de 95 mois versus 293 mois dans les stades A avec IGVH mutés. En revanche, les patients avec un statut mutationnel " muté " (98 % ou moins d'homologie avec la séquence germinale) ont le plus souvent une maladie indolente [19].

1.3.4 Les anomalies cytogénétiques

Des anomalies clonales étaient obtenues seulement dans 20 à 50% des patients du fait de la faible activité proliférative et de la difficulté d'obtenir des mitoses pour la réalisation d'un caryotype [59]. En effet, le développement de la FISH réalisée sur des noyaux cellulaires en interphase, a permis ainsi de mettre en évidence des anomalies chez plus de 80% des patients. La valeur pronostic de ces anomalies clonales a été démontrée par plusieurs études. Les translocations sont cependant rares. Aucune mutation spécifique n'a été identifiée. Les aberrations chromosomiques les plus fréquemment retrouvées sont les suivantes : [147].

- La délétion 13q14 (13q-)

C'est l'anomalie cytogénétique la plus fréquente, retrouvée dans 40 à 55 % des cas [20,147]. Elle peut être hétérozygote (mono-allélique dans 76% des cas) ou homozygote (bi-allélique dans 24% des cas [147]. L'étude princeps de Döhner et al a montré que les patients atteints de la LLC avec une del 13q isolée ont un bon pronostic avec une médiane de survie de 133 mois et un intervalle médian sans traitement (TTR) de 92 mois [20,149].

- La trisomie 12

Elle est retrouvée dans 10 à 20 % des cas. Elle est fréquemment associée à d'autres trisomies notamment les 18 et 19 [147]. Sa valeur pronostic demeure controversée, considérée initialement comme un marqueur de risque intermédiaire [150]. En effet, l'étude de Döhner montre que les patients ayant une +12 ont une survie globale plus courte (114 mois) que les patients 13q- isolée [20].

Toutefois, les patients avec une trisomie 12 ne constitue pas un groupe homogène. Une étude récente menée par Isabel et al, portant sur 289 patients porteur d'une +12, 174 (60,2 %) qui présentaient une trisomie 12 dans moins de 60 % de cellules délétées (< 60%) avaient une survie globale et un intervalle pour le premier traitement plus long de 49 mois versus 33 mois pour les patients ayant une +12 dans plus de 60% (> 60 %) de cellules délétées [151]. La trisomie 12 s'associe fortement à une morphologie atypique des lymphocytes sanguins [150], à une forte expression des marqueurs de surface en immunophénotypage (CD 19, CD20, CD22, CD24, CD79, CD38 et IgS) et une mutation NOCHT 1 en particulier chez les patients avec une LLC non mutées et/ou ZAP70+ qui pourrait expliquer le mauvais pronostic de ces sous-groupes de patients [151].

- La délétion 11q23

La fréquence de la délétion du bras long du chromosome 11 varie de 10 à 20 %, selon les séries [20,153]. La del 11q / mutation ATM peut induire un dysfonctionnement de la voie P53 dans la protection du génome en cas de lésions de l'ADN. Elle est associée à un âge plus jeune et corrélée à une forte masse tumorale avec de multiples et volumineuses adénopathies superficielles, médiastinales, abdominales (forme Bulky), des signes généraux importants et un stade avancé de la maladie [20,154]. Cette anomalie confère un mauvais pronostic avec une maladie agressive, un intervalle pour le premier traitement de 9 mois contre 43 mois sans del 11q, une courte rémission, une médiane de survie globale diminuée de 68 mois pour le groupe de patients avec une del 11q versus 134 mois pour le groupe sans del 11q. Elle est souvent associée à une forme non mutée [156]. Cependant, les patients avec moins de 40 % de cellules délétées (11 q -L) ont un temps pour le premier traitement et la SG plus longues que les patients à cellules délétées supérieures à 40% (11q - H), respectivement de 44 mois avec une SG non atteinte pour le groupe $\leq 40\%$ de cellules délétées versus 19 mois concernant le temps pour le premier traitement et une SG à 90 mois pour le groupe $\geq 40\%$ de cellules délétées ($P < 0.0001$) [155].

- La délétion 17p13

Elle est responsable de la perte de la région 17q13, site du gène suppresseur de la tumeur TP53. La del 17p est retrouvée dans 3 à 8% des patients au diagnostic [150] et peut atteindre 30% en cas de rechute. Sa fréquence augmente à 50% dans les cas réfractaires à la chimiothérapie [147, 150]. La délétion 17p et/ou mutation TP53 est fréquemment associée à un stade avancé, une forte expression du CD20, FMC7, CD 79b et IgS, CD38, ZAP 70 et un statut non muté de l'IgVH, un caryotype complexe et une résistance aux analogues des purines, notamment à la fludarabine [150]. Elle confère le pronostic le plus défavorable indépendamment des autres facteurs. De ce fait, il convient de la rechercher systématiquement chez tous patients pour lesquels un traitement est envisagé. Il s'agit à l'heure actuelle du facteur pronostic le plus puissant avant le statut mutationnel IGVH, celui qui s'accompagne des survies globales les plus courtes (une survie sans traitement et une survie globale respectivement de 9 mois et 32 mois dans l'étude de Döhner [20]. Néanmoins, des études récentes ont montré une hétérogénéité clinique selon l'apparition de cette anomalie pendant le suivi. Si l'acquisition de cette anomalie est au stade précoce de la maladie, la médiane de survie globale est plus longue de 48 à 60 mois versus 12 à 18 mois lors de l'évolution clonale.

- La délétion 6q21

C'est la moins fréquente des anomalies chromosomiques dans la LLC, elle est retrouvée chez 6% des patients et est fréquemment associée à des caryotypes complexes. Elle est associée à une lymphocytose importante et une morphologie atypique. Elle ne semble pas avoir d'impact sur la survie globale [147].

- Le caryotype complexe

Il est défini par la présence de trois ou plus d'anomalies chromosomiques. Il est détecté chez près de 16 % des patients [147], associé souvent à un statut non muté et à l'expression du CD38, une PFS et une survie globale courtes. Il peut prédire une mauvaise réponse au traitement [150].

- Les nouvelles mutations récurrentes : Next-Generation-Sequencing (NGS)

Plus récemment, l'application de nouvelles techniques de séquençage à haut débit a permis la mise en évidence de mutations récurrentes présentant un impact pronostic.

- La mutation TP53

La P53 est un gène suppresseur de la tumeur situé sur le bras court du chromosome 17 en région 13.1. Il induit notamment un arrêt du cycle cellulaire ou l'apoptose cellulaire. Une mutation ponctuelle de la TP53, en l'absence de la del 17p, est détectée dans 5% des cas, de pronostic aussi mauvais que celui des patients présentant la délétion 17p13 [150].

- La mutation ATM

La mutation du gène ATM (Ataxia Telangietasia Mutated) située dans la région minimale délétée est retrouvée dans 8 à 30 % des del 11q. Elle est isolée dans 25 %. Elle confère également un pronostic défavorable. [154]

- La mutation NOTCH1

C'est une mutation activatrice retrouvée chez 10% des patients [157]. Elle est associée à la survenue fréquente du syndrome de Richter. Elle est corrélée avec le statut non muté de l'IgVH. Une association fréquente avec une trisomie 12, le CD38/ ZAP 70, une courte survie globale et une résistance au Rituximab [157].

- La mutation SF3B1

La mutation SF3B1 est retrouvée chez 7 à 10 % des patients, elle est associée à des formes agressives et un pronostic défavorable [158].

- La mutation BIRC3

La mutation BIRC3 est présente chez près de 5 % des patients avec une del 11q (gène ATM situé à proximité du gène BIRC3). On la retrouve chez 25 % des patients réfractaires à la fludarabine. Elle confère un pronostic défavorable avec une survie globale raccourcie [158].

- La mutation MYD88

Elle est fréquemment associée à la présence d'une délétion 13q et à un statut mutationnel des IgVH mutées. Elle est associée à un pronostic favorable [158].

Un modèle pronostic basé sur les anomalies génétiques et mutationnelles contribuant à mieux améliorer l'approche thérapeutique est publié dans une étude récente par Rossi et al [159]

- **Risque élevé** : mutation 17p et / ou TP 53 et / ou mutation BIRC3.
- **Risque intermédiaire** : del 11q, mutation NOCHT1, et/ ou SF3B1.
- **Faible risque** : + 12 ou caryotype normal.
- **Très faible risque** : del 13q isolée.

VIII. ÉVOLUTION ET COMPLICATIONS

La LLC demeure une pathologie incurable. Outre la progression de la masse tumorale, son évolution est variable et peut être émaillée de complications, notamment dans les stades avancés de la maladie.

1. Les complications infectieuses

Les infections sont les complications les plus fréquentes (80%) et constituent la principale cause de morbi-mortalité, responsables de 25 à 50 % de décès [160]. Leur pathogénie est multifactorielle [162], liée d'une part à l'immunodépression humorale et cellulaire inhérente à la maladie incluant une hypogammaglobulinémie, un dysfonctionnement inné des cellules T, NK, de l'activité du complément et aux anomalies de la fonction des PNN et monocytes [160]. D'autre part, la susceptibilité aux infections chez ces patients est corrélée à l'immunosuppression secondaire à la thérapie par les corticoïdes, médicaments cytotoxiques (analogues des purines) et anticorps monoclonaux. Les patients traités par corticoïdes et analogues des purines (fludarabine, pentostatine) sont souvent compliqués d'infections bactériennes (principalement *Pneumocystis. Jiroveci*) et virales (Herpès simplex virus, Varicelle Zoster.) graves (58 % d'infections versus 34 % sans traitement) en raison de la déplétion prolongée des lymphocytes TCD4 qui peut persister un à deux ans après la fin du traitement [161]. Les infections opportunistes (*candida*, *aspergillose*...) ont été également rapportées [59]. Les anticorps monoclonaux augmentent les infections qui apparaissent chez les patients neutropéniques dus à des cycles de chimiothérapies [161]. Les bactéries encapsulées (*streptococcus pneumonia* ...) et les virus (*Hemophilus influenzae*, *Zona*...) sont les germes prédominants chez les patients atteints de LLC [160,161]. Ils sont responsables de la bactériémie et fréquemment des infections sino-pulmonaires [163], particulièrement chez les malades présentant une LLC au stade avancé et / ou une hypogammaglobulinémie sans corrélation entre déficit spécifique en classe d'immunoglobulines et le risque infectieux [161]. Les infections mycosiques sont rares estimées à 0,5 % dans une étude italienne. Les fongémies cryptococciques sont des cas rares, associées à une mortalité élevée [59]. Les infections sont récurrentes et plus sévères chez les patients lourdement prétraités [160, 161]. En effet, la réponse au traitement (en corrélation avec la reconstitution immunitaire) et le développement de l'insuffisance rénale peuvent constituer des facteurs de risque pour les infections [160]. Une étude rétrospective menée par Francis et ses collaborateurs objective que l'âge avancé, le stade clinique B ou C, l'IGVH non muté et un CD 38

positif sont des facteurs prédictifs indépendants du temps plus court jusqu'à la première infection [59]. Cependant, l'étude de Sinistro et al ne retrouve aucun impact de l'état mutationnel du gène VH sur l'apparition des infections récurrentes. En revanche, les patients avec une del (17P) / une mutation TP53 et un CD 38 positif ont un temps plus court pour la première infection [161].

2. Les manifestations auto-immunes

La LLC présente des perturbations dysimmunitaires plus marquées que d'autres syndromes lymphoprolifératifs. Les cytopénies auto-immunes (AHAI, PTAI, erythroblastopénie auto-immune, neutropénie auto-immune) sont les manifestations dysimmunitaires les plus fréquentes. L'auto-immunité non hématologique (pemphigus paranéoplasique, arthrite rhumatoïde...) sont rares. L'incidence des cytopénies auto-immunes varie de 4,3 % à 26 % dans les séries anciennes [166]. Cependant, des études récentes sur des populations moins biaisées, en se basant sur des recommandations de diagnostic ont estimé leur fréquence de 5 à 10 %. Ces cytopénies peuvent être concomitantes au diagnostic de la LLC ou peuvent même la précéder, comme elles peuvent survenir à n'importe quel stade de la maladie. En revanche, elles ne sont pas prises en compte dans les classifications de Binet et RAI [165].

Selon les recommandations de l'IWCLL, les cytopénies auto-immunes réfractaires aux différentes thérapeutiques sont considérées comme une indication à traiter la LLC [11, 76]. Plus récemment, Stati et Caliguaris ont confirmé que même une auto-immunité simple est un critère à l'heure actuelle à traiter la maladie [167]. Plusieurs études ont clairement démontré que plusieurs facteurs péjoratifs sont significativement associés chez les patients présentant des cytopénies auto-immunes tels une lymphocytose importante, un temps de dédoublement des lymphocytes court, une forte expression des protéines CD38 et ZAP70, un statut non muté et une cytogénétique défavorable [12]. De nombreuses publications, notamment celle du groupe GIMEMA (étude multicentrique) ont identifié en analyse multivariée des facteurs de risque de survenue de cytopénies auto-immunes comme le stade avancé de la maladie et les patients multi-traités [168]. En effet, le pronostic des cytopénies auto-immunes reste controversé. Dans la majorité des séries rapportées, leur survie est meilleure que le groupe des stades C "infiltratifs" [164].

- L'anémie hémolytique auto-immune (AHAI)

L'AHAI est la plus fréquente des cytopénies auto-immunes. Son incidence varie de 2,3 à 7,7%. Le diagnostic est confirmé par la présence de tous ces critères [77] :

- Un taux d'hémoglobine inférieur à 11g/dl en absence de tout traitement cytotoxique au cours du mois précédent
- Un ou plusieurs signes d'hémolyse : Bilirubine indirect élevée, LDH élevée, haptoglobine diminuée
- Une réticulocytose élevée et un test de coombs positif.

Le test de coombs positif est de type IgG ou IgG +C3 dans 90% des cas ou agglutinine froide type IgM dans 10% des cas. Un test de coombs négatif, en l'occurrence, après fludarabine n'élimine pas une AHAI [169]. Il peut être dû à des IgA de faible affinité ou une quantité réduite IgG < 400UI du seuil de positivité. Néanmoins, certains patients présentent une auto-immunisation érythrocytaire

sans hémolyse ; par conséquent, la présence d'un TCD positif n'est pas suffisante pour porter le diagnostic d'une AHAI. Parfois, le diagnostic est difficile lorsque les caractéristiques d'une AHAI sont absentes ou atypiques, notamment un TCD négatif, une élévation du taux de LDH liée à la masse tumorale, une réticulocytose normale du fait de l'infiltration médullaire ou secondaire à une thérapie cytotoxique, une bilirubine indirecte normale dans 40% des cas. Un examen minutieux du FS révélera des sphérocytes et un médullogramme est fortement suggéré [77].

- Purpura thrombopénique auto-immun (PTAI)

Le PTAI est relativement rare, retrouvé dans 2 à 3 % des cas. L'origine auto-immune n'est pas toujours facile à prouver. Des critères suivants ont été proposés afin d'établir un diagnostic de PTAI secondaire à la LLC [77] :

- Un taux de plaquettes < 100 000 /mm³ (chute brutale et inexplicée du taux de plaquettes au moins de 50% du taux initial).
- Un nombre normal ou augmenté de mégacaryocytes médullaire
- Absence d'hypersplénisme
- Aucune chimiothérapie au cours des derniers mois
- Exclusion d'autres causes de thrombocytopénie. (Splénomégalie ou infiltration tumorale médullaire)

- L'erythroblastopénie auto-immune

L'erythroblastopénie est plus rarement observée (< 1%), de diagnostic difficile du fait de l'infiltration souvent massive de la moelle, néanmoins, des critères de diagnostic ont été établis [77] :

- Une anémie sévère normocytaire normochrome
- Une réticulocytopénie
- Moins de 1% de précurseurs érythroïdes dans la moelle osseuse
- Absence d'infection par le para virus B9 (PCR sanguine)
- Un TCD négatif
- Absence de signes d'hémolyse (haptoglobine, LDH : normales)
- Plus de 4 à 8 semaines après la dernière cure de chimiothérapie.

- La neutropénie auto-immune ou granulopénie auto-immune (AIG)

La granulopénie auto-immune (AIG) est également très rare. Elle n'a été signalée que chez 3 patients sur 1 750 (0,17%). Le diagnostic est suspecté devant une neutropénie isolée sans aucune cause apparente. Les critères diagnostiques restent difficiles à établir. Il s'agit souvent d'un diagnostic d'exclusion [77].

- Les autres manifestations auto-immunes

Elles ont été rarement décrites :

- Le pemphigus paranéoplasique

- Les glomérulonéphrites,
- Le lupus érythémateux disséminé et la polyarthrite rhumatoïde

3. L'insuffisance médullaire

L'insuffisance médullaire survient le plus souvent en cours de l'évolution. Elle exposera les patients aux complications infectieuses, anémiques et hémorragiques. Plusieurs mécanismes concourent à l'apparition de ces cytopénies : un hypersplénisme, un processus auto-immun et une infiltration médullaire. L'anémie est parmi les complications les plus fréquentes.

4. Les Néoplasies

4.1 Les transformations de la LLC

- Le syndrome de Richter (SR)

Le SR est défini par la transformation de la LLC en lymphome non hodgkinien agressif (90-95%) le plus souvent en LNH diffus à grandes cellules agressif de type ABC . Il survient chez 2 à 10 % de patients atteints de LLC au cours de l'évolution de leur maladie avec un risque de transformation de 0,5 à 1 % par an . En effet, plusieurs études ont montré que le LNH peut être clonal lié à la LLC (véritable transformation dans 78 % des cas) ou non clonal sans rapport avec la LLC (20%) des cas. Les LNH non clonaux sont associés à une prévalence plus élevée de l'Ig mutée, une mutation TP53 moins fréquente et une survie globale plus longue [169]. Il doit être évoqué devant une altération de l'état général, des signes généraux (fièvre, sueurs nocturnes, amaigrissement), une augmentation rapide et asymétrique de la taille des adénopathies qui peuvent être compressives, douloureuses, une localisation extra-ganglionnaire, une élévation des LDH et de la β_2 micro globuline. Le diagnostic de certitude repose sur l'étude anatomopathologique d'une biopsie ganglionnaire. Le TEPscann permet de guider la biopsie en identifiant des sites intensément métaboliques (SUV>5). Le pronostic est sombre avec une médiane de survie de moins de six mois . Le risque de développer le SR est lié au stade avancé de la maladie, à la taille des adénopathies >5 cm, un ECOG> 1, des LDH > 1,5, des plaquettes < 100 000 / l, au statut non muté des Ig VH, à l'expression de ZAP70, aux CD38 et CD49d, aux récepteurs B stéréotypés et aux aberrations chromosomiques (del 11q ou del 17p et/ou TP 53). Des études récentes ont également identifié le rôle crucial de l'inhibition de la kinase (CDKN2A), de la mutation NOCHT (les patients atteints de la mutation NOTCHT ont une probabilité de 30 à 40 % après 10 et 15 ans d'évolution de la LLC , de développer un SR) et la translocation MYC [7].

- Le syndrome de Richter forme variante / Transformation de la LLC en Lymphome d'hodgkin

La transformation de LLC en lymphome de hodgkin (décrit comme un variant du syndrome de Richter) est moins fréquente. Son incidence, ses caractéristiques et les facteurs de risque sont moins bien définis . Récemment, Borkorvy et al ont effectué une revue complète de la littérature de 1975 à 2011 et ont identifié 86 cas de transformation en LH. Sameer et al ont mené une étude (seule étude à ce jour) sur 3 887 patients atteints de LLC de la Mayo clinic de janvier1995 à août 2011 ; 26 (0.7 %) patients ont développé un LH de la LLC dans un délai médian de 6.2 ans. Cette grande analyse montre que la prévalence de transformation en LH est de 0,5 % à 10 ans. La survie médiane était de

4 ans pour l'ensemble de la cohorte et une survie médiane raccourcie de 1.8 ans pour le groupe des patients ayant reçu un traitement à base de purine pour la LLC [170].

- La Leucémie aigüe et le syndrome myélodysplasique

L'évolution vers une leucémie aiguë est rarissime.

- Les autres hémopathies

Certains syndromes lymphoprolifératifs ont été décrits : Leucémie à pro lymphocyte, des cas isolés de myélome multiple et de leucémie à tricholeucocytes [171]

4.2 Les tumeurs solides

La LLC est associée à un risque élevé de cancers, probablement secondaire à un déficit immunitaire lié à la maladie. Il s'agit notamment de cancer de la peau, de sarcome de Kaposi, de mélanomes, du cancer digestif, poumon et du rein ... Une surveillance devrait être envisagée tous les 6 à 12 mois afin de les dépister, notamment chez les patients présentant des lésions précancéreuses [59].

IX. TRAITEMENT

La LLC reste une maladie incurable malgré les innovations thérapeutiques à l'exception de la greffe de moelle allogénique chez certains sujets jeunes. L'approche thérapeutique s'est considérablement améliorée ces dernières décennies. L'objectif du traitement est progressivement passé du simple contrôle des symptômes de la maladie à un retardement de la progression et une réduction de la masse tumorale pour arriver à la visée actuelle d'une réponse maximale : clinique, phénotypique et moléculaire.

1. Le Traitement symptomatique

1.1 La lutte contre le syndrome de lyse

On utilisera de l'allopurinol 300 mg la veille de tout traitement de LLC ainsi qu'une hyperhydratation. Une vigilance particulière s'impose chez les patients très tumoraux et / ou avec une hyperlymphocytose importante [30,59].

1.2 Le traitement des complications infectieuses

1.2.1 Le traitement préventif

La prévention est très importante chez les patients atteints de LLC et recevant des thérapies induisant une déplétion sévère et prolongée des lymphocytes T CD4 et exposant le patient à des infections opportunistes (Analogues de purines, anticorps monoclonaux ...).

- Le traitement préventif par agents antimicrobiens oraux

L'utilisation systématique d'antibiotiques n'est généralement pas utilisée . Classiquement, Elle repose sur la prévention de la pneumonie à pneumocystis Jiroveci chez des patients traités par la fludarabine [160]. Le Sulfaméthoxazole triméthoprime (Bactrim) est le traitement de choix à raison d'un comprimé 3 fois par semaine jusqu'à 6 mois après l'arrêt des traitements par fludarabine . Il est également efficace contre les listérioses et d'autres infections bactériennes [162]. Certaines équipes recommandent de surveiller le nombre de cellules T CD4 et de poursuivre le traitement préventif jusqu'à récupération d'un taux de lymphocytes T CD4 + > 200/mm³. Les patients intolérants au cotrimoxazole (Bactrim) seront traités par l'aérosol de pentamidine 300mg /jour toutes les 4 semaines ou atovaque . L'acyclovir est actif sur les virus herpès simplex et est habituellement utilisé comme traitement de prophylaxie chez les patients traités par la fludarabine et /ou Rituximab à raison de 400 mg deux fois par jour. La dose sera augmentée à 800 mg deux fois par jour en cas d'antécédents d'infections herpétiques [160].

- Le traitement de l'hypogammaglobulinémie

Son utilisation en prophylaxie chez les patients présentant une hypogammaglobulinémie asymptomatique est très discutée [10]. Cependant, plusieurs études contrôlées et randomisées, notamment l'étude récente canadienne menée par Lachance montrent le bénéfice observé en termes de prévention des infections bactériennes et de réduction d'hospitalisation des patients. Le coût de la thérapie est considérable et par conséquent, son indication n'est reconnue que pour les patients présentant des infections bactériennes sévères et récurrentes notamment broncho-pulmonaire (avec hypogammaglobulinémie symptomatique, en général < 4g/l ou sans hypogammaglobulinémie, à la dose de 200 à 400 mg /kg toutes les 4 à 6 semaines, au besoin dans le but de maintenir une concentration d'IgG sérique supérieure à 500 mg/dl [59].

Les nouveaux inhibiteurs de la voie de signalisation du BCR (Ibrutinib, Idelasinib, ABT-199) entraînent un risque plus faible d'infections par rapport à l'immunothérapie et Lénalidomide , permettent une reconstitution immunitaire et semblent augmenter les taux d'immunoglobulines, notamment IgA et IgM [174].

- La vaccination

Malgré la diminution d'efficacité immunologique des vaccins, les vaccinations doivent être effectuées, notamment les vaccinations antigrippales, anti-pneumococques et anti- Haemophilus influenza B. Les vaccins vivants atténués (fièvre jaune, varicelle -zostères) sont contre indiqués, en raison du risque de survenue de la maladie infectieuse virale. Une ré immunisation avec le vaccin contre la grippe à un mois pourrait être nécessaire en raison de la diminution du titre d'anticorps [59, 160].

1.2.2 Le traitement curatif

-Le traitement des infections

En cas de fièvre, instituer très rapidement une antibiothérapie à large spectre synergique. Les infections sont plus fréquentes en période de neutropénies notamment induites par les chimiothérapies. Le G-CSF peut être utilisé, afin de réduire sa durée [59] mais peut être aussi utilisé à titre prophylactique.

1.3 Le traitement des cytopénies

1.3.1 L'insuffisance médullaire secondaire à l'infiltration ou post chimiothérapie

Elle nécessite des transfusions de culots globulaires et /ou plaquettaires en cas d'anémie et/ou thrombopénie profondes. L'irradiation des produits sanguins labiles est discutée en raison du risque de réaction allogénique post-transfusionnelle après fludarabine [30].

1.3.2 Le traitement des cytopénies auto-immunes

Les indications du traitement des cytopénies auto-immunes reposent principalement sur des études rétrospectives et avis d'experts dont les options divergent parfois [11, 17].

- Le traitement de l'anémie hémolytique auto-immune

Les auteurs s'accordent sur le principe de distinguer le traitement des AHAI sans évolutivité de la LLC dites AHAI simples, des AHAI concomitantes avec une LLC active appelées AHAI complexes nécessitant une immunochimiothérapie [11,12]. La décision de débiter un traitement spécifique de l'AHAI repose sur le taux d'hémoglobine et la présence de signes d'intolérance associés. Le choix thérapeutique dépendra également de la nature de l'anticorps [77].

- **Le traitement de l'AHAI simple**

- **L'AHAI à AC chaud**

Le traitement de première ligne repose sur les corticoïdes à 1mg/kg pendant 3 à 4 semaines puis décroissance lente sur un à deux mois. Le traitement est efficace dans les 2/3 des AHAI chaudes [77,166].

- **L'AHAI à AC froid**

Les corticoïdes sont moins efficaces et ne permettent le contrôle de l'hémolyse que dans 15% des cas. Cependant, le Rituximab est indiqué en première intention à raison de 375 mg /m² /semaine pendant 4 semaines consécutives. En cas d'hémolyse massive, les immunoglobulines peuvent être indiquées dans le cadre de l'urgence permettant un contrôle rapide mais transitoire de l'hémolyse à la dose de 0,4g/kg/jour pendant cinq jours ou 1g/kg /jour pendant deux jours [77].

La transfusion sanguine présente un risque élevé car les AC réagissent avec les GR transfusés. Il peut aller d'une réduction asymptomatique de la survie des GR à une réaction hémolytique aigue dangereuse. Cependant, lorsque la transfusion sanguine est cliniquement indiquée, un volume minimal de sang doit être perfusé pour maintenir l'hématocrite tolérable même si la transfusion doit être répétée quelques heures plus tard jusqu'à ce que les corticoïdes ou d'autres thérapies deviennent efficaces [11].

Les AHAI réfractaires à la corticothérapie sont traitées en deuxième ligne par le Rituximab et celles qui sont résistantes à plusieurs lignes thérapeutiques, une immunochimiothérapie active sur la LLC et l'hémolyse est indiquée. Les régimes RCD ou R-CVP ont des effets anti-leucémiques et anti-auto-immuns sans myélosuppression significative [167,175].

Parfois la splénectomie est proposée dans les cas réfractaires, en particulier chez les patients avec une hémolyse incontrôlée, mais elle peut aggraver l'immunodéficience et le risque d'infections. En effet, d'autres alternatives thérapeutiques sont possibles comme la cyclosporine à faible dose, l'azathioprine et l'alemtuzumab [77].

- **Le traitement de l'AHAI complexe**

Il est largement admis que les patients avec une LLC active associée à une AHAI nécessitent une immunochimiothérapie (RCD, R-CVP) active sur l'hémolyse et la LLC [77].

- **Le traitement de la thrombopénie auto-immune**

La corticothérapie à raison de 1 mg/kg en 3 à 4 semaines est indiquée chez les patients présentant un taux de plaquettes $< 30\ 000 /\text{mm}^3$. La réponse est estimée à 50% des cas. Cependant, les patients avec un syndrome hémorragique important peuvent bénéficier de perfusions d'immunoglobulines à raison de 1g / kg pendant deux jours. Les traitements alternatifs pour les patients réfractaires et récidivants comprennent des anticorps monoclonaux et /ou une chimiothérapie comparable à celle de l'AHAI simple avec des taux de réponses élevés (86 à 95%) [77,164].

- **Le traitement de l'erythroblastopénie**

Le traitement repose principalement sur la ciclosporine, mais nécessitant un traitement prolongé pour maintenir la rémission, ce qui pourrait augmenter le risque d'infections. La réponse devrait être surveillée en contrôlant le taux de réticulocytes qui augmentent habituellement dans les 2 à 3 semaines suivant l'initiation de la thérapie [164]. Rossignol et al ont récemment rapporté l'efficacité de la combinaison RCD chez cinq malades présentant une erythroblastopénie [175].

- **Le traitement de la neutropénie auto-immune**

Le G-CSF est utilisé en cas de neutropénie sévère $< 500 /\text{mm}^3$ [77].

1.4 Le traitement des transformations

- **Le syndrome de Richter**

Les patients présentant un LNH non lié au clone de la LLC (20%), l'utilisation de la combinaison standard avec le R-CHOP est recommandée, puis surveillance en cas de rémission complète [169, 176]. Pour les patients réfractaires, une thérapie de deuxième ligne sera proposée : R-ICE, R-DHAP qui sera suivie d'une intensification de cellules souches périphériques. Cependant, les patients avec un LNH lié au clone de la LLC (78%), le premier choix thérapeutique est également le R-CHOP, étant donné son profil de toxicité tolérable, suivi d'une consolidation par autogreffe. Les patients ayant déjà reçu un traitement antérieur aux antracyclines, les régimes d'inductions à base de platine seront recommandés tels OFAR, R-DHAP et l'allogreffe allogénique est préférable si donneur HLA compatible chez les patients éligibles [7].

- **Le traitement du syndrome de Richter forme variante / Transformation de LLC en Lymphome d'hodgkin (LH)**

La thérapie combinant la doxorubicine, la bléomycine, la vincristine et la dacarbazine (ABVD) représente la stratégie thérapeutique la plus utilisée, mais les résultats sont décevants en comparaison avec le LH de novo [170].

2. Le Traitement spécifique

2.1 Les critères du traitement

Selon les recommandations de l'IWCLL, des définitions précises ont été proposées afin de décider de l'initiation du traitement. Les patients nouvellement diagnostiqués au stade précoce (stade A de Binet ou Rai 0) asymptomatiques doivent être surveillés tous les 3 à 6 mois sans thérapie jusqu'à ce qu'ils progressent en maladie active ou symptomatique [2, 3, 4]. En effet, aucune étude menée à ce jour sur le traitement des stades précoces n'a montré un bénéfice sur la survie globale des patients atteints de LLC [5]. De plus, ces patients au stade A asymptomatique traités, présentent une fréquence élevée de cancers cutanés par rapport aux patients non traités [177].

Classiquement, les patients nécessitant un traitement sont les patients en stade A avec des critères objectifs de maladie active, les stades B tumoraux et les stades C, à l'exception des cytopénies modérés stables [2, 84].

L'indication thérapeutique se fait en fonction des critères d'évolutivité de la maladie définis en 2012 par l'HAS par la présence d'au moins un des critères suivants [2, 3, 84] :

- Symptômes systémiques associés à la LLC :
 - Perte de poids involontaire $\geq 10\%$ dans les 6 derniers mois,
 - Fatigue significative
 - Fièvre $> 38^{\circ}\text{C}$ pendant 2 semaines ou plus, sans autre signe d'infection
 - Sueurs nocturnes pendant plus d'un mois sans preuve d'infection
- Syndrome tumoral volumineux :
 - Splénomégalie massive ($> 6\text{ cm}$ de débord sous costal) ou évolutive ou symptomatique
 - Adénopathie volumineuse ($> 10\text{ cm}$) ou rapidement progressive ou symptomatique
 - Hépatomégalie
- Un bilan biologique progressif :
 - Lymphocytose évolutive avec une augmentation $> 50\%$ sur une période de deux mois, ou
 - Temps de doublement des lymphocytes inférieur à six mois
 - Insuffisance médullaire progressive, apparition ou aggravation de :
 - L'anémie
 - La thrombopénie
- Anémie hémolytique auto-immune et/ou thrombopénie ne répondant pas aux corticoïdes ou un autre traitement standard

2.2 Chimiothérapie

2.2.1 Les traitements historiques

Historiquement, le traitement de la LLC était basé sur les agents alkylants, principalement le chlorambucil et le cyclophosphamide.

- Le chlorambucil

Pendant de nombreuses années, le chlorambucil per os était considéré comme le traitement de référence de première ligne [177, 178]. Même aujourd'hui, il reste une option appropriée en particulier chez les sujets âgés, fragiles. Le taux de réponse varie de 40 à 77 % mais le taux de rémission complète est faible (moins de 10%) et une survie sans progression de l'ordre de 9 mois à l'arrêt du traitement [179]. En revanche, plusieurs essais ont démontré de manière convaincante que la combinaison du chlorambucil avec l'AC anti -CD20 est plus efficace par rapport à la monothérapie (chloraminophène seul) [180].

- Les corticoïdes

Ils ont été fréquemment associés à la chimiothérapie, notamment le chlorambucil. Cette association n'a pas permis d'améliorer la survie globale des patients par rapport au chlorambucil seul mais associée plutôt à une incidence élevée d'infections [181].

- Le cyclophosphamide

Le cyclophosphamide et le busulfan ont été également utilisés en mono thérapie dans la LLC mais leurs efficacités semblent voisines de celle du chlorambucil [182].

- Les Polychimiothérapies : COP-CAP-CHOP

En effet, l'impossibilité d'obtenir un allongement de survie avec le chlorambucil a conduit très tôt, dans les années 80 à appliquer des schémas de poly chimiothérapies dans la LLC. Diverses associations ont été proposées : COP -CAP - CHOP. Globalement, toutes ces associations donnent des résultats identiques au chlorambucil [182].

2.2.2 Les analogues des purines

L'introduction d'analogues des purines dans les années 1980 par Grever et al, a révolutionné le traitement de la LLC [22]. Trois analogues des purines ont été utilisées dans la LLC : Fludarabine monophosphate (fludara), 2-chlorodésoxyadénosine (cladribine) (2-CDA), pentostatine (DCF, déoxycoformycine) mais la Fludarabine reste de loin la mieux étudiée et a permis d'améliorer la qualité de réponse [3]. Elle a été utilisée initialement en monothérapie chez les patients présentant une rechute ou une LLC réfractaire [183]. Les premiers essais de l'utilisation de la fludarabine dans la LLC selon le schéma classique de 25 mg /m²/j, cinq jours consécutifs, une fois par mois pendant six mois, ont été développés par Grever et surtout M. Keating et ses collaborateurs. Les taux de réponses étaient de l'ordre de 33 à 57 % pour les patients préalablement traités et de 70% pour les patients non traités [184, 185]. Ces résultats prometteurs ont incité plusieurs grandes études prospectives et randomisées (cinq essais) à comparer la fludarabine au chlorambucil ou à des polychimiothérapies chez des patients atteints de LLC en première ligne. L'efficacité et la tolérance ont

été évaluées principalement dans les deux grandes études multicentriques, celle menée par Rai aux Etats-Unis et celle de Lepporrier en France [186, 187].

L'essai américain de phase III coordonné par k. RAI, mené sur 509 patients, inclus entre 1990 et 1994, compare le chlorambucil à la fludarabine chez des patients atteints de LLC non traités antérieurement, appartenant à des stades agressifs. Les taux de réponses ont été significativement plus élevés avec la fludarabine qu'avec le chlorambucil. Parmi les patients traités par fludara, 63% ont présenté une réponse globale dont 23 % de RC, tandis que qu'avec le chlorambucil, le taux de RG n'était que de 37% dont 4% de RC ($P < 0,001$). La durée de la réponse et la médiane d'évolution sans progression étaient plus longues dans le bras fludarabine (respectivement 32 et 27 mois) que dans le bras chloraminophène (respectivement 18 et 17mois). L'association fludarabine et chloraminophène avait induit une toxicité importante, obligeant l'arrêt de cette étude [186].

L'essai européen Johnson en 1996 a comparé la fludarabine (25mg/m²/j, j1 à j5 une fois par mois pendant six mois) au CAP (cyclophosphamide 650mg/m² à j1, doxorubicine 50mg/m² à j1, prednisone 40mg/m² j1 à j5), chez des malades stades B et C en première ligne ou en rechute. Dans le bras fludarabine, un taux de réponse plus important a été observé mais sans prolongation de la survie globale (23% pour la fludarabine versus 17% pour le CAP) [182].

Dans l'étude multicentrique de Leporrier en 2001, 938 patients avec une LLC stade B ou C de Binet ont été inclus et randomisés (341 dans le bras Fludara seul (F), 240 dans le bras CAP et 357 dans le bras CHOP (CCL: 90), comparant la fludarabine au protocole CAP - CHOP, chez des patients stade B et C non traités auparavant. La fludarabine a induit une réponse meilleure et plus longue que le CHOP et CAP (40, 1% pour le bras F versus 29.6% pour le bras CHOP, ($P = 0,003$) versus 15, 2% pour le bras CAP ($P= 0.003$). Mais, le temps médian de survie ne différait pas significativement selon le groupe de traitement (67, 70, et 69 mois respectivement dans les groupes CHOP, CAP et fludarabine). L'incidence des infections ($< 5\%$) et d'AHAI ($< 2\%$) au cours des 6 cycles étaient similaires entre chaque groupe. La Fludarabine induisait plus fréquemment une anémie et une thrombocytopenie de grade 3-4 prolongée ($P= 0,04$) pour l'anémie et ($P= 0,003$) pour la thrombopénie) par rapport au CHOP et au CAP [187].

Jaksie pour l'EORTC a comparé dans un essai randomisé la fludarabine au chloraminophène à forte dose (10mg/m²/j) jusqu'à rémission. Les taux de réponses étaient comparables dans les deux groupes.

Robak et al en 2000, ont comparé un schéma intermittent associant fludarabine et prédnisone sur 5 j/mois à un régime intermittent de 07 jours associant chloraminophène et prédnisone. Le taux de réponse était en faveur du régime contenant la fludarabine (86% versus 55%) mais sans différence au niveau de la survie globale [182, 189].

La fludarabine induit 40% de réponse complète versus 07% en comparaison avec les traitements historiques (CHOP-CAP-chloraminophène) mais la survie globale n'est pas allongée [187, 189, 190]. L'adjonction des corticoïdes à la fludarabine n'apporte pas de bénéfice au contraire elle augmente les risques d'infections opportunistes [59]. L'association à d'autres antimétabolites (antracyclines, cytarabine, chlorambucil) n'est pas intéressante et ces associations augmentent considérablement la toxicité. De même, la cladribine en monothérapie a montré un taux élevé de RC que le chlorambucil et prednisone (47 % contre 12 %) sans entraîner une survie globale plus longue [3].

2.2.3 Le protocole Fludarabine et cyclophosphamide (FC)

Afin d'améliorer les taux de réponses avec la fludarabine seule, des expériences in vitro ont démontré que la fludarabine inhibait la réparation des lésions de l'ADN induites par le cyclophosphamide. Associés, ils ont donc une action synergique [191]. Cette synergie entre ces deux agents a été prouvée par le fait que les patients qui étaient réfractaires à la fludarabine seule ont atteint un taux de réponse de 38 % après combinaison FC [192]. Au début des années 2000, le schéma FC a supplanté le chlorambucil et la fludarabine dans 03 essais randomisés. Utilisé d'abord comme traitement de seconde ligne en cas de résistance aux agents alkylants puis considéré avant l'introduction de l'immunothérapie comme le gold standard du traitement de première ligne de la LLC [23].

En 2006, le groupe Allemand (l'étude coordonnée par Barbara Eichhorst) de la LLC a comparé la fludarabine seule à la dose 25mg/m² /j en iv pendant cinq jours, cycle à renouveler tous les 28 jours et l'association fludarabine : 30mg/m²/j en iv et Cyclophosphamide 250mg/m² en iv pendant trois jours avec un total de 6 cycles. Entre 1999 et 2003, 375 patients atteints de LLC non traités antérieurement, âgés de moins de 65 ans, ont été randomisés dans cette étude. Le bras FC a induit 94% de réponse objective dont 24% de réponse complète versus 83% de taux de réponse et 7% de réponse complète pour la fludarabine seule (P< 0.001) pour la RC et P = 0.013 pour la RG), une survie sans progression de 48 mois pour le bras FC versus 20% pour la fludarabine (P= 0.001) et une survie sans traitement plus longue 37 mois versus 25 mois (P <. 001), mais la survie globale n'est pas allongée [23].

En 2007, une étude menée par Flinn, randomisée de phase III, compare fludarabine 25mg/m² IV pendant cinq jours et l'association fludarabine 20mg/m² IV J1 à J5 et Cyclophosphamide 600mg/m² j1 en IV, cycle à renouveler tous les 28 jours avec un maximum de 6 cycles, en première ligne. 278 patients ont été randomisés dans cette étude. Le régime FC a induit un taux élevé de réponse de 74% avec 23,4% de réponse complète versus 59,5% de réponse objective et 4,6% de réponse complète pour la fludarabine seule (P = 0.013) pour la RG et P<0, 0001 pour la RC). La survie sans progression a été nettement supérieure dans le bras FC de 31.6 mois versus 19.2 mois pour la fludarabine seule (P< .0001) mais aucun avantage sur la survie globale n'a été observé [193].

La troisième étude menée au Royaume uni (CCL4), a inclus 777 patients. Ces patients ont été assignés au hasard dans 3 bras de régime : chlorambucil, fludarabine seule et FC. Les patients randomisés dans le groupe FC ont bénéficié de meilleurs taux de réponses objectives, de RC et de PFS à 5 ans de suivi (respectivement : 94 %, 39 % et 33 %) que les patients qui ont reçu le chlorambucil (respectivement : 72 %, 7 % et 9 %) ou la fludarabine (respectivement : 80 %, 15 % et 14 %) [194].

Ces trois études de grande envergure menées aux Etats-Unis et en Europe ont montré clairement que le régime FC est associé à de meilleurs taux de réponses et de SSP que la fludarabine seule [59] mais cette association entraîne plus de toxicité hématologique notamment leucopénie et thrombopénie mais sans augmenter le nombre d'infections sévères [193].

2.2.4 Immunochimiothérapie : le RFC (Rituximab, Fludarabine, cyclophosphamide), le gold standard de la LLC :

2.2.4.1 La naissance du RFC (Essais cliniques)

Des études précliniques ont mis en évidence une synergie entre le Rituximab et la fludarabine [3]. En effet, le Rituximab augmente l'activité des agents cytotoxiques dans les cellules résistantes. L'introduction de cet anticorps -anti CD20 dans l'arsenal thérapeutique de la LLC a sensiblement modifié la prise en charge thérapeutique des patients.

En 2003, a été publiée la première étude de phase II par Byrd et al, démontrant le potentiel intérêt d'un anticorps monoclonal, le Rituximab en association avec la fludarabine. Un meilleur taux de réponse complète a été observé dans le bras RF par rapport à la fludarabine seule. Il n'y avait aucune toxicité supplémentaire en dehors d'une augmentation de la neutropénie sans infections [195]. Une mise à jour de cette étude avec un suivi de 117 mois a montré une médiane de SG de 85 mois et une PFS de 42 mois à 5 ans. 13% des patients sont restés sans progression à 10 ans de suivi [196].

En 2005, une étude rétrospective multicentrique (cancer and leukemia groupe B and US inter groupe), coordonnée par Byrd, réalisée sur 104 patients recevant la fludarabine et Rituximab et 178 patients recevant uniquement fludarabine (cohorte précédente CALB9011) a montré des résultats en faveur du bras fludarabine et Rituximab en termes de survie sans progression ($P < .0006$) et de survie globale ($P = .0006$) [24].

Ainsi, en 2005 le FCR a été initialement évalué par l'équipe du MD Anderson chez les patients réfractaires ou en rechutes et confirme son efficacité dans un essai de phase II mené par Wierda W. et al. Le régime comprenait : Rituximab : 375 mg/m² le premier jour puis 500 mg le premier jour des cycles 2 à 6, fludarabine 25mg/m²/j et cyclophosphamide 250 mg/m²/j pendant 3 jours à chaque cycle. Cette association étant répétée tous les 28 jours pour 6 cycles [197]. Selon les résultats finaux mis à jour par Badoux et al en 2011, parmi les 280/ 284 patients évaluables pour la réponse, 74% ont eu une réponse objective avec 30% de RC, 14% de RPn et 30% de RP. Les patients qui avaient 3 thérapies antérieures et moins, sans del (17p), avaient atteints des taux significativement plus élevés par rapport aux patients traités par 4 thérapies ou plus (RC/RPn : 52 % versus 4 % ; $P = 0.0001$). La PFS des patients avec RC était de 60 mois, de 38 mois pour la PRn et de 15 mois pour la RP [198].

De même, dans un grand essai de phase II mené au Centre du Cancer MD Anderson (MDACC) sur 300 patients atteints de LLC traités en première ligne, l'âge médian des patients traités était de 57 ans avec seulement 14% des patients de plus de 70 ans. L'association de RFC a permis d'atteindre un taux de réponse globale de 95%, avec une RC à 72%, une RPn à 10 % et une RP à 12 % [199]. Une mauvaise réponse était associée à une β_2 microglobuline élevée, à un âge de plus de 70 ans, une del 17p et un taux de leucocytes élevé $> 150 \times 10^3$ [200]. Une mise à jour de cet essai (après un suivi médian de 142 mois) a démontré une survie globale et sans progression à six ans, respectivement de 77% et 51 %. Le délai médian de progression est de 80 mois. La durée de la première rémission était un facteur déterminant de la survie après progression de la maladie. Une durée inférieure à 3 ans de la première RC était associée à une courte SG indépendamment du traitement de rattrapage [201].

Depuis, de multiples déclinaisons sont apparues et ont été suivies par deux études pivotales : CLL8 et REACH réalisées avec le Rituximab en association avec une chimiothérapie FC.

En 2010, Une équipe allemande coordonnée par Hallek, première étude randomisée compare FC versus RFC dans un essai de phase III (essai CLL8). L'association (RFC) en première ligne apporte

un bénéfice significatif en termes de réponse objective, de survie sans progression et de survie globale. Entre 2003 et 2006 : 817 patients fit (190 centres) âgés de 30 à 81 ans avec un âge médian de 61 ans ont été randomisés entre deux bras de traitements FC et FCR pour 6 cycles. 64% sont de stade B, 32% de stade C et 5% de stade A. Seuls 11 % des patients avaient plus de 70 ans. 408 patients ont reçu FCR : fludarabine : 25mg/m² IV j1 à j3, Cyclophosphamide 250mg/m² IV j1 à j3, Rituximab : 375mg/m² à j0 du cycle 1) puis 500mg à j1 des cycles suivants, cycle à renouveler tous les 28 jours et 409 patients ont reçu FC. Le RFC a induit une réponse globale de 92,8% versus 85,4% (FC), une rémission complète de 44,5% pour le RFC versus 22,9% pour le FC (P <0,001) et une survie sans progression à 02 ans de 76,6% dans le bras RFC versus 62,2% dans le bras FC (P < 0.01) [202 ,204].

À 3 ans après la randomisation, plus de patients sont restés sans progression dans le groupe RFC que dans le groupe FC. Le risque de progression était réduit de 44% dans le bras FCR par rapport au bras FC. Une analyse systématique des facteurs pronostiques, y compris la cytogénétique a montré l'effet positif du FCR appliqué pour la plupart des sous-groupes incluant les stades A et B de Binet, la del 13q, la del 11q, le statut Ig VH non muté et l'âge < 65 ans. L'adjonction du Rituximab au schéma FC se traduit par un doublement du taux de RC, une éradication de la maladie résiduelle, un allongement de la survie sans progression et une amélioration de la survie globale en première ligne . Par contre il n'y a pas de bénéfice en matière de réponse (20% RFC versus 5% FC) de survie globale et de survie sans progression (11,3 mois FCR versus 6,5 mois pour le bras FC) en cas de del 17p et ou mutation de la P53 [202].

L'amélioration de la survie sans progression et de la survie globale a été plus élevée dans les stades A ou B de Binet que dans le stade C, bien que l'immunochimiothérapie s'est également traduite par des taux plus élevés de rémission complète dans le stade C. Ceci, pourrait être attribuable à une combinaison déséquilibrée des facteurs pronostiques défavorables et à la réduction des doses au début des cures de chimio-immunothérapies conduisant à des doses plus faibles chez les patients atteints de LLC au stade C afin de prévenir la toxicité hématologique et les infections selon les recommandations du protocole [202].

En analyse multivariée, La survie globale était meilleure dans le groupe de patients avec un traitement FCR, un taux de β 2m faible ($\leq 3,5$ mg/l), un statut ECOG ≤ 1 et sans del (17p). La PFS est significativement plus importante si le patient était traité avec un schéma type RFC, avec un taux de β 2m faible ($\leq 3,5$ mg/l), un statut IgVH muté et sans del (17p) [202].

Récemment, une mise à jour de cet essai (CLL8) a été publiée par Fischer en 2016, avec un suivi médian de 5,9 ans, la PFS médiane était de 56,8 mois pour le groupe FCR versus 32,9mois pour le groupe FC (P <0,001). La médiane de la survie globale (OS) n'a pas été atteinte pour le groupe FCR et était à 86 mois pour le groupe FC (P< 0,001). Chez les patients présentant une LLC avec un statut IGHV muté, la PFS et la SG sont significativement plus longues dans le bras FCR par rapport au bras FC. En effet, cette mise à jour a montré que la thérapie FC, une del 17p, un statut non muté de l'Ig, des mutations de la P53 ou SF3B et un taux de TK ≥ 10 UI/l étaient des facteurs indépendants associés à une PFS plus courte. De même , un traitement par FC , un taux de TK ≥ 10 UI/l , une B2 microglobuline $\geq 3,5$ mg /l , une del17p , un ECOG ≥ 0 , un âge > 65ans , une Ig non mutée et la mutation de TP53 étaient des facteurs défavorables pour la survie globale . Néanmoins, la présence de la mutation TP53, de la del 17P et du statut non muté de l'Ig sont les facteurs les plus puissants et prédictifs de la PFS et de la SG [203, 204].

L'étude CLL10 du GCLLSG a évalué l'efficacité et la tolérance du traitement par Rituximab et bendamustine (RB) par rapport au RFC en traitement de première ligne chez des patients avec une LLC sans del (17p). 564 (33-81 ans) patients fit (282 bras FCR ; 279 bras RB) ont été inclus. Le taux de RC était de 40,7% pour le bras RFC contre 31,5% pour le groupe RB (P=0.034). Les données de MRD sanguine (sensibilité 10^{-4}) étaient disponibles pour 355 patients en fin d'étude. Dans le bras RFC, 74,1% avaient une MRD négative contre 62,9% dans le bras RB. La médiane de PFS était de 52,7 mois dans le bras RFC et de 38,9 mois dans le bras RB (p=0.001). Aucune différence n'a été observée en termes de SG à 36 mois : 90,6% pour le RFC versus 92,2% pour RB (P=0.897). Une neutropénie sévère a été le plus souvent observée dans le bras RFC (87,7% contre 67,8%, p<0,001) mais aucune différence significative dans l'incidence de l'anémie (14,2% contre 12,0% ; p=0.46) ou de la thrombocytopénie (22,4% contre 16,5% ; p=0.096) n'a été documentée. Les infections graves étaient significativement plus fréquentes (39,8% contre 25,4%, p=0.001) dans le bras RFC pendant la phase de traitement jusqu'au sixième mois de suivi, en particulier chez les patients âgés (48,4% vs 26,8% ; p=0.001).

La mortalité liée au traitement a été respectivement de 3,9% (RFC) et 2,1% (RB). L'étude de CLL10 montre que le RFC reste le traitement standard chez les patients atteints de LLC avec peu de comorbidités car il donne des taux de réponse complète plus élevés, une MRD négative et une plus longue PFS par rapport à RB. Cependant, les patients âgés et ou avec des comorbidités pourraient bénéficier de RB [205].

Le Rituximab entraîne également une modification de l'histoire naturelle de certaines LLC, ainsi le schéma RFC de l'essai III REACH est le standard pour les patients avec une LLC réfractaire. Publiée en décembre 2008 à l'ASH, l'étude REACH est la seule étude de phase III randomisée multicentrique qui compare en première rechute dans la LLC, l'association RFC au schéma FC [22]. 552 patients ont été traités dans le groupe FCR ou dans le groupe FC. La survie sans progression rapportée était significativement prolongée de dix mois dans le groupe FCR (30,6mois) en comparaison au groupe FC (20,6 mois) (P : 0,0002). Le taux de réponse objective était de 70% pour le schéma FCR contre 58% pour le groupe FC avec un taux supérieur de RC dans le groupe FCR (24% versus 13%) [206].

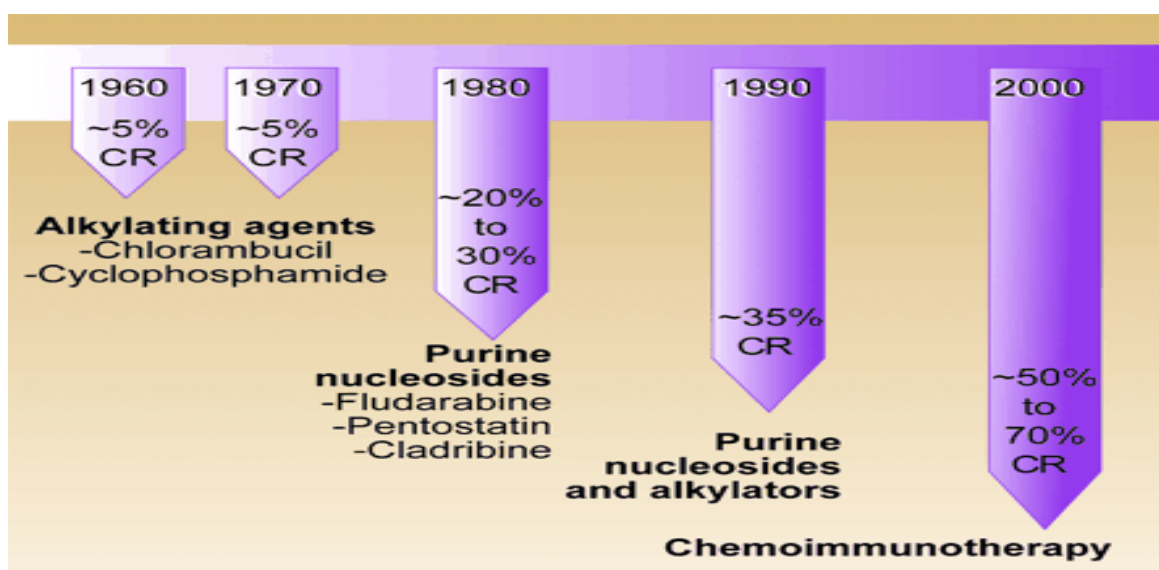


Figure 7 : L'évolution de la rémission complète de la LLC [207]

2-2-4-2 Structures du Rituximab, de la Fludarabine et leurs mécanismes d'actions

- Structure du Rituximab et mécanisme d'action

Le Rituximab est un anticorps monoclonal chimérique qui cible le CD20. C'est une Ig chimérique qui est constituée de deux parties : murine et humaine afin de diminuer le développement des effets secondaires des anticorps anti-immunoglobulines de souris et éventuellement les résistances :

- une partie murine au niveau des régions variables (Fab) des chaînes légères et lourdes. C'est une partie qui se lie spécifiquement à l'Ag CD20 des cellules B et pré B
- une partie d'origine murine au niveau des régions constantes (Fc) qui permet au Rituximab d'agir en synergie avec les effecteurs du système immunitaire humain. L'action du Rituximab est liée à la présence de l'antigène CD20 sur les lymphocytes B, cependant, le CD 20 est faiblement exprimé à la surface des cellules de la LLC, contrairement aux lymphomes à cellules B qui expriment uniformément et fortement le CD20. La liaison du Rituximab sur le CD20 initie une cascade de signaux intracellulaires. Les mécanismes d'action du Rituximab ne sont pas complètement élucidés à ce jour mais des études in vitro ont pu en mettre certains en évidence [207].

Le fragment Fab du Rituximab se lie au CD20 et le fragment Fc peut générer des fonctions d'effecteurs immunitaires qui entraînent la lyse de ces lymphocytes. Les mécanismes possibles de la lyse cellulaire induite par les effecteurs sont : une cytotoxicité dépendante du complément (CDC), faisant intervenir la liaison du fragment C1q [208]. La cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) est aussi impliquée. Elle passe par un ou plusieurs des récepteurs aux fragments constants des Ig présents notamment sur la surface des granulocytes, des macrophages et des cellules NK (Natural Killer) [209]. Il a aussi été démontré que le Rituximab induit une mort cellulaire directe[210]

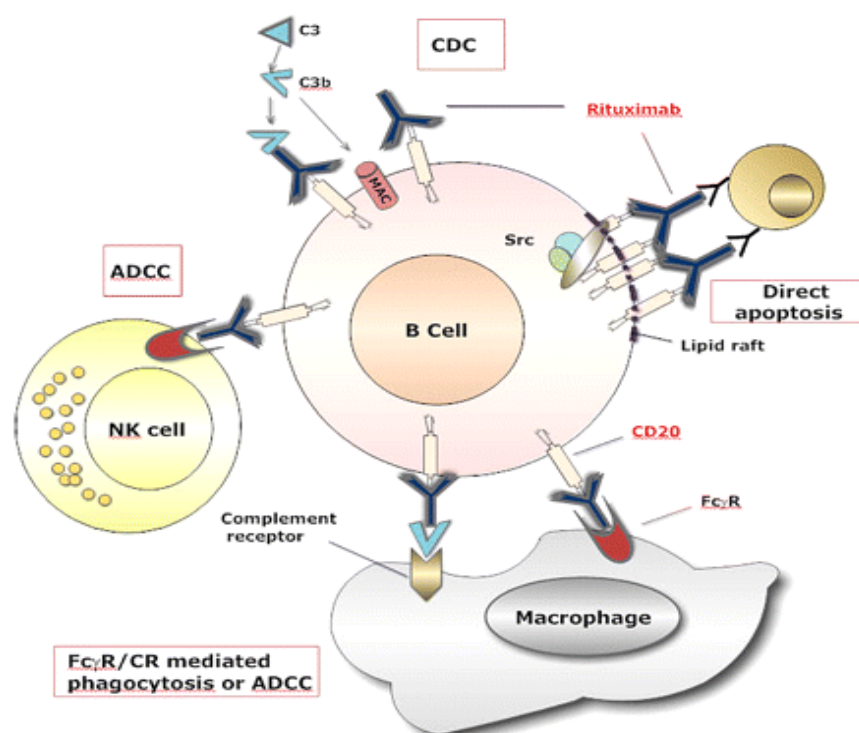


Figure 8 : Mécanisme d'action du Rituximab [211]

des cellules leucémiques par apoptose. Des études in vitro ont démontré que l'apoptose est renforcée d'une manière additive ou synergique lorsque le Rituximab est combiné avec la fludarabine. En effet, il induit une diminution de l'expression de l'IL10 et de bcl2 et facilite l'induction de l'apoptose par la fludarabine [211]. De plus, l'expression des protéines de résistance du complément CD46, CD56 et CD59 sur les cellules B leucémiques, la fludarabine les rend plus sensibles aux CDC induits par le Rituximab (figure 8).

Réactions anaphylactoïdes

Ces réactions d'hypersensibilité sont rares (< 1/1000). Elles peuvent apparaître dans les minutes suivant le début de la perfusion ou au cours de la perfusion. De l'adrénaline, des antihistaminiques et des glucocorticoïdes doivent être disponibles pour un usage immédiat en cas de réaction allergique se développant lors de la perfusion du Rituximab [212].

- Les mécanismes de résistance au FCR

La chimiorésistance peut être intrinsèque, résultant de l'accumulation de mutations et de l'acquisition d'éléments favorisant la résistance ou extrinsèque, secondaire aux modifications de sécrétions de facteurs solubles ou aux anomalies des éléments cellulaires du microenvironnement.

- Résistance à la Fludarabine

La P53 présente un rôle crucial dans le potentiel cytotoxique des analogues des purines puisque les patients présentant une dél 17p ou une mutation de P 53 sont fortement réfractaires à la fludarabine. En effet, des données expérimentales in vitro démontrent que des voies p53 sont impliquées dans l'action cytotoxique de cette drogue [213].

Les mutations du gène BIRC3 ont été initialement retrouvées dans 24% des cas de LLC réfractaires et affectent sélectivement les cas de LLC réfractaires à la fludarabine et étaient mutuellement exclusives à des altérations de la TP53. Dans la LLC, le gène BIRC3 est perdu lors de la délétion 11q mais aussi par mutation. [214].

- Résistance au Rituximab

Les cellules de la LLC-B expriment très peu de CD20 à leur surface et limitent donc le nombre de sites de fixation du Rituximab. La LLC est une exception en termes de résistance au Rituximab. En revanche, les cellules tumorales de la LLC circulent dans le flux sanguin et sont donc plus facilement accessibles. Ces cellules, opsonisées par le Rituximab, seraient alors prises en charge par une autre voie conduisant simplement à l'arrachage ou « shaving » du complexe CD20-rituximab par une cellule receveuse au lieu de la destruction cellulaire [215]. Ce mécanisme est appelé trogocytose ou « shaving ». Le « shaving » semble donc être médié par des interactions entre le fragment Fc du Rituximab et son récepteur le FcγRI sur les monocytes [216].

L'analyse des données de l'essai allemand CLL8 semble identifier une absence de bénéfice du Rituximab dans l'association RFC par rapport à la double association FC chez les patients porteur d'une mutation de NOTCH [217]. En effet, les mutations de NOTCH1 entraînent probablement une action constitutive sur la voie de signalisation NF-KB liée à la surexpression des protéines anti-apoptotiques [218].

- Les modalités de surveillance du traitement par FCR

Une surveillance rigoureuse est impérative, surtout pour la première cure à l'administration du Rituximab : FC-FR-TA-T° toutes les 15 mn, la première heure, puis chaque heure jusqu'à la fin de la perfusion. En effet, les symptômes liés à la perfusion ont été rapportés chez plus de 50% des patients et surviennent habituellement dans les deux premières heures suivant la première perfusion [212].

- **Symptômes généraux** : fièvre, frissons, tremblements, céphalées, asthénie, vomissements, nausées, douleur au site de la perfusion, prurit, éruption, urticaire, rash, angio-œdème, vertiges, érythème, rhinite, irritation laryngée ($\geq 1/10$)

- **Symptômes respiratoires** : bronchospasme, dyspnée, toux accrue

- **Symptômes cardiovasculaires** : hypertension, hypotension, bouffées vasomotrices, tachycardie, infarctus du myocarde, fibrillation auriculaire et œdème pulmonaire ($\geq 1/100$ et $<1/10$). Les patients ayant des antécédents de pathologie cardio-vasculaire devront être étroitement surveillés [219]

- **Syndrome de lyse tumorale** : le rituximab provoque la lyse rapide des cellules B exprimant le CD20 et peut déclencher un syndrome de lyse tumorale avec hyper uricémie, hyperphosphatémie, élévation des taux de lactates déshydrogénases (LDH) et une insuffisance rénale aiguë [212]. Les patients présentant un nombre de lymphocytes sanguins supérieur à $25 \times 10^9/l$ ou une charge tumorale importante (lésions $>10cm$) ont plus de risque de développer ce syndrome et doivent donc être traités avec une extrême prudence. Il convient, alors, d'envisager une bonne hydratation et un traitement par uricostatiques 48 h avant la perfusion du Rituximab.

- **Syndrome de relargage des cytokines** : L'effet le plus grave est le syndrome de relargage des cytokines. Il est caractérisé par une dyspnée sévère, souvent accompagnée de bronchospasme et d'hypoxie, associés à de la fièvre, des frissons, des tremblements, de l'urticaire et des angio-œdèmes. Ce syndrome peut être également accompagné d'hyperuricémie, d'hyperkaliémie, d'hypocalcémie, d'hyperphosphatémie, d'un taux de lactates déshydrogénases (LDH) élevé, d'une insuffisance rénale aiguë ou d'une insuffisance respiratoire qui met en jeu le pronostic vital. Ce syndrome apparaît pendant la première ou la deuxième heure qui suit le début de la perfusion et conduit à l'arrêt immédiat du traitement, avec instauration d'un traitement symptomatique. On place ces patients sous surveillance étroite jusqu'à disparition totale des troubles. La perfusion ne sera remise de nouveau, à vitesse réduite que lorsque tous les symptômes disparaissent. L'arrêt définitif se fait au cas par cas. Il faut être extrêmement prudent avec des patients ayant des antécédents d'insuffisance respiratoire ou d'infiltrat pulmonaire [220].

- Les modalités de réajustement de doses et critères d'arrêt du traitement FCR

La réduction de doses a eu lieu sur le FC, principalement en raison de toxicités hématologiques, notamment les neutropénies grade 3-4. Dans l'étude menée par Tam et ses collaborateurs, sur les 300 patients traités en première ligne (FCR) au MD Anderson Cancer center, l'âge médian était de 57 ans, 14% de patients étaient âgés de plus de 70 ans. L'âge avancé ($\geq 70ans$) était associé à un taux inférieur de RC (51 %). 26 % des patients n'ont pas complété les 6 cures de FCR recommandées. L'interruption prématurée du traitement était observée chez près de la moitié des patients suite aux cytopénies persistantes principalement les neutropénies. L'arrêt précoce du traitement était significativement associé à un stade Rai avancé, un âge ≥ 60 ans, une créatinémie $\geq 1,4mg/dl$ et une $\beta 2$ microglobuline $> 4mg/l$. Les réductions de doses étaient plus fréquentes chez les

patients de plus de 60 ans. Dans l'essai de phase II mené par Badoux et al incluant des patients atteints de LLC réfractaire ou en rechute, seulement 13% des patients âgés de plus de 70 ans avaient terminé les six cycles de traitement ; les causes les plus fréquentes d'arrêt prématuré du traitement étaient la myélosuppression (30%), les infections (12,5%) et les infections graves (15%) [213].

Les doses de la fludarabine et du cyclophosphamide seront ajustées à la clairance rénale à chaque cycle. Enfin, si le patient présente une toxicité hématologique, notamment une neutropénie de grade 3 à 4 ou une infection grave les doses de la fludarabine et du cyclophosphamide seront diminuées ou les cures seront décalées de 2 à 4 semaines [221].

Tableau 5 : schéma d'adaptation des doses de fludarabine et cyclophosphamide en fonction de la clairance de la créatinine [221]

Fludarabine 3j oral		Cyclophosphamide 3j oral
Clairance>60ml/min	30mg/m ²	200mg/ m ²
Clairance>51-59ml/min	20	150
Clairance>41-50ml/min	15	120
Clairance>31-40ml/min	12	100
Clairance<30ml/min	non éligible (contre indication à la fludarabine)	

Les critères d'arrêt du RFC [198]

Les raisons les plus communes pour arrêter le traitement FCR sont :

- une cytopénie profonde grade 4 prolongée, de plus de 02 mois
- une infection grave
- une maladie stable ou en progression après 3 cures
- La survenue d'une complication auto-immune.

2.2.4.3 Toxicités et complications du RFC

○ Toxicité hématologique

● Toxicité hématologique pendant le traitement FCR

L'association de la fludarabine, du cyclophosphamide et du Rituximab (FCR) a permis d'améliorer les taux de réponses et une survie prolongée chez les patients atteints de la leucémie lymphoïde chronique (LLC). Cependant, son pouvoir thérapeutique est contrebalancé par la toxicité hématologique [222]. Il s'agit du traitement le plus agressif. Plusieurs séries de publications, notamment l'essai CLL8, montre que cette association RFC est le plus souvent associée à des neutropénies de grade 3-4 (RFC : 34 % versus 21% FC p = 0,0001), particulièrement chez les

patients de stade C de Binet , sans augmenter le nombre d'infections sévères (19 % dans les deux groupes) mais les infections bactériennes étaient plus fréquentes chez les sujets âgés > 65 ans (> 65 ans :4% versus < 65 ans : 1% ; p=0,004) ,[202]. La population de cet essai représente des patients jeunes avec un âge médian de 61 ans (30-80 ans) avec seulement 11% d'âge > 70 ans. Ainsi, 74% des patients ont terminé les six cycles de traitement.

- **Toxicité hématologique à long terme du traitement FCR : Persistance de la neutropénie**

Les patients étaient considérés comme ayant une neutropénie prolongée de grade 3 à 4 entre 2 et 12 mois après la fin du traitement. En 2016, Fisher confirme que le traitement par RFC est associé à un taux plus élevé de neutropénie prolongée de grade 3 et 4 à moins de 1 an après la fin du traitement (67 patients traités par RFC (16,8%) versus 34 patients par FC (8,8%) (p=0.007). À 12 mois ou plus après la fin du traitement, les taux de neutropénies prolongées ne sont pas différents entre les deux bras de traitement : RFC :16 (4%) ; FC :14 (3,5%) (p=0.75) [203].

Paolo strati et ses collaborateurs ont analysé les cytopénies après le traitement par FCR chez les 300 patients randomisés dans l'étude de phase II (1999 à 2003) ayant reçu le FCR en première ligne. Les données de la toxicité étaient disponibles pour 207 patients en réponse objective. 35 % ont présenté une cytopénie à 3 mois après la fin du traitement. Les facteurs associés à cette cytopénie étaient l'âge avancé des patients, un stade avancé de la maladie et un taux de GB initial bas. De plus, les patients avec cytopénie étaient moins susceptibles de terminer les 6 cycles de FCR. À 6 et 9 mois après la fin du traitement, la prévalence des cytopénies grade 2 à 4 étaient respectivement de 24 et 12 %. Aucune différence de la PFS et de la survie globale des patients cytopéniques et non cytopéniques n'a été notée. La prévalence de la TRM était de 2,3 % dans les deux groupes de patients. Les infections tardives étaient plus fréquentes chez les patients qui étaient cytopéniques à 9 mois (38 %) et principalement les infections bactériennes (67 %) [222]

- **Le syndrome de relargage et de lyse** (voir chapitre précédent)
- **Les infections**

L'application des protocoles cytotoxiques intensifs tel le FCR et la myélosuppression résultante ont entraîné une fréquence accrue d'infections sévères et de bactériémies. L'incidence de ces infections a été analysée dans plusieurs études en première ligne en absence de la prophylaxie. Il n'a pas été noté de différence entre les deux bras : fludarabine seule (32 %) versus fludarabine plus cyclophosphamide (39,9%) [223] mais l'addition du Rituximab à FC a considérablement augmenté le taux de leuco- neutropénie. 34 % à 52% des cycles de FCR ont été compliqués de neutropénie grade 3 à 4 significativement plus fréquente qu'avec le régime FC, rapportée dans l'étude CCL8 et celle du MD.Anderson. Les infections ont été signalées dans 2,6% des cycles et chez 25% des patients [202].

- **L'anémie hémolytique auto-immune**

Depuis l'introduction en 1990 de la fludarabine monophosphate (FAMP) dans l'arsenal thérapeutique de la LLC, plusieurs publications ont rapporté des épisodes d'AHAI induite par cet analogue des purines. Di Raimondo et al ont signalé 11% d'AHAI dans une cohorte de 112 malades

traités par FAMP seule et dans une grande série de 1203 patients suivis depuis plus de 10 ans, Mauro et al ont identifié 2,5 % d'AHAI dans le groupe de patients traités par l'association fludarabine et corticoïdes versus 1,8 % d'AHAI chez les patients traités par chloraminophène et corticoïdes [165]. Dans l'étude CLL4, les patients ont été randomisés et répartis en 3 groupes pour recevoir fludarabine seule, chloraminophène ou FC. L'AHAI était moins fréquente dans le groupe FC (4%) que dans le groupe F (11%) ou le groupe CL (11%), ce qui suggère le rôle protecteur du cyclophosphamide [194]. Dans l'étude CCL8 de l'intergroupe allemand rapportée par Hallek comparant FC et FCR, l'incidence de l'AHAI dans le groupe FC est de 1% versus inférieure à 1% dans le groupe FCR, sans différence significative [202]. L'association du Rituximab et du cyclophosphamide à la fludarabine réduit l'incidence de l'AHAI secondaire à la fludarabine [165]. L'existence d'AHAI ne contre indique pas le FCR en première ligne, cependant, le Rituximab peut masquer la positivité du TCD au-dessous du seuil des tests de détection observé dans une étude menée par Borthakir et al [225]. Pour certains auteurs, l'incidence élevée de l'AHAI chez les patients traités par FAMP seule était corrélée à une maladie avancée et des patients lourdement prétraités [165].

○ **Les Néoplasies**

- **Le syndrome de Richter (SR)**

Le risque de survenue du SR est multiplié par 3 chez les patients qui ont reçu la combinaison d'agents alkylants et analogues des purines [176].

- **Le Lymphome hodgkinien (LH)**

Le pronostic du LH secondaire aux analogues de purines est plus péjoratif avec une médiane de survie courte [176].

- **Leucémie aigüe et syndrome myélodysplasique (LA/MDS)**

L'incidence de ces hémopathies secondaires est difficile à apprécier, du fait qu'elles soient rarissimes. Plusieurs facteurs contribuent à leurs survenues : endommagement de l'ADN, génotoxicité, dysfonctionnement immunitaire et le traitement à base d'analogues des purines (Fludarabine) combinés à un agent alkylant. Le type myéloblastique est le plus souvent observé [226]. Francesco Paolo Tamboro et al, ont identifié 38 cas de LA et 57 cas de MDS chez 95 patients atteints de LLC (5 cas au diagnostic et 90 cas après chimiothérapie) suivis de 1981 à 2011 à la Mayo clinic. Le nombre moyen de lignes de chimiothérapie était de 2 pour les LA et de première ligne pour les MDS dont le schéma le plus fréquent était la fludarabine combinée à l'agent alkylant et immunothérapie (FCR). Le temps médian entre le diagnostic de la LLC et l'apparition de la LAM et du MDS était respectivement de 57 et 67 mois. Cette étude et notamment d'autres séries de publications suggèrent que la fludarabine pourrait prédisposer à l'apparition d'un syndrome myélodysplasique et la transformation en LAM. Le risque serait plus élevé lorsqu'elle est associée à un agent alkylant en particulier avec le régime FCR ou la mithoxantrone [227].

- **Les tumeurs solides**

Le risque de cancer chez les sujets porteurs de LLC est deux fois plus élevé que chez les sujets non malades du même âge et du même sexe. En particulier, le cancer de la peau est 8 fois plus élevé et plus agressif que dans une population générale. Le risque de cancers secondaires (hémopathies

malignes et tumeurs solides) après régime FCR est 2, 38 fois supérieur au risque prévu d'une population non malade. En revanche, Tsimberidou et al, ont décrit des facteurs de risque de survenue d'un second cancer comme le microenvironnement pro-tumorigène, l'immunodéficience et l'immunosuppression secondaire à la chimiothérapie, en particulier avec le régime FCR [228].

Dans une étude récente menée par Benjamini et al sur une cohorte de 234 patients atteints de LLC et traités par FCR en première ligne entre janvier 2004 et mars 2012 dans le centre du MD Anderson, 159 (68 %) patients avaient un autre cancer dont 93 (40%) avant toute thérapeutique pour la LLC et 66 (28 %) après le FCR [229]. Parmi les 66 patients : 18 ont développé un cancer de la peau, 14 (5, 9 %) des tumeurs solides, 12 (5 %) de transformation en LAM ou en MDS (t-ALM/ MDS) et 22 (9 %) des syndromes de Richter dans un délai médian respectivement de 1, 5, 2 et 7 ans. En analyse univariée, les paramètres associés au développement d'un second cancer après FCR comprenaient : l'âge > 60ans, les antécédents de tabagisme, une β_2 micro globuline $\geq 3,5\mu\text{g/L}$, les LDH > 2 fois la normale et un caryotype anormal.

- **Autres complications rarissimes**

- **Réactivation des virus**

L'hépatite B est une forme particulière de l'infection au VHB. Elle est habituellement asymptomatique mais sa réactivation, bien que rare reste possible sur un terrain d'immunodépression et chez des patients traités par Rituximab entraînant une hépatite fulminante, une insuffisance hépatique et la mort dans certains cas. L'incidence des infections à virus du groupe herpès après analogues des purines est élevée, avec 5 à 10 % d'occurrence de Zona en l'absence de prophylaxie. Le risque de complications virales augmente avec l'intensité et la durée de la déplétion lymphocytaire T [164].

2.2.4.4 Les critères de réponse

La réponse au traitement sera évaluée selon les critères du NCI (National Cancer Institut) révisés en 2008. Elle sera réalisée au moins deux mois après fin du traitement [2,4]

Les paramètres à évaluer sont :

- La rémission complète (RC)
- La rémission complète avec récupération incomplète de la moelle osseuse (RCi)
- La réponse partielle nodulaire (RPn)
- La rémission partielle (RP)
- La progression
- L'échec`
- Une maladie stable.

2.2.4.5 Évaluation de la maladie résiduelle

L'obtention d'une réponse complète au traitement et d'une maladie résiduelle négative est l'objectif majeur dans la prise en charge thérapeutique d'une LLC. La recherche et le suivi de la maladie résiduelle (MRD) définie en cytométrie en flux (4 couleurs), est apparue essentielle et

pourrait être prédictive de la durée de la réponse et de la survie globale . Elle peut être un marqueur précoce dans le diagnostic de progression et de décision de changement thérapeutique. Elle doit se faire 2 à 3 mois après la fin du traitement. Une MRD négative ($<10^{-4}$) après le traitement est associée de façon significative à de meilleures survie sans progression et de survie globale, indépendamment des facteurs pronostiques et du traitement reçu [230]. Paolo Strati et son équipe ont évalué une MRD chez 237 patients traités par FCR en première ligne ; une MRD négative a été obtenue respectivement chez 17 et 43 % des patients après 3 et 6 cures de FCR. La MRD négative était associée à un statut muté de l'IGVH, à la trisomie 12, à une survie globale et une PFS plus longues mais indépendamment des autres facteurs. Les patients avec une MRD négative avaient une PFS et une SG comparables indépendamment du nombre de cures FCR reçues, par conséquent, l'obtention d'une MRD précoce pourrait réduire l'exposition à la chimiothérapie, réduisant ainsi potentiellement les complications secondaires [231]. Ainsi, la quantification de la MRD permet une meilleure prédiction de la PFS chez les patients qui atteignent une PR et une RC, bien que l'évaluation de la MRD ne soit actuellement pas recommandée pour la pratique clinique de routine [2, 3].

2.2.4.6 La surveillance post -thérapeutique

Le suivi à long terme évalue les risques de rechute et les effets secondaires du traitement. Il est recommandé de réaliser un examen clinique et un hémogramme tous les 3 mois durant les deux premières années après la fin du traitement, puis tous les 6 mois jusqu'à la cinquième année, puis tous les ans. Un télé thorax, une échographie abdominale et cardiaque seront réalisés tous les 6 mois [5].

2.2.4.7 Le choix du traitement

La stratégie thérapeutique de première ligne vise à obtenir la meilleure réponse et la plus durable. Afin de choisir le traitement adéquat, plusieurs considérations sont indispensables à prendre en compte, notamment l'âge du patient, les comorbidités et les facteurs pronostiques [2, 3, 4, 5].

Cinq paramètres sont recommandés et doivent être pris en compte avant d'initier un traitement pour le patient :

- Les symptômes et l'âge du patient
- Le stade clinique de la maladie
- Le statut de performance selon ECOG et les maladies concomitantes du patient (comorbidités, clairance à la créatinine).
- Le risque génétique de la leucémie définissant la LLC à haut risque par la présence de la del 17p ou mutation de la TP53.
- La situation du traitement (première ligne versus deuxième ligne, réponse versus non-réponse au dernier traitement).

Indication ou Recommandation

- **Première ligne sans del 17p/ mutation TP53**
 - **Patients jeunes « fit »**

Chez les patients jeunes (≤ 65 ans) dit « fit » ou sans del (17p) ou mutation TP53, ni comorbidités (CIRS ≤ 6) avec une clairance à la créatinine ≥ 70 mg/l, le choix de première ligne thérapeutique à base d'immunochimiothérapie est le FCR [2, 3].

- Si la fonction rénale est altérée avec une clairance entre 30 et 70 ml/mn, on procédera à une adaptation de dose de la fludarabine et du cyclophosphamide. Si la fludarabine est contre-indiquée (clairance < 30 ml/mn), On préconisera l'association Rituximab-Bendamustine aux doses suivantes : - Rituximab 375 mg/m² J1C1, 500 mg/m² J1 C2 à C6,- Bendamustine 90 mg/m²/j J1 et J2, six cycles à vingt-huit jours d'intervalle.

- **Patients de plus de 65 ans, sans comorbidités**

Suite à la toxicité du RFC avec neutropénie sévère grade 3 - 4 dans l'étude CCL 8, plusieurs schémas de FCR à doses allégées ont été proposés (RFC -lite). Le FCR -lite peut-être une option chez les sujets de plus de 70 ans avec des résultats intéressants mais son utilisation reste toujours plus risquée, ce qui incite à privilégier l'association R-bendamustine [232]. En effet, en 2016, une mise à jour de l'étude CCL 10, publiée par Eishhorst et ses collaborateurs a montré la non infériorité du RB versus RFC chez les patients de plus de 65 ans. Le régime RB est associé à un taux de RC et une MRD négative plus faible que l'immunochimiothérapie (FCR) mais après un suivi médian de 3 ans, il n'y a pas de différence au niveau de la survie globale entre RFC et RB et que les patients traités par RB présentaient moins d'infections sévères et moins de décès [205]. En revanche, les patients âgés de 65 à 70 ans avec un état de performance de 0 à 1 et aucune comorbidité significative, sont considérés comme appropriés à une immunochimiothérapie plus intensif (RFC) [233].

- **Patients avec comorbidités**

Chez les patients fragiles et présentant des comorbidités importantes les rendant inéligibles à une immunothérapie intensive, l'objectif de la thérapie est le contrôle des symptômes de la maladie avec une bonne qualité de vie en étant le moins toxique possible [234].

Les patients peuvent être traités par le chlorambucil en combinaison avec un anti- CD20 (Rituximab, ofatumumab ou obinututumab). L'association R-Bendamustine semble aussi une alternative intéressante chez les sujets âgés en première ligne [234].

- **Le traitement des patients avec del 17p, mutation TP53, en rechute et échec primaire**

- **Le traitement des patients en rechute et échec primaire**

Les rechutes et les échecs après une première ligne thérapeutique sont de mauvais pronostic. Malgré l'efficacité impressionnante de l'immunochimiothérapie, 5 à 10 % des patients ne répondront pas au traitement et deviennent réfractaires [235]. Les rechutes après traitement sont également quasi-inévitables puisque la LLC reste une pathologie incurable. Elles surviennent dans un laps de temps différent d'un patient à un autre de façon dépendante des facteurs pronostiques initiaux. Le choix thérapeutique dépendra des mêmes critères qu'en première ligne, en tenant compte de nouveau, de l'âge, de l'état général et de la fonction rénale mais aussi des éventuelles complications du traitement antérieur. Il sera fortement orienté par la qualité et la durée de réponse de la première ligne [236]. Les patients peuvent acquérir également des anomalies cytogénétiques supplémentaires, notamment

la del17p /mutation TP53 où son incidence passe de 5% au diagnostic initial à près de 25 à 30 % à la rechute et chez les patients lourdement traités [59]

En effet, il est licite de reprendre le FCR chez les patients l'ayant déjà reçu, en première ligne, si le délai de rechute est supérieur à 36 mois (rechute tardive) et sans del (17p) ou mutation TP53. Une rechute précoce après FCR (< 12 mois) est une indication d'allogreffe après un traitement alternatif ayant obtenu une réponse [27, 237]. Cependant, le choix est entièrement différent chez les patients atteints de LLC réfractaire ou une rechute dans les 24 à 36 mois suivant le début de la thérapie initiale (immunochimiothérapie et chimiothérapie) [238]. Les patients traités en première ligne par le RFC recevaient à la rechute R-bendamustine [236]. Le groupe allemand a rapporté les résultats de la combinaison RB en utilisant des doses plus faibles de bendamustine à 70 mg/m² jours 1 et 2 d'un cycle de 28 jours avec rituximab au jour 1 du cycle 1 à 375 mg / m² puis 500 mg / m² par la suite pour un maximum de six cycles chez 78 patients dont 28% étaient réfractaires à la fludarabine et 18 % porteurs de la del 17p. Les taux de réponse objective et complète étaient respectivement de 59 et 9 % et la PFS était de 15 mois [234].

La combinaison de bendamustine et de cytarabine a démontré des mécanismes synergiques dans les études précliniques des lymphomes. Le régime R-BAC (Rituximab : 375mg/m² J1, Bendamustine : 70 mg / m², Aracytine : 800mg/ m² J1-J3 tous les 28 jours pour un maximum de 4 cures) est également actif dans la LLC chez les patients R/R fortement prétraités et à haut risque, y compris la del 17p. Dans un essai piloté par Carlo, 13 patients à haut risque ont été inclus. Le taux de réponse globale était de 84 % dont 38 % de RC et 46 % de RP. Après 17 mois de suivi, la SSP était de 16 mois et la médiane de la SG n'était pas atteinte à 1 an. Les toxicités majeures étaient les neutropénies et thrombopénies grade 3-4 dans 84 % et 86 % respectivement [239].

- **Le traitement des patients avec une del 17p et /ou une mutation TP53**

Les patients avec del (17p) /mutation de P53 (en rechute ou en première ligne) étaient traités par l'anticorps humanisé anti -CD52 (Alemtuzumab), cependant, les résultats en monothérapie étaient modestes avec un taux de réponses globales de 40 à 60 %, de rare RC (0 à 20 %) avec une durée médiane courte de 6 à 8 mois. En plus, l'alemtumumab entraîne une immunosuppression profonde et durable [237, 238].

En effet, l'arrivée des petites molécules dans l'arsenal thérapeutique de la LLC ont bouleversé la prise en charge des patients réfractaires, en rechutes et /ou avec del 17p /mutation TP53. Depuis la fin 2013, la prise en charge de ses patients s'orientait vers un traitement ciblé grâce à des molécules spécifiques de la voie de signalisation du BCR [2, 3] :

- **L'inhibiteur de la Bruton tyrosine kinase (BTK) :(Ibrutinib)**

L'efficacité de l'ibrutinib a été validée après les résultats de l'essai de phase III, RESONATE qui a comparé l'ibrutinib (420mg/j) jusqu'à progression à un anticorps monoclonal (Ofatumumab) chez les patients présentant une LLC en rechute. Les taux de réponse ainsi que la PFS et la SG étaient significativement meilleurs dans le bras ibrutinib par rapport au bras ofatumumab respectivement 63 % de réponse, PFS non atteinte, 90 % de SG pour le bras Ibrutinib versus 4 %, 8,1 % et 81 % pour le bras ofatumumab) [2, 3]. Son efficacité et sa supériorité se confirment quel que soit le caryotype, le statut IgHV, le stade de Binet ou Rai et le nombre de traitement précédemment reçus ; cependant, les

patients à caryotype complexe semblent avoir une PFS et une SG légèrement diminués. Plusieurs études ont démontré également l'efficacité de l'ibrutinib en première ligne chez les patients avec del (17p)/mutation TP53 .La RG est de 97 % dont 12% de RC, 70% de RP et 15% de RPn .La PFS à 02 ans était de 91 % [2, 240].

- **L'inhibiteur de la phosphoinositide 3 Kinase (PI-3K *) : (Idélalisib)**

L'association idélalisib avec le Rituximab améliore significativement la réponse globale, la survie sans progression et la survie globale par rapport au bras R-placebo (bras ofatumumab de l'étude resonate. La PFS est de 19,4 mois pour le bras R-Ibrutinib contre 7,4 mois pour le bras R-placebo. Des études prospectives de ces agents en première ligne chez les patients avec del 17p /mutation p53 sont en cours d'étude mais déjà avec des résultats préliminaires très encourageants [241].

2.2.4.8 Autres nouvelles molécules

D'autres agents sont en cours d'évaluation dans de nombreux essais phase II/III chez des patients en rechutes ou réfractaires :

- **Anticorps monoclonaux**

- **L'ofatumumab** : est un anticorps monoclonal entièrement humanisé ciblant un épitope unique sur la molécule du CD20 différent de celui du Rituximab. Les taux de réponse étaient de 51 % et 44 % dans les formes Bulky [3].

- **L'obinutuzumab (GA101)** : est un anticorps monoclonal de type IgG1 et conduit une liaison avec un épitope II du CD20. L'essai GAUGUIN a évalué son efficacité et son innocuité en monothérapie chez les patients réfractaires et en rechute. Les réponses étaient de 60 % dans la phase I et 30 % dans la phase II. La médiane de la SSP dans la phase II était de 10,7 mois [3].

- **Autres agents ciblant la signalisation du BCR**

- **Acalabrutinib (ACP-196)** : Il est potentiellement plus sélectif. Il a montré des résultats prometteurs avec des taux de réponses élevés chez 61 patients atteints de LLC en rechute [3].

- **Les Inhibiteurs de Bcl 2**

BCL 2 est une protéine qui est surexprimée dans la LLC. Des médicaments qui inhibent ou diminuent l'expression tumorale de Bcl 2 ont été développés :

- **Le Venetoclax (ABT -99)** est un BH3-mimétique de deuxième génération capable de bloquer la fonction de Bcl2, sans cible spécifique. En effet, les résultats de deux essais montrent que le venetoclax est actif en monothérapie et bien toléré chez les patients présentant une rechute ou une LLC réfractaire avec del (17 p). Un schéma d'escalade de dose a été proposé pour éviter les incidents (20-50-100-200-400 mg/j) ; par la suite, la dose de 400mg en continu jusqu'à progression a été validée. Parmi les 116 patients ayant reçus le venetoclax, le taux de réponse varie de 71 à 79 % dont 20 % de RC et 5% de MRD négative ,chez les patients des sous-groupes à pronostic défavorable , y

compris ceux qui sont résistants à la fludarabine , présentant une del 17p ou le statut non muté [3]. La réponse globale de la deuxième cohorte (107 patients) est de 79,4 % . Cependant, des études précliniques suggèrent fortement une activité cytotoxique synergique du venetoclax en association avec l'anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab) mais sans augmenter le profil des effets indésirables observés avec le venetoclax en monothérapie [241].

○ **Les immunomodulateurs**

- **Le Lénalidomide (Révlemid) :** Le lénalidomide est une molécule de la classe des imides dont le mécanisme d'action n'est pas entièrement élucidé ; mais il est actif par son effet antiangiogénique et antiadhésif. Il cible de nombreuses cytokines comme le TNF et l'IL6. Le lénalidomide est efficace dans la LLC notamment avec de fortes masses tumorales avec un risque à forte dose de syndrome de lyse et de flair syndrome (sensation de chaleur et de brûlures dans les ganglions [242]. Le taux de réponse variait de 32 à 54%. A 4 ans de suivi, la SG est de 82 %. La combinaison du lénalidomide et Rituximab semble augmenter le taux de réponse sans augmenter la toxicité, même chez les patients avec del (17p) et / ou statut IGHV non muté.

○ **Thérapie par des récepteurs antigènes chimériques : CART -cells**

Les cellules T autologues sont prélevées par leucophérese puis sont génétiquement modifiées par les antigènes chimériques ciblant le CD19 (Les lymphocytes T -CAR-T avec récepteur chimérique anti-CD19 couplés avec le CD 137, Co stimulateur des cellules T et CD 3 -zeta, un composant de transduction du signal de l'antigène des lymphocytes T). Ces lymphocytes T modifiés sont ensuite réinjectés à une faible dose (1, 5 x 10⁵ cellules /kg) chez le patient avec une LLC réfractaire. La réponse objective était de 66 % dont 44 % de RC et 22 % de RP [243]. Les résultats n'étaient que partiellement confirmés dans de plus grandes séries, par conséquent, l'utilisation des CAR-T dans la LLC reste à déterminer [3].

2.3 La greffe de cellules souches hématopoïétique

○ **L'Autogreffe**

Plusieurs études ont démontré que l'autogreffe réalisée après une première ou une seconde rémission améliore la survie sans progression mais sans allonger la survie globale des patients avec des rechutes constantes ne conférant pas un espoir de guérison de la maladie [244]. Le bénéfice marqué sur la SSP est meilleur chez les patients bons répondeurs à la chimiothérapie et sans facteurs pronostiques défavorables (del 17p/mutation TP53, statut IgHV non mutés) [245]. En effet, M Magni et ses collaborateurs rapportent les résultats d'une étude (seule étude menée à ce jour), randomisée de phase III , multicentrique , comparant le régime RFC en première ligne et la chimiothérapie à haute dose suivie d'autogreffe. Cette étude montre pour la première fois que l'autogreffe de première ligne ne se traduit pas par un avantage de survie globale et de PFS par rapport à l'immunochimiothérapie [246]. Elle est actuellement abandonnée par la plupart des équipes. , en raison de l'absence d'avantage de survie globale et de PFS et d'un risque élevé de TRM [59].

- **L'allogreffe**
- **L'allogreffe myéloablative**

L'allogreffe a été utilisée pendant plus de deux décennies et offre plusieurs avantages par rapport à l'autogreffe mais elle est associée à une mortalité et une morbidité (46 à 57 %) significatives dues à la maladie du greffon contre l'hôte même lorsqu'elle est appliquée chez les patients jeunes. Plusieurs études historiques ont montré que la transplantation au conditionnement myéloablatif dans la LLC peut entraîner des rémissions durables et une guérison potentielle de la maladie ; cependant, le taux de mortalité lié à la greffe était inacceptable, ce qui a considérablement réduit son indication dans cette maladie même chez les patients les plus réfractaires et à haut risque [59].

- **L'allogreffe myéloablative au conditionnement atténué**

Des procédures de conditionnement dit atténué, ont été développées pour réduire l'effet de la GVH ainsi que la mortalité, rendant ainsi la greffe accessible aux patients atteints de LLC dont l'âge médian au diagnostic est de 72 ans [59]. En effet, les plus grandes études sur l'allogreffe à conditionnement atténué montrent respectivement une survie sans événements (EFS) et l'ensemble des taux de survie globale (SG) de 35 à 45 % et de 50 à 60 % à 5ans de suivi. La survie à 5 ans est meilleure allant de 54 à 79 % chez les patients non lourdement traités avec une chimio-sensibilité aux régimes antérieurs et présentant une faible masse tumorale [247]. Le taux de mortalité reste non négligeable, près de 20 % [248, 250]. Des études de MRD indiquent que la négativité de celle-ci peut atteindre 50% des patients allogreffés suggérant ainsi que l'allogreffe est capable de guérir la maladie [247].

L'allogreffe est considérée comme un traitement de choix et est indiquée selon le consensus 2007 de l'EBMT chez les sujets jeunes avec une LLC à haut risque [249]

- Patients avec une LLC réfractaire : en cas d'absence de réponse ou en cas de rechute en moins de 12 mois suite à un régime à base d'analogues de purines.
- Réponse courte : en cas de rechute en moins de 24 mois suite à une réponse à un régime à base d'analogues de purines ou une autogreffe.
- Patients à haut risque cytogénétique : en cas de présence d'une del (17p) /mutation P53, si le patient est éligible.

2.4 Patients à haut risque : Allogreffe ou nouveaux agents ?

Actuellement l'algorithme du traitement des patients à haut risque est contesté depuis l'avènement des nouveaux agents très prometteurs, notamment les antagonistes de Bcl2. Les critères traditionnels qui définissent l'indication de l'allogreffe peuvent à l'avenir être modifiés dans le calendrier du traitement. Les experts recommandent le contrôle de la maladie par des nouveaux traitements (anti -Bcl 2). Une fois la réponse maximale est atteinte, il y a deux options pour les répondeurs :

- Soit effectuer une allogreffe en consolidation
- ou continuer l'anti-Bcl2 jusqu'à progression.

Le choix peut être orienté par les facteurs de risque liés à la transplantation, les caractéristiques de la maladie et du patient mais également le choix ou le désir du patient. Il n'y a pas d'études contrôlées qui permettent de suggérer la supériorité de l'un ou l'autre. Les patients non répondeurs à l'anti-Bcl2 peuvent être éligibles à l'allogreffe [247]

PARTIE PRATIQUE

I. Les objectifs de l'étude

1. L'objectif principal

Le critère principal est d'évaluer le RFC en termes de :

- taux de réponses : globale, complète et partielle .
- survie globale qui est calculée de la date de l'entrée dans l'étude à la date du décès quel que soit la cause du décès.
- survie sans progression (SSP) ou (PFS) qui est calculée de la date de l'entrée dans l'étude à la date de la première progression documentée de la maladie ou le décès quel que soit sa cause.

Nos résultats sont comparés aux données nationales et à celles de la littérature.

2. Les objectifs secondaires :

Les objectifs secondaires à évaluer sont :

- la toxicité du protocole RFC :
 - Le syndrome de lyse en particulier dans les formes tumorales, d'un syndrome de relargage
 - Estimer la toxicité rénale et hépatique avec un suivi de la clairance à la créatinine et dosage des transaminases avant chaque cure. Surveillance d'une réactivation virale
 - Évaluer la toxicité hématologique précoce (en inter-cures) et tardive entre 2 et 12 mois après la fin du traitement
 - Connaître les complications infectieuses.
- la survie sans événement (SSE) qui est évaluée de la date de l'entrée dans l'étude à la date de l'apparition d'un événement qui est défini comme la progression, l'échec, la rechute ou le décès quel que soit sa cause.

Nos résultats sont ensuite comparés aux données nationales et à celles de la littérature

II. Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique portant sur 65 patients atteints de LLC traités par l'association Rituximab, Fludarabine et cyclophosphamide (RFC) en première ligne. Les patients sont recrutés sur une période de 43 mois allant de juin 2013 à décembre 2016 aux services d'hématologie du centre anti- cancer de Blida, du centre hospitalo-universitaire de Tizi-ouzou et du centre Pierre et Marie Curie d'Alger.

En raison des difficultés d'inclusion des patients dans l'étude (la LLC présente une faible incidence en Algérie), les 15 patients du centre Pierre et Marie Curie d'Alger n'ont été inclus dans notre étude qu'à partir de janvier 2015.

L'évaluation des patients a été faite en décembre 2017 avec un recul maximum de 55 mois et un minimum de 12 mois par rapport à la date de l'inclusion dans l'étude.

1. Patients et critères d'inclusion

Tous les patients inclus sont diagnostiqués en consultation d'hématologie puis hospitalisés pour complément de bilan et de traitement. Une fiche technique détaillée est renseignée pour chaque patient (Annexe 1).

1.1 Critères d'inclusion

- Patients adultes atteints de LLC sans traitement antérieur et âgés de moins de 70 ans.
- Stade B évolutif et C selon la classification de Binet qui ont un critère de traitement de première ligne selon les recommandations NCIWG 2008 avec un score de Matutés ≥ 4 , ≥ 3 si les cellules lymphoïdes expriment les molécules CD5, CD23 et CD43, si l'expression du CD20 est faible, si la recherche de l'expression de cycline D1 est négative soit en immunohistochimie sur la PBO, soit sur une biopsie ganglionnaire ou en cytométrie en flux sur sang périphérique ou bien par l'absence de t(11;14)(q13 ; q32) en cytogénétique par FISH pour éliminer le lymphome du manteau.
- Stade B évolutif et C selon la classification de Binet sans la del 17p.
- L'indice de performance Status ou ECOG estimé entre 0 et 2.
- Les patients doivent avoir une clairance de la créatinine ≥ 70 ml/ mn, une bonne fonction hépatique (bilirubine totale < 10 mg / dl, SGPT $< 4 \times N$, SGOT $< 4 \times N$) sauf si elle est secondaire à une infiltration lymphocytaire tumorale et une bonne fonction cardiaque.

1.2 Critères d'exclusion

- Patients au stade A de Binet
- Patients atteints de LLC, stade B et C mais présentant une del 17p
- Sujets présentant une LLC traités antérieurement
- Sujets présentant une LLC avec cytopénie auto-immune (AHAI)
- L'indice de performance Status ou ECOG > 2
- Une clairance de la créatinine < 70 ml/mn
- Patients aux antécédents de cancer au cours des cinq dernières années
- Patients qui présentent une sérologie : HIV (+), hépatite B active ou hépatite C
- Insuffisance hépatique (bilirubine totale > 10 mg / dl, SGPT $> 4N$, SGOT $> 4 N$) et une insuffisance cardiaque sévère ou une maladie cardiaque sévère non contrôlée.

2. Méthodes

2.1. Les étapes diagnostics

2.1.1 L'examen clinique

Un **interrogatoire** minutieux est réalisé pour chaque patient afin de rechercher :

- des antécédents familiaux d'hémopathies malignes notamment les syndromes lymphoprolifératifs et particulièrement la LLC pour une éventuelle forme familiale
- de maladie dysimmunitaire ou de cancer associé
- des comorbidités, des infections récidivantes
- la profession à la recherche d'une exposition à un toxique
- la date de l'apparition de l'adénopathie ou du premier symptôme et les circonstances de découverte
- des hémogrammes antérieurs pour renseigner sur l'évolutivité de la maladie
- les signes généraux sur les six derniers mois pour détecter les formes actives de la maladie : Perte de poids involontaire $\geq 10\%$ dans les 6 derniers mois ; fatigue significative ; fièvre $> 38^\circ\text{C}$ pendant 2 semaines ou plus, sans autre signe d'infection, sueurs nocturnes pendant plus d'un mois sans preuve d'infection.

L'examen physique

L'examen clinique permet :

- d'apprécier l'état général du patient qui est codifié selon l'échelle ECOG (Annexe 2),
- de préciser la présence, le nombre et la taille des adénopathies superficielles, la mesure de la flèche hépatique et du débord splénique et l'existence d'une hypertrophie amygdalienne.

2.1.2 Le diagnostic est établi sur la base :

○ **D'un hémogramme**

- **Formule Numération Sanguine (FNS)**

Selon l'IWCLL (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia), le diagnostic de la LLC est établi par une numération formule sanguine en objectivant une lymphocytose $\geq 5\,000/\text{mm}^3$ persistante pendant plus de 3 mois.

- **L'examen du frottis sanguin** : L'analyse cytologique a été réalisée pour chaque patient sur l'examen du frottis sanguin coloré au May -Grünwald- Giemsa (MGG) puis observé au microscope optique. Les critères cytologiques et l'aspect morphologique des lymphocytes ont été retenus pour le diagnostic d'une LLC selon la classification FAB :

- 1- **Le petit lymphocyte mature** : Il est caractérisé par un diamètre de 7 à 8 microns, 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.

- 2- **Le grand lymphocyte mature** : Il est caractérisé par un diamètre de 12 à 15 microns (la taille est supérieure à deux érythroblastes), la chromatine est dense, le nucléole absent ou à peine visible et le rapport nucléo-cytoplasmique bas.
- 3- **Le prolymphocyte** : Les prolymphocytes sont des cellules dont la taille est supérieure à deux érythroblastes avec un noyau contenant une chromatine mature relativement bien condensée laissant apparaître un nucléole proéminent en position para centrale et un cytoplasme modérément basophile.
- 4- **Autres cellules** : Il existe aussi des cellules à noyaux clivés formant une large échancrure facilement discernable de la fine encoche des centrocytes de lymphomes folliculaires. Des cellules lympho-plasmocytaires et quelques cellules binucléées peuvent être observées.

Ainsi, on identifie la forme typique mais aussi deux formes variantes :

Une cytologie sanguine commune est définie par un nombre d'atypies <15% des lymphocytes et des prolymphocytes <10%. La présence de plus de 15% d'atypies définit un variant « atypique ». La présence de plus de 10% mais moins de 55% de prolymphocytes définit la variante LLC/LP

- **Dans la forme typique** : Un monomorphisme cellulaire est retrouvé avec prédominance de petits lymphocytes matures (Lymphocyte type 1). Des cellules lymphoïdes de plus grande taille, des cellules clivées (atypies cellulaires < 15 %) ou des pro-lymphocytes (< 10 %) peuvent être observées.
- **Un variant atypique : La forme mixte (mixed-type CLL)** : Des atypies cellulaires (> 15%) peuvent être observées et se caractérisent par la présence de petits et de grands lymphocytes et de pro- lymphocytes dont le pourcentage reste inférieur à 10 %. La principale anomalie morphologique rencontrée est la présence d'un noyau grossièrement clivé. Des cellules lympho-plasmocytaires, 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 pro-lymphocytes plus de 10% mais moins de 55% de l'ensemble des cellules lymphoïdes.
- **Les ombres de Gümprécht** sont appréciées en comptabilisant le nombre de ces cellules rencontrées lors du décompte de 100 cellules lymphoïdes.

○ **D'une Cytométrie en flux**

L'étude des marqueurs de la membrane 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, l'expression du CD5, CD23, très faible expression du CD79b et l'absence d'expression du FMC7). En revanche, pour chaque patient, une fiche de renseignements est remplie ou un résumé de dossier est établi à la consultation comportant le nom, le prénom, l'âge, les antécédents, le début de la symptomatologie, le résumé de l'examen clinique, l'hémogramme complet avec étude cytologique du frottis sanguin et le diagnostic évoqué. Un prélèvement de 5 cc de sang total est réalisé sur tube EDTA puis acheminé rapidement aux

différents laboratoires participant à l'étude (CAC Blida, CPMC et CHU de Tizi-ouzou) pour une analyse en cytométrie .

Le diagnostic de la LLC est retenu, si le score est ≥ 4 . Les patients, avec un score égal à 3 et les cellules lymphoïdes exprimant les molécules CD5, CD23 et CD43 avec une expression faible du CD20 ont bénéficié d'autres examens complémentaires à la recherche de l'expression de la cycline D1 soit par immunohistochimie sur ponction biopsie osseuse ou par cytogénétique (FISH) à la recherche de la t (11, 14) pour éliminer le lymphome du manteau .

○ **Autres bilans**

Lorsque le diagnostic et le stade de la LLC sont réalisés, un bilan radiologique et biologique a été pratiqué chez tous les patients afin d'apprécier la masse tumorale profonde, le retentissement de la maladie en analysant les différents facteurs pronostiques disponibles, un bilan des complications ainsi qu'un bilan pré-thérapeutique :

- **Un bilan radiologique** comportant :
 - un télé-thorax et/ ou scanner thoracique (facultatif).
 - une échographie abdomino-pelvienne et/ ou un scanner abdomino-pelvien (facultatif).
- **Des examens biologiques** avec :
 - **Un bilan d'évolutivité de la maladie**
 - Des taux sériques de LDH
 - Une vitesse de sédimentation
 - Une CRP.
 - **Un bilan pronostic**
 - Classification de Binet
 - Un dosage de la β_2 microglobuline
 - Le niveau d'expression du CD 38 en cytométrie en flux
 - Une biopsie médullaire est réalisée au diagnostic avec apposition cellulaire sur lames. Le prélèvement est adressé au laboratoire d'analyse pour une étude anatomopathologique à la recherche du type d'infiltration. Elle est également pratiquée 2 à 3 mois après la fin du dernier cycle du RFC dans le cadre d'évaluation de la réponse thérapeutique selon les critères du NCI.
 - **L'examen cytogénétique par FISH** : est réalisé chez tous les patients au laboratoire de cytogénétique du CAC de Blida par le Pr TAOUSSI Souad à la recherche de la del (17 p) et del (11) (q22). La recherche des autres anomalies récurrentes notamment la del (13) (q14), trisomie 12 et del (6) (q21) (facultatifs)

Un bilan des complications

- Un bilan d'hémolyse : un test de coombs direct, un taux de bilirubine totale et indirecte et un taux de réticulocytes en cas d'anémie.
- Une électrophorèse des protéines sériques.

Un bilan pré-thérapeutique

- Un bilan biochimique : glycémie, urée, créatinémie, acide urique, calcémie, phosphorémie, ionogramme sanguin,
- Un bilan hépatique (un taux de bilirubine et des transaminases : ASAT, ALAT)
- Calcul de la clairance à la créatinine selon la méthode de Cockcroft.
- Des sérologies virales HIV – Hépatite B – Hépatite C.
- Une échocardiographie avec mesure de la fraction d'éjection.
- Un examen pré-thérapeutique est obligatoire à la recherche de la del (17) par l'analyse cytogénétique par FISH. Les patients porteurs de la del (17p) seront exclus de l'étude (protocole RFC) car ils sont réfractaires à la fludarabine comme cela a été démontré par plusieurs études. La del(17p) est associée à une mauvaise réponse aux régimes de première ligne à base de fludarabine, à une courte survie sans progression et de survie globale.
- Les patients en âge de procréer auront une contraception efficace.

2.1.3 Traitement

- **Protocole thérapeutique**

Le traitement est réalisé en milieu hospitalier sous une surveillance stricte avec des moyens de réanimation immédiate notamment pour la perfusion du Rituximab sous contrôle d'un hématologue. 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 peros en fonction de leur disponibilité et les conditions du malade (l'éloignement). La forme d'administration IV ou peros n'influence pas sur les résultats thérapeutiques ni sur les effets toxiques. Une étude de bioéquivalence entre la forme I.V. et la forme orale menée par Rossi et al [236] a démontré que la formulation orale a une efficacité similaire à la forme I.V et le profil de tolérance orale a été également comparable à celui de la forme I.V.

Le RFC est administré aux doses recommandées par l'essai de phase III CLL8 :

Forme Injectable :

1^{ère} cure

- Rituximab : 375 mg/m² en perfusion de 04 h à J1
- Fludarabine : 25 mg/m² en perfusion de 30 mn à J2 J3 J4
- Cyclophosphamide : 250 mg/m² en perfusion de 60 mn J2, J3 et J4

Cure N°2 à 6

- Rituximab : 500 mg/m² en perfusion de 03 heures J1
- Fludarabine : 25 mg/m² en perfusion de 30mn J1-J2-J3
- Cyclophosphamide : 250 mg/m² en perfusion de 60 mn J1 J2 J3

Forme Per os :

1^{ère} cure :

- Rituximab : 375 mg/m² en perfusion de 04 h J1
- Fludarabine: 40 mg/m² J2 J3 J4
- Cyclophosphamide : 250 mg/m² J2 J3 J4

Cure n°2 à N°6

- Rituximab 500 mg/m² J1
- Fludarabine: 40 mg/m² J1 J2 J3
- Cyclophosphamide : 250 mg/m² J1 J2 J3

Nombre de cures préconisées : 06

Rythme d'administration : une cure tous les 28 jours

Ordre d'administration :

1-Rituximab

2-fludarabine

3-cyclophosphamide.

Un traitement d'entretien par Rituximab n'est pas préconisé.

• Présentation et mode d'administration

. Présentation

Rituximab (Mabthera) : Anticorps humanisé, anti CD20

- 2 dosages sont disponibles :
100 mg / 10 ml
500 mg / ml.
- À conserver au frigo.
- Une fois dilué, se conserve 24 h entre 2 et 8 ° et 12 h à température ambiante.

Fludarabine :

- **Fludarabine comprimés :** Comprimés pelliculés non sécables, rose saumon, dosés à 10 mg
Boîtes de 20 ou 15 comprimés

- **Fludarabine injectable** : Flacon de 50 mg en poudre lyophilisée
- Reconstituer le flacon avec 2 ml d'eau PPI (pour préparation injectable), on obtient ainsi une concentration de 25 mg /ml
- Diluer cette solution dans un flacon de 50 ml de SSI.
La solution de reconstitution doit être utilisée dans les 8 heures.
- **Endoxan** : comprimés enrobés dosés à 50 mg. Boite de 50 comprimés.
- Injectable : -Flacons de 100, 500, ou 1000 mg respectivement 5 ml, 25 ml ou 50 ml
- La solution obtenue est de 20mg /ml et doit être claire et incolore, se conserve 9 jours à 4 ° et 21 jours si la concentration entre 0,1 et 10 mg /ml. La perfusion sera d'une 1 heure de temps si la dose < 1g (250ml) et 2 heures si dose >1 g (500 mg).

• Administration et prémédication

- Une réhydratation est assurée pour chaque patient avant de procéder à l'administration de la chimiothérapie à raison de 03l /24h dont 2l de SGI et 1l de SBI pour la première cure puis 1 litre d'eau minérale gazeuse par jour pendant 04 jours pour les cures suivantes.
- Un antiémétique : zophren iv ou peros est donné avant l'administration des antimétopiques.
- La prévention aux infections est systématique pendant toute la durée des cures et 06 mois après la fin de la chimiothérapie : Bactrim : 800 mg 2cp/j 2 fois /semaine (prophylaxie anti-pneumocystis carini), Zovirax cp 200 mg : 02 cp/j (prophylaxie herpétique, zostérienne...).
- Un hypo-uricémiant afin de prévenir un syndrome de lyse tumorale : Allopurinol (Zyloric) cp 100 mg et 300 mg : 300 à 600 mg.
- Tout traitement antihypertenseur est arrêté 12 heures avant la perfusion du Rituximab en raison d'une éventuelle hypotension pendant la perfusion.

Prémédication avant Mabthéra:

Étant donné la possibilité d'apparition d'effets secondaires dès le début de l'administration du Rituximab, il est recommandé de faire une prémédication 1 heure avant la perfusion par un antihistaminique (01 cp de polaramine ou 1 amp de phénégan en IM), 1g de Perfalgan en perfusion ou 02 cp de paracétamol à 500 mg, 100 mg d'Hydrocortisone ou 40 mg de Solumédrol dans 50 ml de SSI à faire passer en 15 mn, 30 mn avant l'administration du Rituximab. Le Rituximab est dilué dans une poche de Nacl à 0,9 % de 500 ml afin d'obtenir une concentration comprise entre 1 et 4 mg / ml puis il est injecté en deux phases : une dose test de 50 mg sur une heure de temps puis le reste de la dose est injectée en augmentant le débit progressivement sur une durée de 04 heures pour éviter les réactions d'hypersensibilité liées au produit et afin d'éviter la réaction de relargage des cytokines secondaire à une hyperleucocytose importante. La vitesse de la première perfusion est de 50mg / h pendant 30mn puis augmentation de 50 mg /h toutes les 30 mn jusqu'à un maximum de 400mg / h. Les perfusions suivantes peuvent être administrées à une vitesse initiale de 100mg / h et peuvent être augmentées de 100 mg / h toutes les 30 mn jusqu'à une vitesse de 400mg /h. La fludarabine et l'endoxan sont administrés après la fin de la perfusion du Rituximab. La fludarabine comprimé peut être prise à jeun ou au cours d'un repas (ne jamais écraser ni couper les comprimés de fludarabine et de l'endoxan).

2.1.4 Modalités de surveillance du traitement

Une surveillance clinique rigoureuse est impérative surtout pour la première cure à l'administration du Rituximab : FC-FR-TA-T° toutes les 15 mn, la première heure puis chaque heure jusqu'à la fin de la perfusion. Des médicaments (adrénaline, antihistaminique et corticoïdes) doivent être à proximité pour un usage immédiat en cas de réaction allergique liée à la perfusion du Rituximab. En cas de réactions modérées, la vitesse de la perfusion est réduite, celle-ci peut être ré-augmentée si disparition ou amélioration des symptômes. En cas de réactions graves (frissons, oppression thoracique, dyspnée...), la perfusion est arrêtée et un traitement symptomatique est instauré rapidement. Si disparition complète de tous les signes, la perfusion sera reprise mais 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 seront réalisés afin de vérifier le taux de PN > 1500/mm³ ainsi que l'absence de signes d'hémolyse, d'infection, le cas échéant la cure sera retardée.

Surveillance des toxicités du RFC par :

- Un examen clinique à la recherche de complications infectieuses ou effets secondaires des traitements
- Un hémogramme, un bilan rénal avec estimation de la clairance de la créatinine, un bilan hépatique, un taux de LDH et un test de coombs seront réalisés avant chaque cure.
- La recherche d'un syndrome de lyse tumorale par un bilan métabolique quotidien : bilan rénal, acide urique, ionogramme sanguin, calcémie, phosphorémie.
- La surveillance de la toxicité hématologique : neutropénie, lymphopénie, anémie et thrombopénie ainsi que la durée d'aplasie.
- Un hémogramme est réalisé à J7 et J14 post cure pour la première cure puis un contrôle clinique et biologique au dixième (j10) de chaque cycle. Les toxicités sont classées en grades 0 à 4 selon la cotation OMS 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 / mm³), la surveillance est rigoureuse.
- En cas de neutropénie grade 4 (PN < 500 /mm³) : 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 drogues de Fludarabine et Cyclophosphamide sera effectuée par pallier. La dose du Rituximab n'est jamais réduite.

Pallier 1 : réduction de 25% des doses de la Fludarabine et du cyclophosphamide.

- 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 pallier 2 qui consiste à réduire de 50% les doses de chimiothérapie (fludarabine et cyclophosphamide).
- Si la cytopénie grade 4 persiste malgré la réduction de dose, le traitement est arrêté.

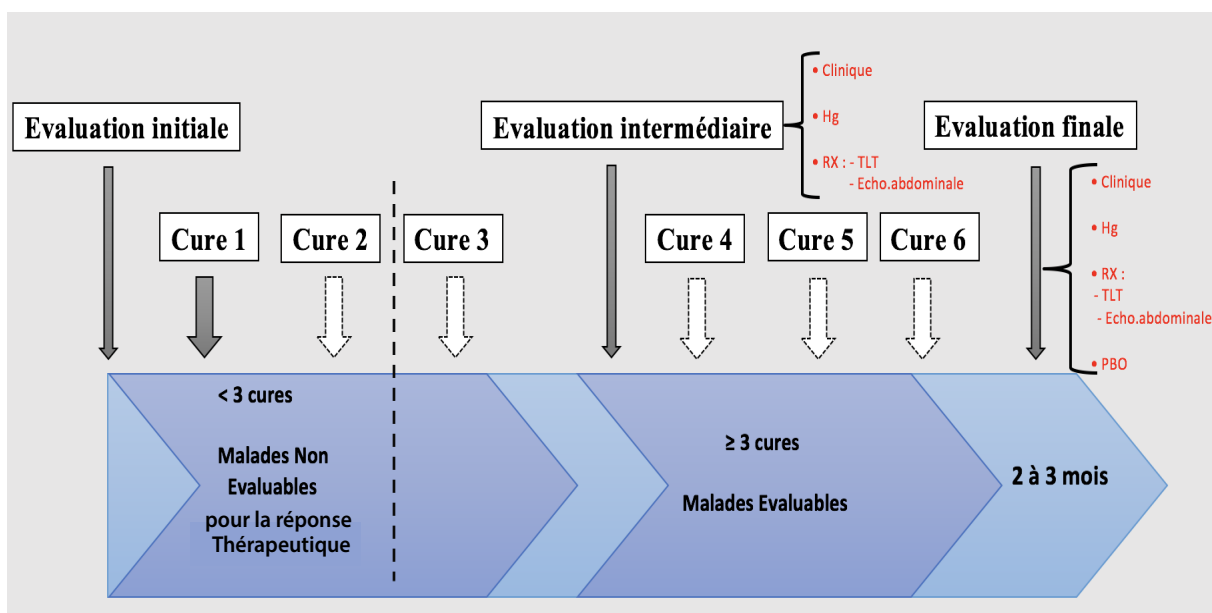


Figure 9 : Schéma d'évaluation des patients au cours du traitement par RFC

Les paramètres à évaluer : les critères du NCI (National Cancer Institut) révisés en 2008.

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/mm³ et 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) : est définie par la persistance des cytopénies : anémie, thrombopénie et surtout la leuco- neutropénie liée à la toxicité du traitement chez les patients remplissant les critères de la rémission complète.

La réponse partielle nodulaire (RPn) : Ce sont les mêmes critères que la RC sauf qu'il persiste des nodules de la LLC séquellaire 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 > 1500mm³ 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 : Les critères de progression regroupent une augmentation supérieure ou égale à 50 % du syndrome tumoral initial (adénopathie, hépatomégalie, splénomégalie), du taux de lymphocytes et une décroissance d'au moins 50% par rapport au taux initial des plaquettes et de l'hémoglobine.

- 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 et 70 ml/min, diminuer 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.

Critères d'arrêt du protocole RFC :

Le RFC est arrêté devant :

- une cytopénie profonde (neutropénie) 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 traitement.

Les patients atteints de LLC hors del 17 p, stades B évolutifs et C selon la classification de Binet ayant reçu 3 à 06 cycles de RFC sont évalués. Une évaluation intermédiaire de la réponse a été effectuée après 3 cures de traitement comportant un examen physique, un bilan biologique (hémogramme) et radiologique de contrôle (TLT-échographie abdominale). Si la réponse est objective (RP ou RC) avec bonne tolérance clinique et biologique (neutropénie), le traitement est poursuivi comme prévu dans le protocole. Les patients non-répondeurs avec une maladie stable ou évolutive n'ont pas poursuivi leur traitement et ont reçu un traitement de rattrapage selon la discrétion de chaque médecin traitant (figure 10). L'évaluation de la réponse après l'achèvement du traitement est évaluée après 3 à 6 cures selon les critères du NCI (National Cancer Institute) révisés en 2008 sur la base également d'un examen clinique des aires ganglionnaires avec mesure du diamètre des adénopathies résiduelles, la recherche d'une splénomégalie persistante, d'un bilan biologique: un hémogramme, d'un examen radiologique comprenant la radiographie pulmonaire, l'échographie abdominale et/ ou tomographie et une biopsie ostéo-médullaire est réalisée 2 à 3 mois après la fin du dernier cycle du traitement avec étude immunohistochimie.

L'échec : Il 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 : Elle se définit par un échec d'obtenir une réponse complète ou partielle, mais sans critère de la maladie progressive.

2.1.5 Surveillance post -thérapeutique

La surveillance post -thérapeutique a permis d'évaluer les rechutes (la durée de la réponse, la SSP) et les effets secondaires du traitement, principalement les toxicités hématologiques tardives et leurs conséquences (infections) ainsi que les néoplasies. Cette surveillance était basée sur un examen clinique en particulier, les aires ganglionnaires, la recherche de signes généraux et un bilan biologique comportant un hémogramme, un taux de LDH, une β_2 microglobuline, un bilan rénal et une électrophorèse des protéines tous les 03 mois durant les trois premières années après la fin du traitement puis tous les 06 mois jusqu'à la cinquième année puis tous les ans. Un télé thorax, une échographie abdominale et cardiaque seront réalisés tous les 6 mois. En revanche, les patients en RPn ou RP étaient surveillés tous les deux mois afin de guetter les signes de la progression. Les patients en échec étaient mis sous protocole de rattrapage selon la discrétion de chaque médecin traitant.

3. Méthodologies ou Analyses statistiques

Toutes les données recueillies ont été saisies, contrôlées et analysées sur le logiciel SPSS-IBM version 21 et Epi Info version 6.04 par le Pr Tibiche (service d'épidémiologie).

Pour l'analyse descriptive des variables continues, un calcul a été effectué pour les moyennes et leurs écarts-types, les médianes et leurs limites ainsi que pour les variables catégorielles ou qualitatives, les pourcentages et leurs intervalles de confiance à 95 %.

La comparaison des variables qualitatives a été réalisée par le test de χ^2 de Pearson, le χ^2 corrigé de Yates et le test de Fischer selon les valeurs des effectifs calculés (en présence de faibles effectifs).

Le calcul des médianes de survie et la réalisation des courbes de survie ont été effectués par la méthode de Kaplan- Meier. La comparaison des courbes de survie était réalisée par le test de log-rank.

La corrélation entre deux variables continues a été estimée par le test r de corrélation et la comparaison de ces variables a été estimée par le test t.

L'analyse des facteurs pronostiques influençant la réponse au traitement, l'association a été estimée par l'analyse univariée puis multivariée par la méthode de la régression logistique binaire descendante. Les Odds ratios (OR) bruts et ajustés ont été calculés ainsi que leurs intervalles de confiance à 95 %.

L'analyse de l'influence des facteurs pronostiques sur la survie a été effectuée selon la méthode de Cox proportionnel Hazard en analyse univariée et multivariée. Le Hazard Ratio (HR) a été calculé ainsi que les intervalles de confiance à 95%.

Le degré de signification pour conclure à une différence significative ou à une association entre les variables a été fixé à 0.05 pour l'ensemble des tests réalisés entre les groupes.

RÉSULTATS

III. Résultats

1. Screening de la cohorte

Entre juin 2013 à décembre 2016, 75 patients en intention du traitement pour le protocole RFC. Dix patients (13,33 %) ont été exclus de l'étude en raison :

- d'une présence de la del (17p) chez 5 patients (6,66 %)
- d'une anémie hémolytique au diagnostic chez 1 patient (1,53%)
- d'une hépatite B au diagnostic chez 1 patient (1,53%)
- d'une clairance de la créatinine à 42,31ml/mn chez un patient (1,53%)
- d'une cardiomyopathie avec FE à 44% chez un patient (1,53%)
- et une patiente a été traitée en 2011 par chimiothérapie et radiothérapie pour une néoplasie mammaire (1,53%).

Au total 65 patients ont été inclus dans cette étude.

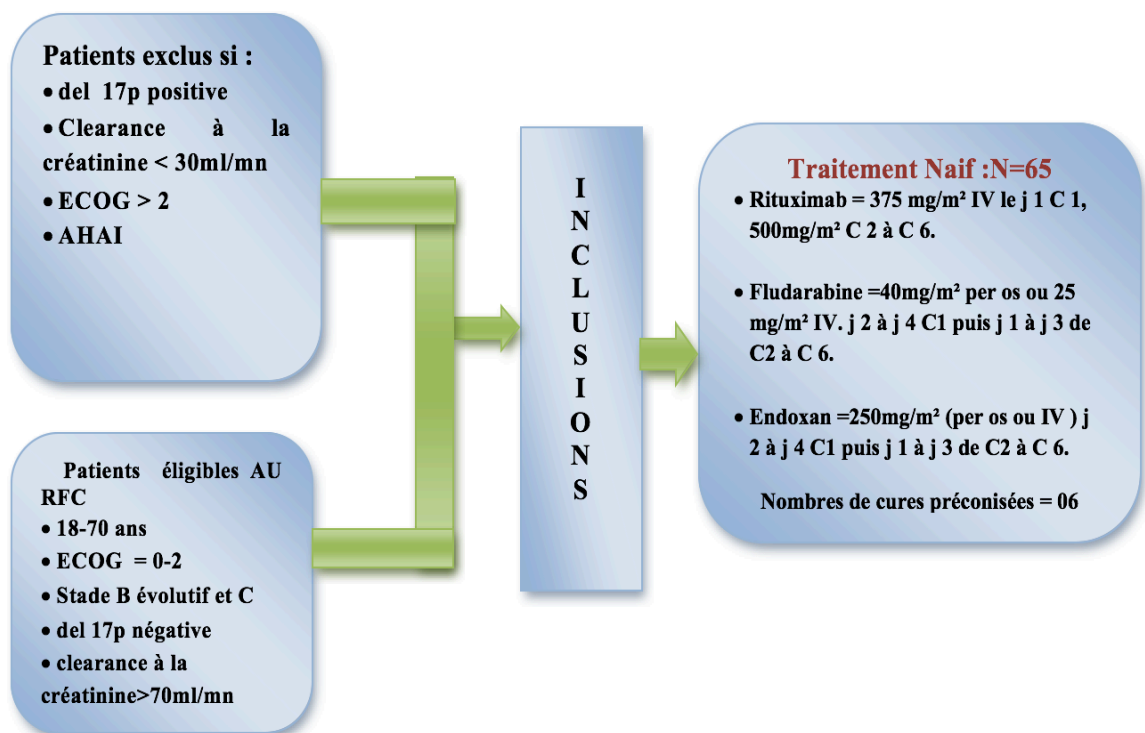


Figure 10 : Patients éligibles au RFC

2. Patients

De juin 2013 à décembre 2016, 65 patients atteints d'une LLC stade B évolutif et C traités par le protocole RFC sont inclus. Ces patients ont été pris en charge dans les services d'hématologie du CHU Tizi-Ouzou, du CAC de Blida et du CPMC d'Alger.

2.1 Répartition selon la structure d'hospitalisation (Tableau 6)

- 32 patients soit 49% sont traités au CAC de Blida,
- 18 (28%) au CPMC d'Alger,
- 15 (23%) au CHU de Tizi-Ouzou.

Tableau 6 : Répartition des patients éligibles au protocole RFC selon les critères d'inclusions par année et selon la structure d'hospitalisation.

Services	Année	Nombre	Pourcentage
CAC Blida	2013 à 2016	32	49
CPMC Alger	2015 à 2016	18	28
CHU de Tizi-ouzou	2013 à 2016	15	23
Total	2013 à 2016	65	100%

2.2 Répartition des patients selon le sexe

Sur l'ensemble de la cohorte, on comptait une majorité d'hommes 54 (83%) avec un sex-ratio Homme / Femme à 4,90. 11 femmes

2.3 Répartition selon les tranches d'âge

L'âge moyen au diagnostic est de 57 ans \pm 7,77, l'âge médian est de 58 ans avec des extrêmes de 35 et 69 ans. L'âge moyen est identique selon le sexe, il est de 57 ans \pm 7,36 chez les hommes et de 57 ans \pm 9,68 chez les femmes ($p=0,938$). La répartition des patients selon l'âge retrouve deux pics de fréquence, l'un dans la tranche d'âge 50 - 59 ans (23 cas) soit 36,36 % et l'autre de 60 à 69 ans (29 cas) soit 44 % (tableau 7).

Tableau 7 : Répartition selon les tranches d'âge

Tranche d'âge	Total	Pourcentage
30-39	2	3,07
40-49	11	16,92
50-59	23	35,40
60-69	29	44,61
Total	65	100

- 36 patients (55 %) sont âgés de moins de 60 ans et 29 (45%) de plus de plus de 60 ans .
- Seulement 12 pts (18%) sont âgés de plus de 65 ans.

2.4 Antécédents Familiaux et personnels

Aucun patient n'avait présenté des antécédents personnels d'hémopathies ni de tumeurs solides associées. 15 cas soit 23,07 % de cancers familiaux de premier degré ont été rapportés dont 4 cas (6,1 %) d'hémopathies familiales et 11 cas (16,9 %) de tumeurs solides dont le plus fréquent était le cancer du sein. Parmi les hémopathies familiales, 2 cas présentaient une histoire familiale d'un syndrome lymphoprolifératif (première famille : une patiente atteinte d'une LLC et un frère d'un LNH du manteau et la deuxième famille : un patient atteint de la LLC et un frère d'un syndrome lymphoprolifératif indolent).

La profession d'agriculteur a été la plus fréquemment retrouvée avec 7 cas (11%).

- Sans profession : 16 patients (24,6%) dont 9 femmes au foyer (13,8%)
- Non précisés : 9 patients (13,8 %)

2.5 Les comorbidités

38 patients (58 %) n'avaient aucune maladie associée (Tableau 8). Les comorbidités les plus fréquemment retrouvées sont : 9 cas de diabète (14%), 6 cas d'hypertension artérielle (9 %), 4 cas de dysthyroïdies (6 %), 3 cas d'allergies (5%), 1 cas d'épilepsie (2%), 2 cas d'ulcère gastrique (3%) et une cardiopathie (IM modérée (2%), 1 cas d'asthme. Ils avaient un score CIRS entre 0 et 5 avec une médiane à 2. Seuls 5 patients (7,7 %) avaient un score CIRS ≥ 4 mais < 6 .

60 (92%) patients avaient un score CIRS ≤ 3 . (Annexe 3).

Tableau 8 : Répartition du score CIRS

Score CIRS	Nombre	Pourcentage
0	38	58
1	4	6
2	16	25
3	2	3
4	3	5
5	2	3
Total	65	100

3. Caractéristiques cliniques des patients au diagnostic

3.1 Délai diagnostic

Le délai moyen au diagnostic de la cohorte est de 6 mois. Le délai médian est de 3 mois avec un minimum de 0 mois (découverte fortuite) et un maximum de 48 mois. En revanche, deux patients présentaient un délai diagnostique long de 36 et 48 mois (retard diagnostique, probable stade A ou B non évolutif)

3.2 Circonstances de découverte

La maladie était symptomatique chez 51 patients (78%). Le syndrome tumoral a été le premier motif de consultation retrouvé dans 34 cas (52 %) (26 cas d'adénopathies périphériques, 5 cas de splénomégalies, 2 cas de masses abdominales palpables, 1 cas d'hypertrophie amygdalienne). Les adénopathies périphériques étaient la circonstance de découverte la plus fréquente révélant la maladie dans 26 cas (40%).

La maladie était découverte fortuitement dans 14 cas (22 %) suite à une formule numération sanguine systématique dans le cadre du suivi de leurs pathologies associées (13 cas) et 1 cas dans le cadre de la visite médicale (médecine de travail) révélant une hyperlymphocytose sanguine supérieure à 5 G/l.

Les circonstances de découverte symptomatiques sont variables :

- **Adénopathies superficielles** : 26 patients (40%) dont 17/26 cas (65,38%) de localisation cervicale.
- **Infections** : 10 patients (15,38 %) (5 cas d'infections pulmonaires, 2 cas d'angines, 1 cas d'infection urinaire, 1 cas de syndrome grippal et 1 cas d'abcès dentaire.)
- **Signes généraux** : 7 patients (11%) (Asthénie = 5 cas, amaigrissement = 2 patients).
- **Pesanteur de l'hypochondre gauche** : 5 cas (7,7%)
- **Masse abdominale** : 2 cas (3%)
- **Hypertrophie amygdalienne** : 1 cas (1,5%).

3.3 Répartition des patients selon L'ECOG

45 patients sur 65 (69 %) avaient un bon état général avec un score ECOG 0-1 et seulement 20 patients (31%) avaient un score égal à 2. Le score ECOG 2 était plus fréquent au stade C de Binet 16 cas soit 80 % versus 4 cas soit 20% au stade B avec une différence significative ($p= 0.01$).

3.4 Répartition des patients selon les signes généraux

23 patients sur 65 (35 %) ont présenté des signes généraux et 42(65%) n'avaient aucun symptôme. Parmi ces 23 patients avec des signes généraux, 16 cas /23 soit 69,56% étaient au stade C de Binet et 7 patients (30, 43%) au stade B avec une différence significative ($p= 0.035$).

3.5 Présence d'infections au diagnostic

Une infection au diagnostic a été retrouvée dans 15 cas / 65 pts soit 23 % à prédominance bactérienne dans 12 cas / 15 (80%). L'infection virale a été observée dans 3 cas / 15 (20 %). Les infections bactériennes étaient fréquemment de localisation sino-pulmonaires avec 7 cas/12 (58,33%) de siège pulmonaire et 3 cas / 12 (25%) de localisation ORL. On note 1 cas (8,33%) d'infection urinaire et l'autre cas d'infection digestive (8,33%). On note 1 cas (8,33%) d'infection urinaire et l'autre cas d'infection digestive (8,33%).

Les infections au diagnostic étaient prépondérantes au stade C de Binet, 10 cas/15 (66,67%) versus 5 cas (33,33%) au stade B ($p = 0.067$).

Corrélations entre l'infection au diagnostic, le taux de gammaglobuline et le taux de PNN

9 patients parmi les 15 cas d'infections (60%) avaient un taux de gammaglobuline normal et seulement 2 patients (13,33 %) présentaient une hypogammaglobulinémie.

Une neutropénie sévère était quasi constante.

3.6. Présentations cliniques selon le volume tumoral

- Formes selon le volume tumoral (Bulky) périphérique.

- La forme bulky définie par des adénopathies supérieures à 5 cm, est retrouvée dans 20 cas (31 %).
- La forme bulky définie par des adénopathies ≥ 10 cm (10-18 cm), est retrouvée dans 8 cas (12 %).

- Formes selon le volume tumoral (Bulky) profond.

▪ Adénopathies abdominales Bulky

- La forme tumorale profonde abdominale ≥ 5 cm est retrouvée dans 16 cas (25 %)
- La forme tumorale profonde abdominale ≥ 10 cm est retrouvée dans 14 cas (22%)
- Les formes bulky avec signes de compression ont été observées dans 4 cas (6 %) avec un cas d'hydronéphrose, un cas avec un épanchement pleural, un cas d'ascite associée à un épanchement pleural et un cas d'ascite associée à un œdème des organes génitaux externes.

▪ Splénomégalie Bulky

- Une splénomégalie de débord costal ≥ 6 cm a été retrouvée dans 34 cas (52%), associée à des adénopathies ≥ 10 cm dans 4 cas
- Une splénomégalie de débord costal ≥ 10 cm a été retrouvée dans 20 cas (31 %) (10 à 30 cm) associée à des adénopathies bulky ≥ 10 cm dans 2 cas

4. Caractéristiques biologiques des patients au diagnostic et critères diagnostiques

- 5 (7,7%) / 65 patients ont eu une biopsie (4 ganglionnaires et une amygdalienne), diagnostics complétés ultérieurement par un hémogramme et un immunophénotypage.
- 5 (7,7%) / 65 patients avec forme bulky ont eu une biopsie ganglionnaire au niveau du site le plus volumineux afin d'éliminer une éventuelle transformation en syndrome de Richter. Les ganglions présentaient une infiltration diffuse de petits lymphocytes CD5+, CD23+, CD20+. L'index mitotique (Mib 1 variait de 30 à 50 %)

4.1 L'hémogramme

Un hémogramme a été réalisé chez chaque patient ce qui a permis d'évoquer le diagnostic de la LLC en montrant une hyperlymphocytose sanguine d'importance variable.

- Formule Numération sanguine

La FNS a objectivé une hyperleucocytose chez tous les patients avec une moyenne de 181 305 éléments /mm³ avec un minimum de 11 400 et un maximum de 991 000 éléments /mm³ et une médiane de 124 000/mm³. 51 patients sur 65 (78 %) avaient une hyperleucocytose importante $\geq 50\ 000$ /mm³ (Tableau 9). La lymphocytose moyenne était de 134 065 éléments /mm³ (10 950 – 597 342).

Tableau 9 : Variation de l'hyperleucocytose

GB N = 65	Nombre	Pourcentage
< 50 000 /mm ³	14	21,5
50 000 – 149 000/mm ³	47	72,3
$\geq 150\ 000$ /mm ³	4	6,2
Total	65	100

- Le taux d'hémoglobine était normal chez 21 patients (32%), inférieure à 10 g/dl chez 22 patients soit 34%. Le taux moyen était de 11,10 g/dl (4,5 – 15,5 g/dl).
- Le taux de plaquette était normal chez 27 patients soit 42 %. Le taux moyen est de 146 338 éléments /mm³ (20 000 - 467 000). Une thrombopénie inférieure à 100 000 éléments /mm³ était observée chez 27 patients (41,53%)
- En cas d'anémie (Hb < 13 g/l chez l'homme ; < 12 g/l chez la femme). Le taux de réticulocytes moyen est de 50 855 (minimum de 54 000 et maximum de 105 000).

- Cytologie : Étude morphologique des lymphocytes au frottis sanguins

- L'étude morphologique des lymphocytes sur frottis sanguin

L'analyse cytologique des lymphocytes sur frottis sanguins observés au microscope optique retrouve 52 cas / 65 (80 %) de LLC typique, 11 cas / 65 (16,9 %) de LLC mixte et 2 cas /65 (3,1%) LLC/LPL selon la classification FAB. La forme variante (mixte et LLC/LP) est retrouvée dans 13 cas /65 soit 20%.

- Les ombres de Gümprecht :

Le pourcentage moyen d'ombres de Gümprecht était de 23,18 % avec un minimum de 1% et un maximum de 64%. Le pourcentage médian des ombres Gümprecht était plus faible chez les patients avec un CD38 + [15% : (1- 43%)] que chez les patients avec un CD38 – [32% (2-64 %)]. La différence est significative ($p < 0,0001$). En revanche, il y a une corrélation négative ($r = - 0.24$) entre le pourcentage d'ombres de Gümprecht et l'expression du CD 38. Cette corrélation est significative ($p = 0.013$) (figure 11)

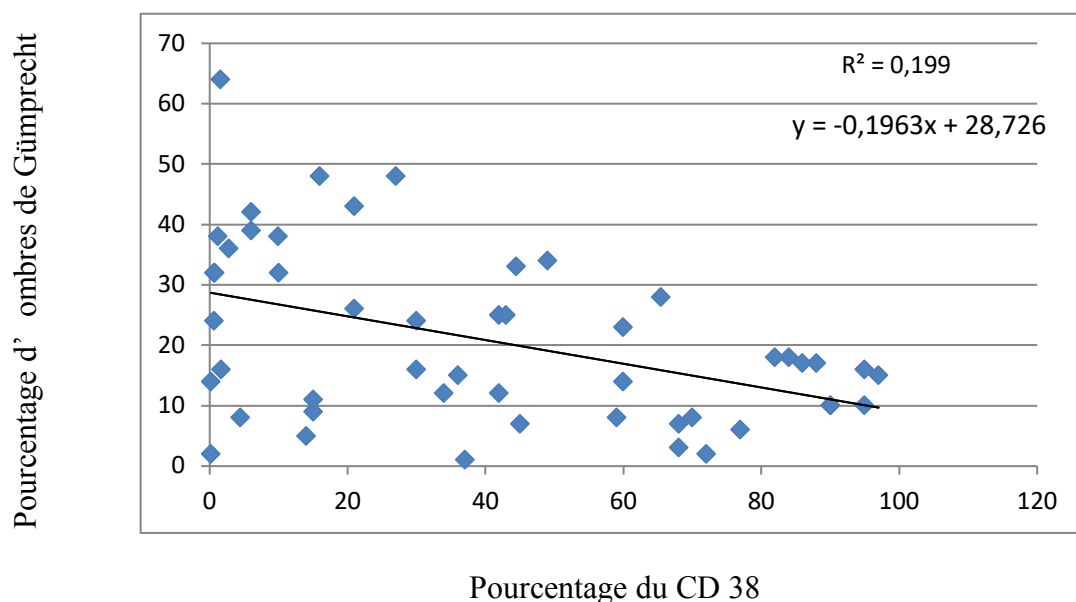


Figure 11 : corrélation entre le nombre d'ombres de Gümprecht et le CD 38 selon un Cut-off $\leq 30\%$

4.2 L'immunophénotypage

- Les Critères de Matutés

Le score de Matutés (Tableau 10)

= 5 dans 43 cas soit 66 %

= 4 dans 19 cas soit 29 %,

= 3 dans 3 cas 5 %

Le score ≥ 4 dans 62 cas soit 95,36%

Les trois patients avec un score de Matutés à 3 présentait des caractéristiques phénotypiques suivantes : CD5+, CD23 +, CD20 faible, CD43 +. Deux patients n'avaient pas de t(11, 14) en analyse cytogénétique par la FISH. La cycline D1 recherchée sur une ponction biopsique osseuse et sur une biopsie ganglionnaire était négative chez le troisième patient.

Tableau 10 : Les critères de Matutés

5/5	4 /5	3/5
43 (66 %)	19 (29 %)	3 (5 %)

Correspondance entre le type cytologique et le score de Matutés

- Le score 3 correspond seulement à une LLC atypique (mixte) dans 3 cas
- Le score 4 correspond à 14 cas de LLC typiques et 5 cas de LLC mixtes
- Le score 5 correspond à 38 cas de LLC typiques, 3 cas LLC mixtes et 2 cas LLC /LP

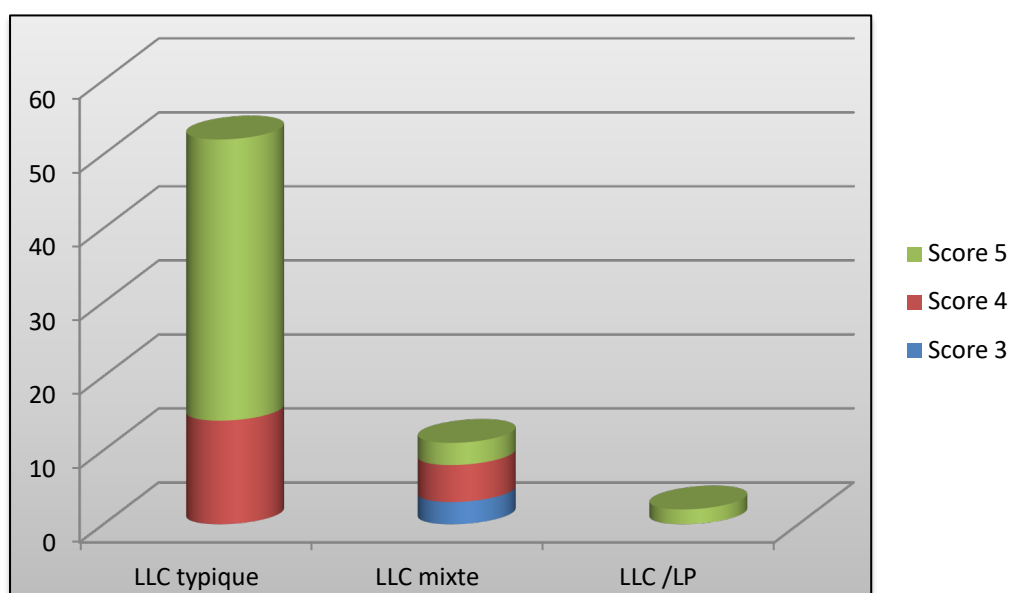


Figure 12 : Correspondance entre le score de Matutés et le type cytologique

- Répartition selon l'expression de la chaîne légère (Kappa et Lambda)

Les chaînes légères de la population lymphocytaire B ont été détectées chez 38 patients (58,46 %) et indétectables au diagnostic chez 27 patients (41,53%). La chaîne Kappa était plus exprimée (IgS k+ = 22 cas soit 58 %) que la chaîne lambda (SIgλ+ = 16 cas soit 42%) .

- L'expression du CD 38

Le marqueur de prolifération CD 38 a été réalisé chez 65 patients (100 %). Le seuil de positivité utilisé dans les trois laboratoires participants est ≥ 30 %.

Le CD38 était exprimé chez 31 patients (48%) et négatif chez 34 (52%)

5. Classification de Binet

En termes de la classification de Binet, nos patients sont stratifiés comme suit : 31 patients (48 %) au stade B et 34 (52 %) au stade C

Le stade C se répartit comme suit : (Tableau 11)

Tableau 11 : Répartition des stades de Binet selon les cytopénies

	Nombre	Pourcentage
HB < 10g /dl	13	38,23
Plaquettes < 100 000 / mm³	12	35,30
Hb < 10g /dl et Plaquettes < 100 000 / mm³	9	26,47
Total du stade C	34	100

- Caractéristiques des malades selon le stade de Binet

La splénomégalie Bulky avec un débord splénique ≥ 10 cm était plus fréquente dans le stade C : 50% (17 cas) que le stade B : 10 % (3 cas). La différence est significative ($p = 0.002$). Les adénopathies périphériques et profondes ≥ 5 cm étaient plus fréquentes dans le stade B que dans le stade C mais la différence n'était pas significative pour les adénopathies périphériques (35 % (11 cas) au stade B versus 15% (9 cas) au stade C ($P = 0,361$)) mais significative pour les adénopathies profondes (35% au stade B contre 15 % au stade C ($p = 0.042$)). En revanche, l'atteinte médiastinale était plus présente dans le stade B avec 23% (7 cas) versus 3% (1 cas) dans le stade C. La différence est significative ($p = 0.019$) (Tableau 12). La répartition des stades de Binet (B et C) était identique chez les hommes mais le stade C était plus prépondérant chez les femmes (21 % au stade C contre 13 % au stade B) mais sans différence significative ($P = 0,31$). De même, la forme atypique de la LLC était plus fréquente dans le stade C : 24 % versus 16 % dans le stade B. La différence n'était pas significative ($P = 0,54$). En cytométrie en flux, le score de Matutés 3 a été retrouvé seulement dans les stades avancés (stade C) ($p = 0.09$). Cependant, la répartition des autres facteurs pronostiques était homogène dans les deux groupes.

Tableau 12 : Caractéristiques biologiques des patients selon le stade de Binet

Caractéristiques Des malades	Stade B N=31	Stade C N=34	<i>p</i>
CD38 (n=65)			
Positif	16 (51 %)	15 (44 %)	0.36
Négatif	15 (48 %)	19 (56 %)	
β2 (n=50)	N= 25	N= 25	
≥ 3,5 mg/l	20 (80%)	19 (76 %)	0.73
< 3,5 mg /l	5(20 %)	6 (24 %)	0.73

6. Autres bilans biologiques

- Le test de coombs

Le test de coombs était négatif chez 63 cas / 65 (97 %) et positif dans 2 cas / 65 (3 %), de type IgG et complément dans un cas et IgG dans le deuxième cas mais sans aucun stigmate d'hémolyse chez les deux patients avec respectivement : Hb (9 et 4,5 g/dl), le taux de réticulocytes < 120 000 / mm³ (79 680 et 19 800), le taux de LDH (217-329) et BI < 10 mg /l (0 et 3 mg /l). Il s'agit d'une auto-immunisation érythrocytaire sans hémolyse. L'anémie est d'origine très probablement infiltrative (pour le taux d'HB à 9 g/dl, le taux de GB = 64 600/mm³ et pour celui de 4 ,5 g/dl, le taux de GB = 323 000/mm³).

- L'électrophorèse des protéines

L'électrophorèse des protéines objective une hypogammaglobulinémie (< 7g/l) au diagnostic dans 15 cas / 65 patients soit 23 % dont 3 cas sévère < 4 g/l, un pic monoclonal dans 3 cas /65 pts (5%) à Ig G lambda dans 2 cas / 3 (67%) et à IgM kappa dans 1 cas / 3 (33%) et un pic polyclonal dans 8 cas / 65 pts (12 %). Les taux moyens des protides totaux et d'albumine étaient respectivement de 69,94 g/l (50 - 88) et de 40,73 g/l (26,40-53)

En effet, les patients au stade C de Binet présentaient plus de dysrégulation immunitaire (16 cas / 34 soit 47 % que les patients au stade B : 10 cas / 31 soit 32 % (P= 0,168), de même l'hypogammaglobulinémie était plus fréquente au stade C avec 9 cas / 34 (26 %) versus 6 cas / 31 (19 %) au stade B mais la différence n'est pas significative (P= 0,49).

- Répartition selon la β₂microglobuline

- La β₂microglobuline a été réalisée chez 50 patients (77 %)
- 39 patients (78 %) présentaient une β₂microglobuline ≥ 3 ,5 mg/ l
- 11 patients (22%) avaient un taux de β₂microglobuline < 3 ,5 mg/ l
- Le taux médian était de 5,08 mg/l (1,48 – 48 mg/l).

7. Répartition selon les résultats de la biopsie osseuse médullaire (BOM)

La BOM avec apposition a été réalisée au diagnostic chez 64 (98,5%) patients et non faite chez un patient. L'étude anatomopathologique objective une infiltration majoritairement massive et diffuse dans 44 cas /63(70 %) et 19 cas / 63 (30%) non diffuse : 7 cas nodulaires (11%), 3 cas interstitielles (5 %), 9 cas mixtes (14,28 %). Une PBO n'a pas pu être interprétée du fait de la mauvaise qualité. L'immunohistochimie était faite de manière systématique et retrouve : un CD5+, un CD23+ et un CD20 + .

L'examen cytologique de l'apposition de la BOM était réalisé de façon systématique. Il montrait une hypercellularité en raison d'un pourcentage important de lymphocytes. La richesse mégacaryocytaire était appréciée dans 31 cas (48 ,43%), non visualisée dans 33 cas (51,56 %) souvent gênée par une infiltration lymphocytaire massive (thrombopénie d'origine probablement infiltrative). La moyenne de l'infiltration lymphocytaire est de 81,97 % (52 - 100). Les cellules myéloïdes et érythroïdes étaient en nombre réduit. Aucun cas d'érythroblastopénie n'a été noté. La moyenne des érythroblastes est de 5,95 (5 -28).

8. Bilan pré-thérapeutique

La médiane de la clairance à la créatinine selon la méthode de Cockcroft était estimée à 76 ,80 ml/min avant l'initiation du traitement avec des extrêmes de 70 et 104 ml /mn. Aucun patient ne présentait de perturbation du bilan hépatique à l'inclusion, la moyenne des taux de transaminases était de 25,02 / 19,62 UI (SGPT : 7, 50 ; SGOT : 10, 45 UI). La bilirubine totale était inférieure à 10 mg chez tous les patients avec une moyenne 7,4 mg/l (2 - 8). Toutes les sérologies virales (Ag HbS, HB C, HIV) étaient négatives.

L'échocardiographie était normale avec estimation de la FE avec une moyenne de 69,96 % (59 - 79 %)

Le test de coombs était négatif chez 63(97%) patients et positif chez 2 (3%) patients mais sans signes d'hémolyses.

9. Les données cytogénétiques

- Répartition des anomalies cytogénétiques

L'hybridation in situ (FISH) a été faite chez tous les patients à la recherche de la del (17p) . Sa négativité est l'un des critères d'inclusion des patients dans l'étude. La del 11 q est recherchée simultanément car elle est représentée sur la même sonde que la del 17p. Elle a été retrouvée chez 15 patients sur les 65 patients soit 23%. Cependant, les patients à cellules délétées en 11q de plus de 40 % représentaient 13 cas / 15 (86 %).

L'âge moyen de cette cohorte avec une del (11q) est de 56 ans, 5 patients / 15 (33,33%) présentaient des signes généraux, 11 patients (73,33%) étaient au stade B, 4 cas (26,67%) au stade C de Binet avec une différence significative ($p = 0.023$). L'atteinte médiastinale a été retrouvée dans 4

cas/15 (26,7%) versus 4 cas / 50 (8%) en cas d'absence de del 11q mais sans différence significative ($p = 0.13$). L'atteinte abdominale était constante avec forme ADP bulky ≥ 10 cm dans 4 cas / 15 soit 27% associée à des signes de compression (2 patients avec ascite de moyenne abondance dont l'un était associé à un épanchement pleural, un cas d'hydronéphrose, un épanchement pleural). L'hyperleucocytose était $> 50\,000$ dans 12 cas (80 %), le CD38 était positif dans 9 cas (60 %).

La recherche des autres anomalies cytogénétiques notamment la del 13q 14, la 6q21, la trisomie 12 a concerné 29 patients (44,61 %). Elle ne retrouvait aucune anomalie chez 5 patients / 29 (17%). Les anomalies récurrentes ont été objectivées chez 24 patients / 29 (83%). Elles se répartissent comme suit :

La del 13q 14 = 14 cas (48,27%)

- Isolée dans 8 cas (biclonale dans 3 cas et 1 cas mono-allélique).
- Associée à : la del(11q) dans 3 cas, la trisomie 12 dans un cas, la trisomie 12 et 11q(anomalie complexe) dans un cas, à la del 6q et 11q (anomalie complexe) dans un cas.

La trisomie 12 = 10 cas (34,48%)

- Isolée dans 6 cas
- Associée à la del 11q dans 2 cas, la del 13q dans un cas et del 13q et 11q dans un cas (anomalie complexe).

La del 6 q : a été observée dans 1 cas (3,7 %) associée à la del 13q 14 et 11q (anomalie complexe)

- Répartition des anomalies cytogénétiques selon le stade de Binet

La del (11q) était plus fréquente dans le stade B de Binet 11 cas / 31 (35,48%) que dans le stade C : 4 cas / 34 (11,76 %) et la différence est significative ($p = 0.023$). En revanche, les anomalies cytogénétiques connues de bon pronostic, notamment la del 13q sont plus fréquentes au stade C de Binet 7 cas / 13 (53,84%) versus 7 cas / 16 (43,75%) au stade B mais sans différence significative ($P = 0.58$). De même, pour l'absence des anomalies cytogénétiques a été constatée exclusivement dans le stade C : 5 cas / 13 soit 38,46 % ($p = 0.006$). La trisomie 12 était plus fréquente dans le stade B 8 cas / 16 (50%) que dans le stade C de Binet 2 cas / 13 (15,38%). La différence est significative ($p = 0.05$).

10. Les caractéristiques des patients avec une LLC typique et une LLC forme variante

Les patients avec une LLC atypique présentaient plus des facteurs de pronostics défavorables que les patients avec une LLC typique : La forme bulky ganglionnaire et splénique a été significativement plus fréquente dans la LLC atypique que la LLC typique : Les ADP ≥ 5 cm superficielles ont été retrouvées dans 9 cas sur 13 (69,23%) dans la forme atypique versus 11 cas sur 52 (21,15%) dans la forme typique ($p = 0.01$), le débord splénique ≥ 6 cm a été observé dans 10 cas (76,92%) dans la LLC atypique versus 24 cas / 52 (46,15%) dans la forme typique ($p = 0.04$).

Les facteurs biologiques de mauvais pronostics étaient également plus fréquents dans la LLC atypique témoignant d'une charge tumorale importante : l'expression du CD38 était plus marqué dans la LLC atypique [7 cas / 13 (53,84 %) versus 24 / 52 (46,15 %)] que dans la LLC typique

($p = 0.61$), le taux de β_2 microglobuline $\geq 3,5$ mg/l était plus élevé dans la LLC atypique 8/9 (88,9%) versus 31/41(75,6%)mais sans différence significative ($p = 0.76$). (Tableau 13)

Tableau 13 : Caractéristiques de la LLC typique et la LLC atypique

Caractéristiques	Typique N=52	Variante (Mixte, LLC/LP) N=13	<i>p</i>
Adénopathies Bulky ≥ 5cm	11 (21%)	9 (69%)	0.01
Splénomégalie > 6cm	24 (46%)	10 (77%)	0.046
CD 38 +	24 (46%)	7 (54%)	0.62
β_2 microglobuline $\geq 3,5$ mg/l (n =50)	31(n =41) (75 %)	8(n =9) (89 %)	0.76

III.1 Résultats thérapeutiques

Le délai moyen entre le diagnostic et le traitement était de 4,75 mois (1 à 56 mois). 5 patients présentaient 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.

Tous les patients avaient bénéficié d'une prophylaxie anti infectieuse pendant et 6 mois après la fin du traitement. Cette prophylaxie a comporté : Bactrim forte 1 comprimé 3x par semaine et Acyclovir 200 mg : 2 comprimés/j.

6 patients / 65 (9,23 %) ont bénéficié d'une transfusion de culots globulaires avant l'initiation du traitement avec une moyenne de 5,83 unités.

Une moyenne de 5,4 cures de RFC (1 - 6) était reçue par patient. La durée moyenne du traitement était de 5,23 mois (1 à 7 mois). Le nombre moyen de cures de RFC reçues par patient au stade B de Binet est de 5,71 versus 4,94 cures de RFC chez les patients au stade C avec une différence significative ($p= 0.023$). Le nombre moyen de cycles d'immunochimiothérapies reçus par l'homme est de 5,24 cycles et de 5,64 cycles chez la femme. La différence n'est pas significative ($p = 0.386$).

La majorité des patients étaient rentrés en aplasie post - chimiothérapie. La durée moyenne de l'aplasie était de 13,5 jours pour tous les patients dont 38 ont bénéficié du G-CSF. La durée moyenne de l'aplasie post -RFC des patients ayant reçu le G-CSF (38 patients) était de 10,58 j et celle des patients n'ayant pas bénéficié le G-CSF de 18,20 j. La différence entre les deux groupes est

significative ($p = 0.050$). Ainsi, l'intervalle entre chaque cycle de chimiothérapie a été maintenu à 4 semaines chez seulement les 38 patients qui ont reçu les facteurs de stimulation granulocytaires.

Le nombre de cure par patient a été réparti comme indiqué sur le tableau 14.

Tableau 14 : Répartition des patients selon le nombre de cures

Nombre de cures	Nombre de Patients	Pourcentage
6	47	72,30
5	6	9,23
4	5	7,69
3	2	3
2	2	3
1	3	4,61

Dix-huit patients (27, 69 %) n'ont pas complété les 6 cures de RFC recommandées. L'interruption prématurée du traitement était observée chez des patients suite aux cytopénies persistantes principalement les neutropénies dans 14 cas / 18 (77, 77 %) dont 2 cas étaient associés à une thrombopénie G3 et un cas à une cytopénie G4 (anémie G4 et thrombopénie G4). L'infection grave est survenue dans 6 cas / 18 (33, 33 %) dont 4 cas sur une neutropénie G4 fébrile et 2 cas sans neutropénie. Les autres causes d'arrêt du traitement étaient liées à la progression de la maladie dans un cas et un syndrome de lyse survenu au quatrième jour de la première cure dans un cas. L'arrêt précoce du traitement était significativement associé à un stade avancé (14 cas) (77,78%) au stade C de Binet versus 4 cas / 18 (22,22%) au stade B) ($p = 0.042$) (Tableaux 15, 17) et à un âge ≥ 60 ans ($p = 0.006$) comme l'illustrent les tableaux 18, 20.

Tableau 15 : Nombre de cures selon le stade de Binet

Stade de Binet	< 6 cures	= 6 cures	<i>p</i>
Stade B	4(22,22%)	26 (55,31%)	0.042
Stade C	14(77,78%)	21(44,69)	
Total	18(100%)	47 (100%)	

Tableau 16 : Nombre de cures selon l'âge

Âge	< 6 cures	= 6 cures	<i>p</i>
< 60 ans	5 (27,8%)	31(66%)	0.006
≥ 60 ans	13(72%)	16(34%)	
Total	18	47	

Les réductions de dose ont porté sur la fludarabine et le cyclophosphamide mais pas sur le Rituximab. La dose prévue a été réduite de plus de 10% chez 24 cas / 65 (37 %). Elles étaient principalement dues à la toxicité hématologique liée au traitement, notamment la neutropénie dans 18 cas / 24 (75%). Les réductions de doses étaient survenues fréquemment pendant les quatrième et sixième cycle chez 17 patients / 65 (26,15%) comme en témoigne les tableaux 22 et 23.

Les réductions de doses étaient plus importantes dans le groupe des patients de plus de 60 ans 12 cas / 29 (41,37 %) contre 12 / 36 (33,33%) des patients âgés de moins de 60 ans. La différence entre les 2 groupes n'est pas significative ($p = 0.50$). L'incidence des réductions de doses de FC dans le stade B et C était similaire avec respectivement 11/31 (35,48%) et 11/34(32,35%). La différence n'est pas significative ($p = 0.78$) (Tableaux 17, 18)

Tableau 17 : Doses reçues de FC selon le stade de Binet.

Cures	Stade B (n= 31)				Stade C (n=34)				Total	
	Cures reçues (CR)				Cures non reçues (CNR)					
	100%DT	75%DT	50%DT		100%DT	75%DT	50%DT		CR	CNR
1^{ere} Cure	n=31				n=34					
	31	0	0	0	34	0	0	0	65	0
2^{eme} Cure	n=31				n=31					
	28	3	0	0	30	1	0	3	62	3
3^{eme} Cure	n=31				n=29					
	29	2	0	0	28	1	0	5	60	5
4^{eme} Cure	n=31				n=28					
	27	2	1	0	24	2	2	6	58	6
5^{eme} Cure	n=28				n=26					
	25	2	1	2	21	1	4	8	54	10
6^{eme} Cure	n=26				n=21					
	25	0	1	4	20	0	1	14	47	18

Tableau 18 : Doses reçues de FC selon l'âge < 60 ans et ≥ 60 ans

Cures	< 60 ans (n= 36)				≥ 60ans (n=29)			Total		
	Cure reçues (CR)			Cures non reçues (CN)	Cures reçues (CR)			Cures non reçues (CN)	CR	CNR
	100%DT	75%DT	50%DT		100%DT	75%DT	50%DT			
1^{ere} Cure	n=36				n=29			0	65	0
	36	0	0	0	29	0	0			
2^{eme} Cures	n=35			1	n=27			2	62	3
	33	2	0		25	2	0			
3^{eme} Cures	n=35			1	n=25			4	60	5
	34	1	0		23	2	0			
4^{eme} Cures	n=34			2	n=25			4	58	6
	30	2	2		22	2	1			
5^{eme} Cures	n=33			3	n=22			7	54	10
	29	1	3		18	2	2			
6^{eme} Cures	n=31			5	n=16			13	47	18
	30	0	1		15	1	0			

III. 1 Évaluation thérapeutique

10 patients / 65 soit 15,38% ne sont pas évaluables sur la réponse thérapeutique et tous les patients (65) étaient inclus pour l'analyse de la survie globale (SG), de la survie sans progression (SSP) et de la survie sans événements (SSE).

5 patients (7, 6 %) ont reçu moins de 3 cures (1 cure : 3 pts, 2cures : 2 pts) dont un décès au quatrième jour de la cure. Ces patients ont été exclus de l'étude (non évaluables).

Sur les 60 patients restants, 5 (7, 6 %) ont reçu 3 cures et plus : 3 cures : 1pt, 4 cures : 2 pts (PDV : un vivant et l'autre décédé), 5 cures : 1pte, 6 cures : 1pt. Ces patients étaient également non évaluables car ils n'ont pas bénéficié d'une évaluation selon les critères du NCI. Parmi ces 5 patients : 3 sont décédés précocement (décès toxique) dans un délai respectivement de soixante - quinze jours au décours de la troisième cure, à 3 mois après la fin de la sixième cure (aplasie post -chimiothérapie G4 et infection grave trainante) et au dix- huitième jour après la fin de la cinquième cure). 2 patients sont perdus de vue après la quatrième cure dont l'un est décédé.

Évaluation thérapeutique :

55 patients ont été retenus pour l'évaluation du traitement. À deux ou trois mois après le dernier cycle du RFC, le taux de réponse est évalué selon les critères du NCI.

- Une réponse globale a été obtenue chez 51 / 55 patients (93 %) dont 39 cas soit 71 % de réponse complète (25 cas / 55 (45,45%) de RC (rémissions complètes) et 14 cas / 55 (25,45%) de rémissions complètes avec récupération incomplète de la moelle osseuse), 7 cas (13%) de réponse partielle nodulaire (RPn) et 5 cas (9 %) de réponse partielle (RP) .
- Un échec a été observé chez 3 patients (5,45%), une progression de la maladie durant le traitement a été rapportée chez 1 malade (1,81 %) après la troisième cure. (Tableau 19)

Tableau 19 : Réponse au traitement des patients évaluable (N = 55)

Réponse	Nombre de patients	Pourcentage
RG	51	93
Réponse complète	39	71
RC	25	45,45
RCi	14	25,45
RPn	7	13
RP	5	9
Échec	3	5
Progression	1	2
Total	55	100

- Évolution de la RCi au cours du temps (2 à 12 mois)

Selon les critères du NCI, 17 patients/ 55 (31%) ont été évalués à 3 mois et 38/55 (69%) à 2 mois après la fin de la dernière cure en fonction de la persistance ou non des cytopénies.

Parmi les 39 patients en réponse complète, certains n'étaient pas contrôlés à une période donnée, particulièrement entre 9 et 12 mois car le délai d'observation sur les toxicités tardives était trop court, notamment pour les patients recrutés vers la fin de l'année 2016.

La persistance des cytopénies était liée majoritairement à une leuco- neutropénie retardée post - chimiothérapie. Le taux de RCi (rémission complète avec récupération incomplète de la moelle osseuse) diminue progressivement entre 3 mois et 12 mois. En effet, le maximum des cytopénies était observé à 3 mois comme l'illustre la courbe de la figure 13. À 12 mois, la récupération des cytopénies était quasi-complète. Seulement ,1 cas de leucopénie de G 1avec lymphopénie et un cas d'anémie G1persistent à 12 mois. Aucun cas de repousse lymphocytaire n'a été observé à 12 mois.

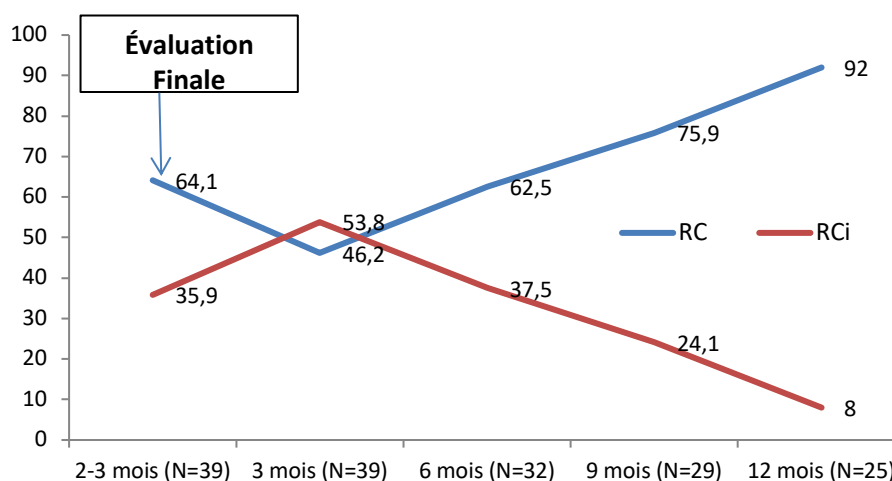


Figure 13 : Évolution de la RC et la RCi au cours du temps (2 à 12 mois).

2. Le taux de réponses selon le nombre de cures

- Le taux le plus élevé de la RG était obtenu avec 6 cures dans 43 cas / 46 (94 %) versus 8 cas / 9 (89%) de RG pour le groupe de patients ayant reçu moins de 6 cures mais la différence n'est pas significative ($p = 0.63$).
- Les taux les plus élevés de la réponse complète (RC/RCi) sont également obtenus avec 6 cures dans 34 cas / 46 (74 %) contre 6 cas / 9 (66 %) pour le groupe de patients traité par moins de 6 cures de RFC mais sans différence significative ($p = 0.74$).

3. Le taux de réponse dans les sous-groupes pronostiques

Le taux de la RG est meilleur dans le groupe de patients âgés de moins de 65 ans (93 %) par rapport au groupe de patients âgés de plus de 65ans mais sans différence significative ($p = 0.20$). Cependant, le taux de la réponse complète (RC/RCi) est plus élevé chez les sujets de plus de 65ans que dans le groupe ≤ 65 ans : le taux de réponse complète (RC/RCi) est de 67 % dans le groupe ≤ 65 ans versus 89 % dans le groupe de patients âgés de plus de 65ans mais la différence n'est pas significative ($P = 0,45$). Par contre, le taux de rémission complète était plus important dans le groupe de moins de 65 ans : 48% versus 33% chez les patients > 65 ans ($p = 0.45$). Le taux de RCi est significativement plus élevé dans la cohorte de plus de 65 ans : 55% versus 19% chez les patients ≤ 65 ans ($p = 0.02$). (Tableau 20)

Le taux le plus élevé de la RP est constaté seulement dans le groupe de patients jeunes ≤ 65 ans :

Dans le groupe ≤ 65 ans, la forme Bulky était prédominante, notamment la localisation des adénopathies profondes ≥ 10 cm était observée dans 11 cas / 46 (46%) versus 2 cas / 9 (22%) chez les patients de plus de 65 ans. Une splénomégalie volumineuse avec un débord splénique ≥ 10 cm était notée dans 15 cas / 46 (33%) dans le groupe ≤ 65 ans contre 1 cas / 9 (11 %) chez les patients de plus de 65 ans; le CD 38 était positif dans 26 cas / 46 (56 %) versus 2 cas / 9 (22 %) , la

del11q était également plus fréquente chez les patients ≤ 65 ans avec 11 cas /46 (24 %) contre 1cas / 9 (11%) chez les patients de plus de 65 ans .

Tableau 20 : Réponses selon l'âge

	RG	RC*(RC/RCi)	RPn	RP	Échec / progression
Âge	RC*				
		RC	RCi.		
≤ 65ans (n = 46)	43 (93%)	RC* :31 (67%) 22 (48%) 9 (19%)		7 (15%)	5/(11%)
> 65 ans (n =9)	8 (89%)	RC*= 8 (89%) 3 (33%) 5 (55%)		0(0%)	0(0%)
p	0.70	RC*= 0.20 0.45 0.02		-	-
					0.85

3.1 Le taux de réponse selon l'ECOG.

Les meilleurs taux de réponses (RG, RC/RCi) ont été obtenus dans le groupe de patients avec un bon état général ECOG 0 à 1 : 100% de RG pour l'ECOG 0-1 versus 73,33 % pour l'ECOG 2 ; 77,5% de RC (RC/RCi) pour les patients avec un ECOG 0-1 contre 53,33% pour la cohorte avec un ECOG 2 avec une différence significative ($p = 0.004$). L'échec ou la progression étaient observés seulement chez les patients avec un ECOG 2. La différence est significative ($p = 0.004$) (Tableau 21)

Tableau 21 : Réponses selon l'ECOG.

	RG	RC/RCI	RPn	RP	Échec /progression
ECOG					
0-1	40/40 (100%)	31/40 (77,5%)	5/40 (12 ,5%)	4/40 (10%)	0/40 (0%)
2	11/15 (73,33%)	8/15 (53,33%)	2/15 (13,3 %)	1/15 (6,7 %)	4/15 (26,7%)
p	0.004	0.15	0.71	0.88	0.004

3.2 Réponse selon les différents facteurs pronostiques :

- Réponse selon la forme Bulky.

La définition de la forme bulky n'est pas consensuelle.

Le taux de la RG et le taux de la réponse complète (RC/RCi) sont meilleurs dans le groupe de patients qui présentent des ganglions non bulky < 5 cm par rapport à la cohorte de patients avec des ganglions ≥ 5 cm : 94,28 % de RG et 77,14 % de RC (RC/RCi) pour le groupe avec des ganglions non bulky < 5 cm versus 89,47% de RG et 57,89% de RC pour les patients avec des ganglions ≥ 5 cm mais la différence n'est pas significative [$p = 0.25$ pour la RG ; $p = 0,09$ pour la RC (RC/RCi)]. Cependant, le taux de RP (21,05%) est nettement plus élevé dans la forme bulky ganglionnaire ≥ 5 cm par rapport à la forme ganglionnaire < 5 cm (2,85 %) avec une différence significative ($p < 0.01$).

Les taux de réponses (RG, RC/RCi) sont meilleurs chez les patients avec un débord splénique inférieur à 10 cm. La réponse complète (RC/RCi) est de 77,14 % pour le DS < 10 cm versus 57,89 % pour le DS ≥ 10 cm mais la différence n'est pas significative ($P = 0,07$). (Tableau 22)

Tableau 22 : Les taux de réponses selon les formes bulky ganglionnaires et spléniques.

Forme bulky	RG	RC/RCi	RPn	RP	Echec / Progression
Forme ganglionnaire < 5 cm (n= 35)	33/35 (94 %)	27/35 (77 %)	5/35 (14 %)	1/35 (3 %)	2/35 (6%)
Forme bulky ganglionnaire ≥ 5 cm (n =19)	17/19 (89%)	11/19 (57 %)	2 / 19 (11 %)	4/19 (21 %)	2/19 (11 %)
<i>p</i>	0.25	0.09	0.65	< 0.01	0.56
SPM < 10 cm	18/19 (95%)	15 /19 (79%)	2/19 (10,52%)	1/19 (5 %)	1/19 (5 %)
SPM ≥ 10 cm	14 /16 (87,5%)	8/16 (50%)	4/16 (25%)	2/16 (12 ,5%)	2/16 (12 ,5%)
<i>p</i>	0.45	0.07	0.26	0.45	0.45

- Corrélation entre le taux de réponse complète (RC/RCi) et la forme bulky ganglionnaire ≥ 5 cm et le débord splénique (≥ 6cm)

On constate que le taux de la réponse complète (RC/RCi) diminue dès que le diamètre des adénopathies est supérieur à 5 cm et le débord splénique ≥ 6 cm. Ce taux de RC(RC/RCi) diminue avec l'augmentation du diamètre des adénopathies et du débord splénique . En effet , les deux courbes

de la figure 14 et 14 bis montrent une forte corrélation négative ($r = -0,91$) entre le taux de la réponse complète (RC/RCi) et l'augmentation du diamètre des adénopathies ainsi que l'augmentation du débord splénique ($r = -0,97$). Cette corrélation est significative avec respectivement ($p < 0,0001$) pour les adénopathies, ($p < 0,0001$) pour le débord splénique.

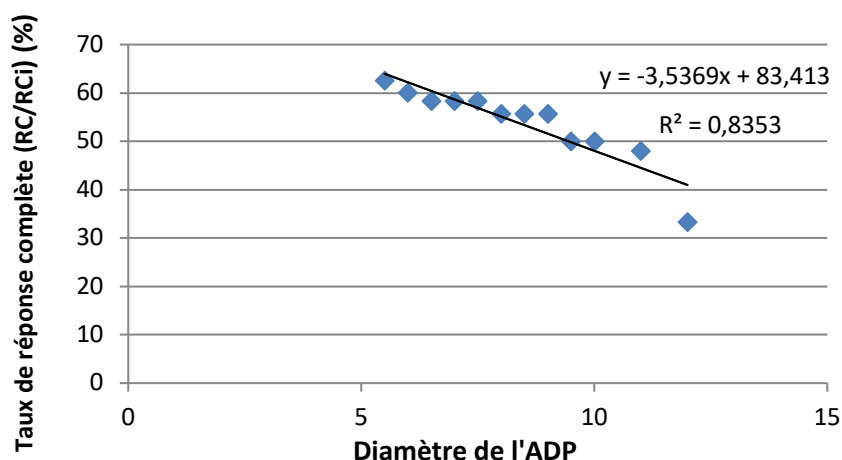


Figure 14: Corrélation entre le taux de RC (RC/RCi) et la forme bulky ganglionnaire ≥ 5 cm

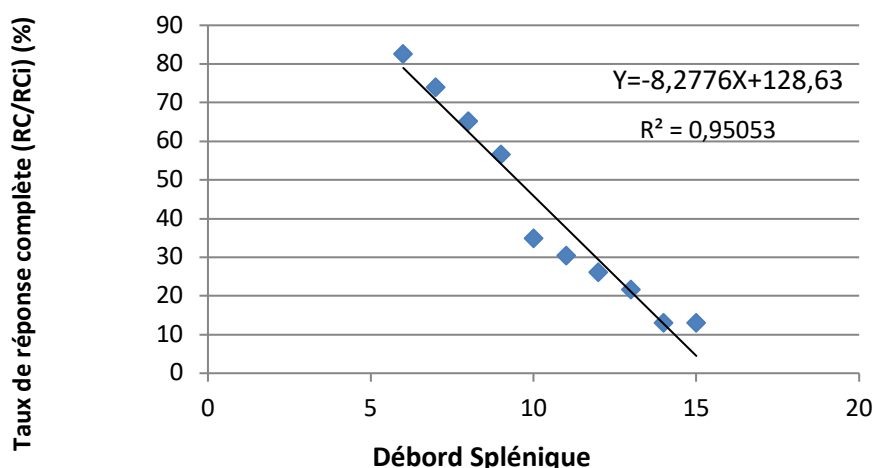


Figure 14 bis : Corrélation entre le taux de RC (RC/RCi) et le débord splénique ≥ 6 cm

- Réponses selon les facteurs pronostiques biologiques

Les meilleurs taux de réponses (RG, RC/RCi) sont obtenus chez les patients avec un CD38 négatif : un taux de RG de 100% pour le groupe de patients avec un CD38 négatif versus 85,71% pour le groupe de patients avec un CD38 positif mais sans différence significative ($P = 0,12$). Avec une β_2 microglobuline $< 3,5$ mg/l, le taux de RG est de 100% contre 88,57 % pour le groupe de patients avec une β_2 microglobuline $\geq 3,5$ mg/l mais sans différence significative ($p = 0,31$).

La forme réfractaire (échec ou progression) a été observée seulement chez les patients avec un CD 38 positif : 0% (0/27) patients avec un CD38 négatif vs 14,28 % (4 cas / 28) patients avec un CD38+. La différence est significative ($p < 0.01$). Ce taux d'échec ou de progression a été également constaté exclusivement dans les cas où la β_2 microglobuline est supérieure ou égale à 3,5 mg/l mais sans différence significative (4 cas parmi les 35 patients avec une β_2 microglobuline $\geq 3,5$ mg/l soit 11,42 % contre aucun patient avec une β_2 microglobuline $< 3,5$ mg/l ($P= 0.27$). (Tableau 23)

Tableau 23 : Les taux de réponses selon les facteurs pronostiques biologiques

Paramètres	RG	RC(RC/RCi)	RPn	RP	Échec / Progression
β_2microglobuline (n = 43)					
< 3 ,5 mg/l	8 /8 (100%)	6/8 (75%)	1/8 (12,5%)	1/8 (12,5%)	0/8 (0%)
$\geq 3,5$ mg/l	31/35 (89%)	21/35 (60%)	6/35 (17 %)	4/35 (11%)	4/35 (11,42%)
<i>p</i>	0.31	0.43	0.75	0.93	0.27
CD38 (n =55)					
Négatif	27/ 27 (100%)	20/27 (74 %)	4/27 (15%)	3/27 (11%)	0/27 (0 %)
Positif	24 / 28 (86%)	19/ 28 (68%)	3/28 (11%)	2/28 (7%)	4 /28 (14 %)
<i>p</i>	0.12	0.61	0.65	0.61	< 0.01

- Réponses selon le stade de Binet

Le taux de réponse objective et de réponse complète (RC/RCi) est identique dans les deux stades de Binet. Cependant, le taux le plus élevé de RPn est observé dans le stade B de Binet. La différence est non significative ($p = 0,39$) alors que la PR est prédominante dans le stade C, en rapport avec la fréquence de la splénomégalie Bulky ≥ 10 cm dans le stade C. (Tableau 24)

Tableau 24: Réponses selon le stade de Binet

Stade de Binet	RG	RC/RCi	RPn	RP	Échec / Progression
B	29/31 (93%)	22 /31 (71 %)	5 /31 (16 %)	2/31 (6,45%)	2/31 (6,45%)
C	22/24 (92%)	17/24 (71%)	2/24 (8%)	3/24 (12,5%)	2/24 (8,33%)
<i>p</i>	0.79	0.99	0.39	0.44	0.79

- **Les taux de réponses selon les anomalies cytogénétiques.**

La majorité des patients ont eu une réponse complète dans la plupart des sous-groupes cytogénétiques, notamment les patients atteints de la del (11q) et de la trisomie 13q, hormis les deux patients présentant un caryotype complexe connu de très mauvais pronostic (associé à la del 11q). (Tableau 25)

Tableau 25 : Réponses selon des anomalies cytogénétiques.

	RG	RC(RC/RCi)	RPn	RP	Échec /progression
del 11q (n=12)	10/12 (83%)	8 /12 (67 %)	1/ 12 (8%)	1/12 (8%)	2/12 (17%)
del 13 q (n=11)	11/11 (100%)	6/11 (55 %)	3/11 (27 %)	2/11 (18 %)	(0/11) (0%)

- **Réponses selon les LLC typiques et atypiques**

L'immunochimiothérapie (RFC) a entraîné un bénéfice en termes de réponse quel que soit le type cytologique de la LLC, notamment dans la LLC forme variante où les facteurs de mauvais pronostics sont plus fréquents (ADP \geq 5cm, SPM \geq 6cm, GB \geq 50 000, CD38+, LDH élevée et le stade C de Binet. (tableau 26)

Tableau 26 : Réponses selon les LLC typiques et atypiques

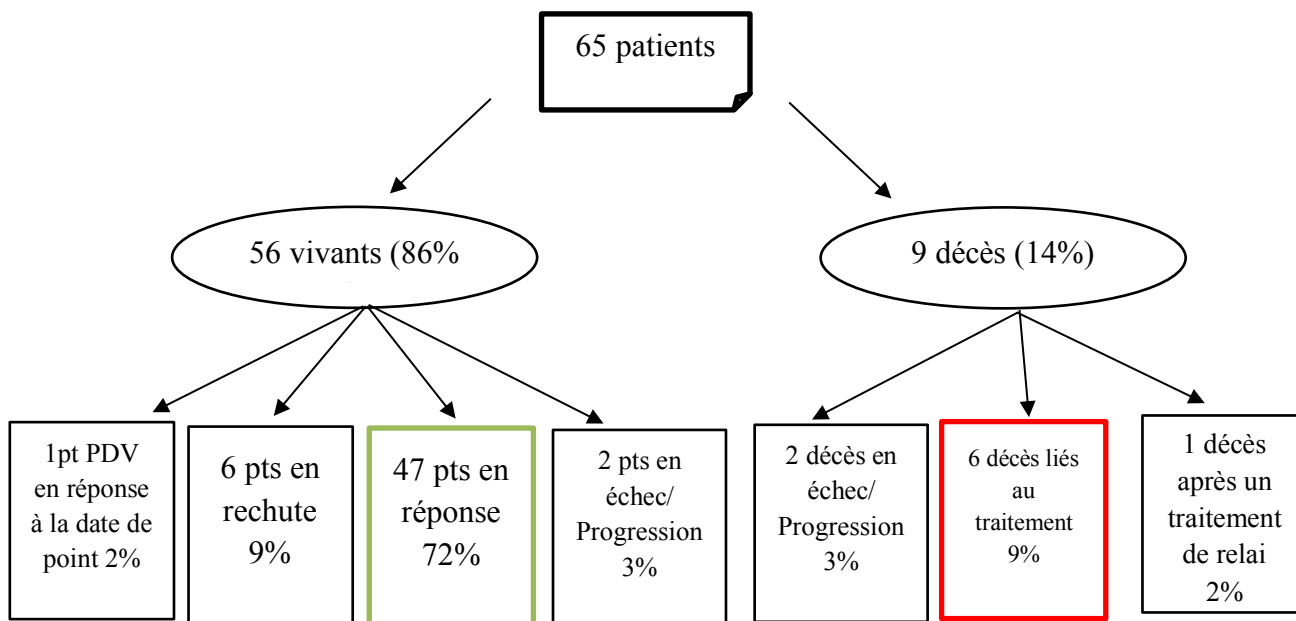
	RG	RC(RC/RCi)	RPn	RP	Echec
Typique (n = 45 évaluable)	41/45 (91%)	32/45 (71%)	5/45 (11%)	4/45 (9%)	4/45 (9%)
Atypique (n=10 évaluable)	10/10 (100%)	7/10 (70%)	2/10 (20%)	1/10 (10%)	0/10 (0%)
<i>p</i>	0.33	0.94	0.45	0.91	0.33

III.2 Devenir des patients

Sur les 65 patients, 56 sont vivants (86,15 %) dont 47 (72,30 %) sont en réponse persistante après le traitement de première ligne (RFC). 1 patient vivant à la date de pointe est perdu de vue en réponse. 6 patients sont vivants après une rechute dont 3 sont en réponse après le traitement de relai. 4 patients sont toujours en échec thérapeutique et progression après plusieurs lignes thérapeutiques dont 2 sont décédés par progression et 2 vivants en progression. Un des deux patients vivant en échec

était éligible à une allogreffe après une courte RP par un traitement de deuxième ligne mais celle-ci a été refusée par le malade.

9 / 65 (13,84%) patients sont décédés (dont 1 perdu de vue).(figure 15)



Figures 15 : Devenir des patients

1. Les rechutes

7 patients sur 51 en réponse soit **13,7%** ont rechuté, d'abord en rechute lymphocytaire dans un délai médian de 14 mois (13 - 34 mois) puis en rechute tumorale dans un délai médian de 17,57 mois (13- 36 mois). Parmi ces 7 patients en rechute,

6 sont vivants :

- 1 pt est en RC après la deuxième ligne de traitement
- 2 pts sont en RP après un traitement de relai (une ligne pour un malade et deux lignes pour l'autre patient),
- Le traitement est en cours chez 3 patients.
- 1 est décédé en RP par infection grave (pneumopathie fébrile, diarrhées)

- Les caractéristiques des patients en rechutes

L'âge moyen des patients était de 54 ans (47 -58 ans).

Les rechutes précoces (≤ 36 mois) étaient observées chez les 7 malades.

Parmi ces 7 rechutes, 4 patients étaient en RC et 3 en RP.

- **Les Rechutes selon les facteurs pronostiques**

La majorité des patients présentaient des facteurs de mauvais pronostics (Tableau 27)

Tableau 27 : Rechutes selon les facteurs pronostiques

Facteurs pronostiques	Nombre	<i>p</i>
GB ≥ 50 000	6(85,71%)	0.032
< 50 000	1(14,28%)	
β₂microglobuline ≥ 3,5mg/l	6 (85,71%)	0.032
<3,5mg/l	1(14,28%)	
CD38 Positif	5 (71,42 %)	0.28
Négatif	2 (28,57 %)	
PBO Diffuse	5(71,42 %)	0.28
Nodulaire	2 (28,57 %)	

- **Rechutes selon le stade de Binet**

5 patients (71,42 %) sur 7 en rechute étaient au stade C versus 2 patients (28,57 %) au stade B mais sans différence significative (P = 0,28).

- **Les Rechutes selon les anomalies cytogénétiques**

- 3 patients sur 7 présentaient une del 11q (42, 85%), associée dans deux cas à une del 13q.
- 1 patient n'avait aucune anomalie cytogénétique.
- 1 patient présentait une del 13q isolée connue de bon pronostic.
- 2 patients n'ont pas bénéficié de la recherche des autres anomalies cytogénétiques.

2. Les échecs primaires

4 patients sur 55 (7%) étaient en échec thérapeutique ou en progression. On déplore 2 décès par progression après échec à 3 lignes thérapeutiques dont un patient avait bénéficié d'une radiothérapie à visée décompressive sur la masse abdominale. La transformation en syndrome de Richter a été éliminée par une biopsie transpariétale.

- Caractéristiques des patients en échec :

L'âge médian des 4 patients était de 60 ans (50 - 69 ans). La forme Bulky était omniprésente avec atteinte abdominale et médiastinale associée à une ascite de grande abondance chez un patient et un épanchement pleural chez un autre malade. 3 patients étaient au stade B et un pt au stade C de Binet. Le CD 38 était positif chez les quatre malades.

Leur profil cytogénétique était le suivant :

- 2 patients présentaient un caryotype complexe : del (11q), del (13q) et del (6q) ; le 2ème pt : del (11q), del (13q) et trisomie 12.
- 1 cas n'avait aucune anomalie cytogénétique.
- 1 cas n'a pas bénéficié de la recherche d'autres anomalies récurrentes. (Absence de la del (17) p et de la del(11) q)

3. Les patients vivants ayant reçu moins de trois cures

4 patients ayant reçu moins de 3 cures sont vivants :

- 2 patients ont reçu deux cures et sont vivants en rémission clinique, sans aucun traitement de relai avec une durée de réponse de 9 et 17 mois.
- 1 patient a reçu une cure, il est vivant en réponse partielle après un traitement de relai.
- 1 patient âgé de 47 ans (del 11q isolée, stade C) avait reçu une cure de RFC, il était en rémission complète ; la PBO a confirmé la RC à 3mois après la fin de la cure. Il rechute après un délai de 12 mois. Il présente une RCUH maladie auto-immune extra –hématologique associée à la rechute de la LLC. Le traitement de relai est en cours.

4. Les décès :

9 patients sur 65 soit 13,84% sont décédés.

- **Décès liés au traitement** : 6 décès sur 65 patients (9,23%) étaient liés aux effets toxiques du traitement.

Décès toxiques précoces

5 patients sur 65 (7,69%) sont décédés précocement sous traitement.

- Le décès est survenu avant la troisième cure chez 1 patient avec un syndrome de lyse survenu au quatrième jour de la première cure ; ce patient âgé de 60 ans présentait une LLC forme tumorale (taux de GB : 687 000/ mm³) au stade C de Binet.
- Le décès est survenu après la troisième cure chez 3 patients :
 - 1 patient est décédé d'une infection pulmonaire grave (pneumopathie) sur leuco-neutropénie G4
 - 2 patients sont décédés d'une infection pulmonaire grave sur leuco-neutropénie G4 et d'une toxicité hépatique de G4 (les sérologies virales étaient négatives chez une patiente et positive à l'AgHbS chez l'autre patient). Il s'agit probablement d'une réactivation de l'hépatite B.

- 1 patient perdu de vue est décédé après la quatrième cure.

Décès toxique tardif en rémission complète

1 patient âgé de 66 ans, LLC stade C de Binet est décédé en rémission complète suite à une infection pulmonaire grave avec leuco-neutropénie grade 4, anémie G3, thrombopénie G 3, lymphopénie < 400 / μ l et une hypogammaglobulinémie sévère à 3g /l à 6 mois après la fin de la sixième cure.

Décès en rapport avec la progression de la maladie

2 décès sont en rapport avec la progression de la maladie

Décès après une rechute de la maladie chez un malade

III.3 Évaluation de la toxicité du RFC

Dans notre étude, nous avons privilégié la prise orale pour permettre une prise en charge ambulatoire des patients. 47 patients sur 65 (72,30%) ont reçu la fludarabine et le cyclophosphamide en Per os, 9 patients (13, 84%) les ont reçus en injectable et 9 patients (13, 84%) ont reçu les deux formes (formes Per os et IV). L'utilisation de la chimiothérapie orale ou injectable dépendait de la disponibilité des drogues.

Les toxicités hématologiques (grade 3-4) sont les toxicités les plus décrites pour le schéma RFC.

Les effets indésirables ont été appréciés selon la cotation OMS des effets secondaires des traitements anti-cancéreux de 1 à 4 (voir annexe 4).

Le nombre total de cycles reçu est de 346. Parmi ces 346 cycles, seulement 339 (98 %) cycles ont été contrôlés pour la toxicité hématologique.

Le G-CSF a été prescrit chez 38 patients sur 65 (58, 46%) en cas de neutropénie G4 avec une moyenne de 9 ,45 (5 à 20 ampoules/ 6 cures) par malade pour une durée de 5 jours en moyenne.

1. Toxicités hématologiques précoces

Une toxicité hématologique (anémie, thrombopénie et neutropénie) a été observée comme suit :

- Une anémie (G1 à 4) dans 111cas /339 cycles soit 32,74% dont 27cas G3 et 4 (8%).
- Une thrombopénie (G1 à 4) dans 68 cas/339 cycles soit 20% dont 14 cas G3 et 4 soit 4,12 %
- Une neutropénie (G1 à 4) dans 264 cas /339 cycles soit 77,87% dont 181 cas G3 et 4 soit 53,39 %.
- Une toxicité hématologique G3-G4 (anémie, thrombopénie et neutropénie) a été observée dans 222/339cycles soit 65,48%.
- Une leucopénie (G1 à 4) dans 259 /339 cycles soit 76,40 % dont 116 cas G3 et4 soit 34,21 %.

Le nadir des cytopénies est survenu en moyenne au huitième ou au douzième jour post cure

1.1 Anémie

- 7 patients sur 65 (11 %) ont eu recours à un support transfusionnel en culots globulaires durant le traitement par RFC. La moyenne en culot globulaire était de 6,43 unités.
- Une anémie G1 et G2 a été notée dans 84 cas / 339 cycles soit 24,77 % : G1 = 57/339 cycles (16,81%) et G2 : 27/339 (8%).
- Une anémie G3-G4 a été observée dans 27 cas / 339 cycles soit 8% : G3 = 14/339 (4,12%) et G4 = 13/339 (3,83%)

1.2. Thrombopénies :

3 patients sur 65 (5%) ont nécessité des transfusions en unités plaquettaires durant l'aplasie post - cures RFC.

- Une thrombopénie G1 et G2 a été notée dans 54 cas / 339 cycles soit 15,92 % : G1 = 41/ 339 (12%) et G2 = 13/339 (3,83%)
- Une thrombopénie G3 et G4 dans 14 cas / 339 cycles soit 4,12 % : G3 = 9/339 (2,65%) et G4 = 5/339 (1,47%).

1.3 Neutropénies :

- Une neutropénie G 1 à 4 a été observée dans 264 cas sur 339 cycles soit 78 %.
- Une neutropénie G1 et G2 était observée dans 83 cas / 339cycles soit 24,48% : G1 = 34/339 (10%) et G4= 49/339 (14,45%)
- Une neutropénie G3 et G4 était observée dans 181 cas / 339cycles soit 53,39% : G3 = 76/339 (22,41%) et G4 : 105/339 (31%). (Tableau 28)

Tableau 28 : Répartition des neutropénies selon les grades au cours des 6 cycles de RFC

Neutropénie	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3	Cycle 4	Cycle 5	Cycle 6
G1- G2	18 (27,69 %)	22 (35,48 %)	11 (19,64%)	9 (15 ,51%)	14 (26,92%)	9 (19,56%)
G3 – G4	31 (47,69 %)	28 (45 ,16%)	36 (64,28 %)	34 (58,62%)	23 (44,23%)	29 (63,04%)
Total	65cycles reçus, contrôlés	62 cycles reçus, contrôlés	60 cycles reçus,56 cycles contrôlés	58 cycles reçus, contrôlés	54 cycles reçus et 52 cycles contrôlés	47 cycles reçus, 46 contrôlés

1.4. Leucopénie :

- Une leucopénie G 1 à 4 a été observée dans 259 cas sur 339 cycles soit 76,40 %
- Une leucopénie G1 et G2 a été notée dans 143 cas / 339 cycles soit 42,18% : G1 = 62/339 cycles (18,28%) et G2 = 81 / 339 (24%).
- Une leucopénie G3 et G4 était observée dans 116 cas / 339cycles soit 34,21% : G3 = 95/339 (28%) et G4 = 21 / 339 (6,19%).

1.5 Lymphopénie :

Une lymphopénie < 400 / μ l a été observée dans 65 cas / 339 cycles soit 19 %.

2. Les complications infectieuses durant le traitement par RFC :

Les infections sont les complications les plus fréquentes. Elles ont été observées chez 23 patients sur 65 soit 35,38 %. 30 épisodes infectieux sur 346 cycles ont été enregistrés soit 9% dont 11 cas (3,17%) étaient des infections majeures fébriles, traitées en milieu hospitalier. Parmi les 11 infections fébriles, on déplore 5 décès soit 45,45%. Les 19 autres infections mineures étaient pour la majorité traitées par antibiothérapie en ambulatoire. Les infections étaient fréquentes et récurrentes chez 6 patients souvent entre le cycle 4 et 5. (tableau 29)

Tableau 29 : Corrélation entre les cytopénies post -RFC et infections.

	Neutropénies G 1-2	Neutropénies G 3-4	Neutropénies fébriles	Infections sans fièvre	Total infections
Cycle 1	18(28%)	31(48%)	3	2	5(16,7%)
Cycle 2	22(35%)	28(45%)	1	2	3 (10%)
Cycle 3	11(20%)	36(64%)	2	2	4 (13%)
Cycle 4	9(15%)	34(59%)	4	5	9 (30%)
Cycle 5	14(27%)	23(44%)	1	5	6 (20%)
Cycle 6	9(19 %)	29(63%)	0	3	3(10%)
Total	83	181	11	19	30(100%)

Il s'agit d'infections documentées, cliniques ou biologiques dans les 30 cas (Tableau 30) Les localisations cliniques sont des infections bactériennes dans 26 cas / 30 soit 86,66 %, de siège pulmonaire dans 17 cas / 26 infections (65,38 %), 1 cas d'infection urinaire, 2 cas d'abcès dentaire, 2 cas de furoncle cutanée, 1 cas d'infection digestive, 1 cas d'infection d'origine génitale et 2 cas d'angine.

Parmi les infections documentées biologiquement, il s'agit d'une bactériémie dans 2 cas (6,7 %) sur 30 à germes E. coli et Klebsiella associées à un abcès et une aspergillose pulmonaire dans un cas et un cas de pneumopathie.

On remarque que la réactivation à VZV est une cause récurrente d'infections chez ces patients traités par RFC : 2 patients / 30 infections (6,7 %) ont eu un Zona pendant le traitement.

Tableau 30 : Caractéristiques des infections

Infection	Nombre	Pourcentage
Documentée /clinique bactérienne	26	86,6
Documentée biologique	2	6,7
Documentée /clinique virale	2	6,7
Total	30	100

3. Toxicités hématologiques tardives

Les patients étaient considérés comme ayant des cytopénies tardives de grade 1 à 4 entre 2 et 12 mois. Parmi les 51 patients en réponse [RC (RC, RCi), RP, RPn], 46 étaient évaluable pour la toxicité hématologique tardive à 3 mois, 39 à 6 mois, 35 à 9 mois et 34 patients à 12 mois.

- À 3 mois, 18 patients sur 46 évaluable sur la toxicité hématologique (39, 13 %) présentait des neutropénies G1 à G4 dont 9 cas (19,56%) de G3-G4.
Des cytopénies G2-4 ont été objectivées chez 14 parmi les 46 patients évaluable à 3 mois (30,5%), 3/46 (6,5%) patients avaient une cytopénie G2 et 11/46 (24%) une cytopénie G3-4.
- À 6 mois après le FCR, 13 cas sur 39 évaluable sur la toxicité hématologique (33%) ont présenté une neutropénie G1-G4 dont 3 cas (7,7 %) de G3- G4.
8 patients parmi les 39 évaluable (20,5 %) avaient une cytopénie de G2 -4 : 3/39 (7,7 %) de G2 et 5/39 (12,8%) de G3-4.
- À 9 mois, on enregistre, 7 cas sur 35 évaluable sur la toxicité hématologique (20 %) de neutropénies G1 à G4 dont un cas (3%) est de G3-G4.
Une cytopénie de G2-4 a été rapportée chez 6 patients (17,14%) / 35 évaluable. Elle était de grade 2 chez 3 patients (8,57%) et de grade 3 à 4 chez 3 patients (8,8%).
- À 12 mois, on ne note pas de neutropénie de G1-4 ni de cytopénie G2-4 mais plutôt une leucopénie G1 avec persistance de la lymphopénie mais $> 400 / \mu\text{l}$, une anémie de grade 1 et 2 cas de thrombopénie G1. (Tableau 31)

Tableau 31 : Toxicités hématologiques tardives

Cytopénies	3 mois N= 46	6 mois N= 39	9 mois N=35	12 mois N=34
Anémie G 1- 2	3(6,52 %)	3 (7,69%)	1(2,85 %)	1(3%)
G 3-4	1(2 ,17%)	1(2,56%)	1 (2,85%)	0 (0 %)
Thrombopénie G 1- 2	4(8,69%)	1(2,56%)	0 (0%)	2(5,88%)
G 3-4	1(2,17%)	3(7 ,69 %)	1 (2,85 %)	0 (0 %)
Leucopénie G 1- 2	16 (34,78%)	15 (38,46 %)	3 (8,57%)	1 (3%)
G 3-4	3(6,52%)	1(2,56%)	1(2,85%)	0(0%)
Neutropénie G 1- 2	9(19,56 %)	10 (25, 64%)	3 (8,57 %)	0(0%)
G 3-4	9(19,56 %)	3(7,69%)	1(2,9%)	0(0%)
Lymphopénie < 400 / μl	0(0%)	1(2,56%)	1(3%)	0(0%)

4. Les infections tardives après la fin du traitement entre 3 et 12 mois.

12 épisodes infectieux tardifs (11 infections bactériennes et 1 virale) ont été relevés entre 3 et 12 mois parmi les 51 patients en réponse (23, 52%). Ces infections tardives étaient plus fréquentes chez les patients qui étaient cytopéniques à 6 mois, 4 cas sur 39 patients (10%) et principalement les infections bactériennes (100%), notamment les infections pleuropulmonaires.

On note 2 infections fébriles graves (pneumopathies) à 3 mois et 1 infection grave fatale (pneumopathie) sur leuco-neutropénie G4 à 6 mois (Tableau 32)

Tableau 32 : Le type d'infections tardives

Infections	3 mois n= 46	6mois n =39	9 mois n= 35	12 mois n =34
Bactériennes Pulmonaire	2 (4%)	4(10,25%)	3(8%)	2(6%)
Virales Zona	1(2%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Fongique	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Total	3(7%)	4(10%)	3(8%)	2(6%)

5. Toxicités extra-hématologiques :

Des effets secondaires grades 3 ou 4 liés à la perfusion du Rituximab ont été observés chez 4 patients (6,1 %). Les plus fréquents étaient des signes respiratoires. Tous ces symptômes avaient disparu après diminution de la vitesse ou l'arrêt de la perfusion. La reprise de la perfusion du Rituximab a été sans incidents. Aucun décès lié à la perfusion n'a été observé.

La toxicité digestive à type de nausées et vomissements n'a pas été documentée mais aucun traitement per os n'a été relayé en intra-veineux à cause des troubles digestifs.

Le syndrome de lyse tumorale a été fatal chez un patient avec une hyperuricémie, une insuffisance rénale aiguë (urée =2, une clairance à la créatinine à 21,71 ml/mn) et une hyperkaliémie majeure (9 meq/l).

Une toxidermie de grade 2-3 confirmée par une biopsie cutanée secondaire au Bactrim a été observée chez un patient nécessitant l'arrêt du traitement prophylactique

On ne note pas de toxicités rénales liées au RFC ni d'anémie hémolytique auto-immune.

Une toxicité hépatique G 3-4 a été observée chez 4 patients dans un contexte fébrile secondaire à une neutropénie G4 avec pneumopathies sévères. Cette toxicité est survenue précocement durant le traitement, après la deuxième cure chez 1 patient et après 3 cures et plus chez 3 patients.

Les sérologies virales : Ag Hb S, Ag HbC et HIV étaient négatives chez 3 patients et positive à l'hépatite B chez le 4^{ème} malade. Il s'agit probablement d'une réactivation virale de l'hépatite B (non confirmée à l'institut Pasteur). (On déplore 2 décès par toxicité hépatique et infection pulmonaire)

Cancer secondaire : Un carcinome non à petites cellules type adénocarcinome pulmonaire est survenu à 42 mois après la sixième cure chez un patient âgé de 45 ans, sans aucun antécédent de néoplasies familiales ni de tabagisme. Il est très probablement secondaire à la fludarabine. Il est décédé dans un délai de 17 mois après le diagnostic et traitement du carcinome pulmonaire et dans un délai de 59 mois après le traitement de la LLC (décès après la date de pointe).

6. Les causes d'arrêt du traitement

Sur 65 patients, 18 (27,7%) ont arrêté leur traitement particulièrement aux cycles C5 et C6. Les causes d'arrêt sont :

- 1 décès secondaire au syndrome de lyse tumoral survenu au quatrième jour de la première cure (1,5%).
- 14 cas sur 18 patients (78%) de neutropénies G 4 :

Neutropénies G4 prolongées au-delà de 2 mois en particulier à l'initiation du cycle 4 : 10 cas sur 18 (56 %)

Neutropénies G4 fébriles associées à une infection grave : 4 cas (22%) dont 3 cas étaient associés à une toxicité hépatique.

- 2 cas sur 18 (11 %) de causes infectieuses graves (pneumopathies) sans neutropénie
- 1 cas (5,6%) de progression de la maladie après la troisième cure.

Ainsi, il apparaît que pour les 18 patients chez lesquels le traitement a été interrompu, tous ont présenté une complication grave justifiant un arrêt prématuré du traitement. La cause la plus fréquente de l'arrêt du traitement était la neutropénie G4 prolongée (14 cas soit 78 %)

III.4 Courbes de survie :

La médiane de suivi de cette cohorte est de 23 mois (1 à 55 mois), 17 événements ont été observés (progression ou échecs, rechutes et décès). 9 patients étaient décédés au moment du recueil des données.

1. Courbe de survie globale (figure 16)

On a observé 6 décès à 2 ans et 9 décès à 55 mois.

- La survie globale à 2 ans est de 87,2 % avec un intervalle de confiance [IC à 95 % : 78 % - 96%]
- La survie globale à 55 mois est de 71,1% avec un [IC à 95% :49,3%- 90,9%].
- La médiane de survie globale n'est pas atteinte.

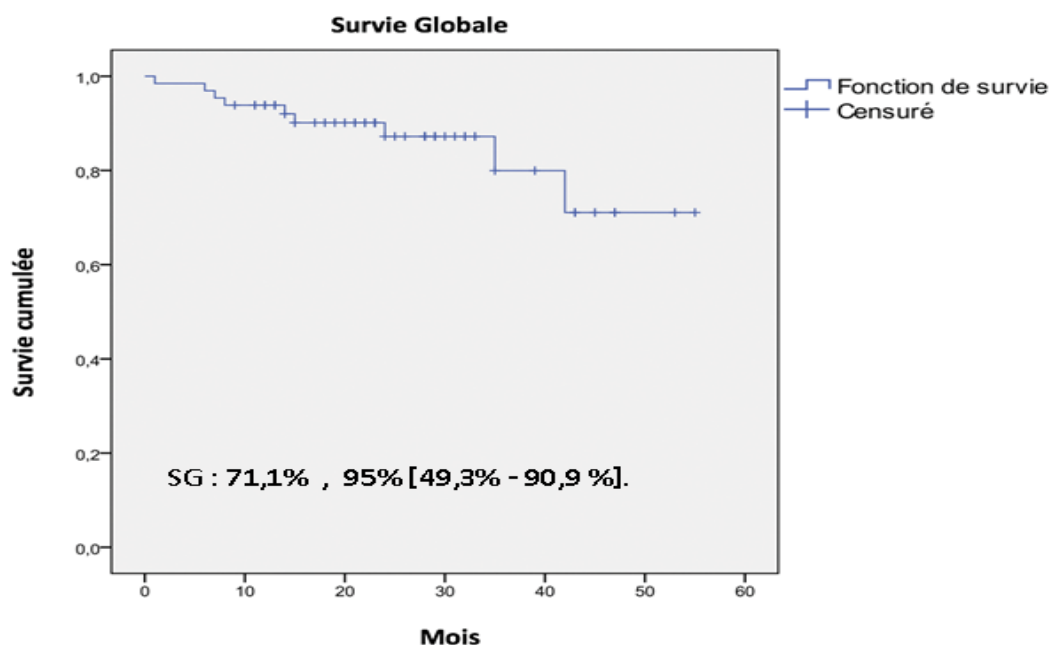


Figure 16 : Survie globale de tous les patients à 55 mois

2. Survie sans événements. (figure 17)

- 12 évènements ont été observés à 2 ans et 17 évènements à 55 mois
- La survie sans évènement (SSE) à 2 ans est de 78,1 % avec un [IC à 95 % : 66,7 % - 89,5%]
- La survie sans événements à 55 mois est de 43,6 %, [IC à 95% :22,8 % - 64,4 %].
- La courbe montre une médiane de survie sans événements à 43 mois.

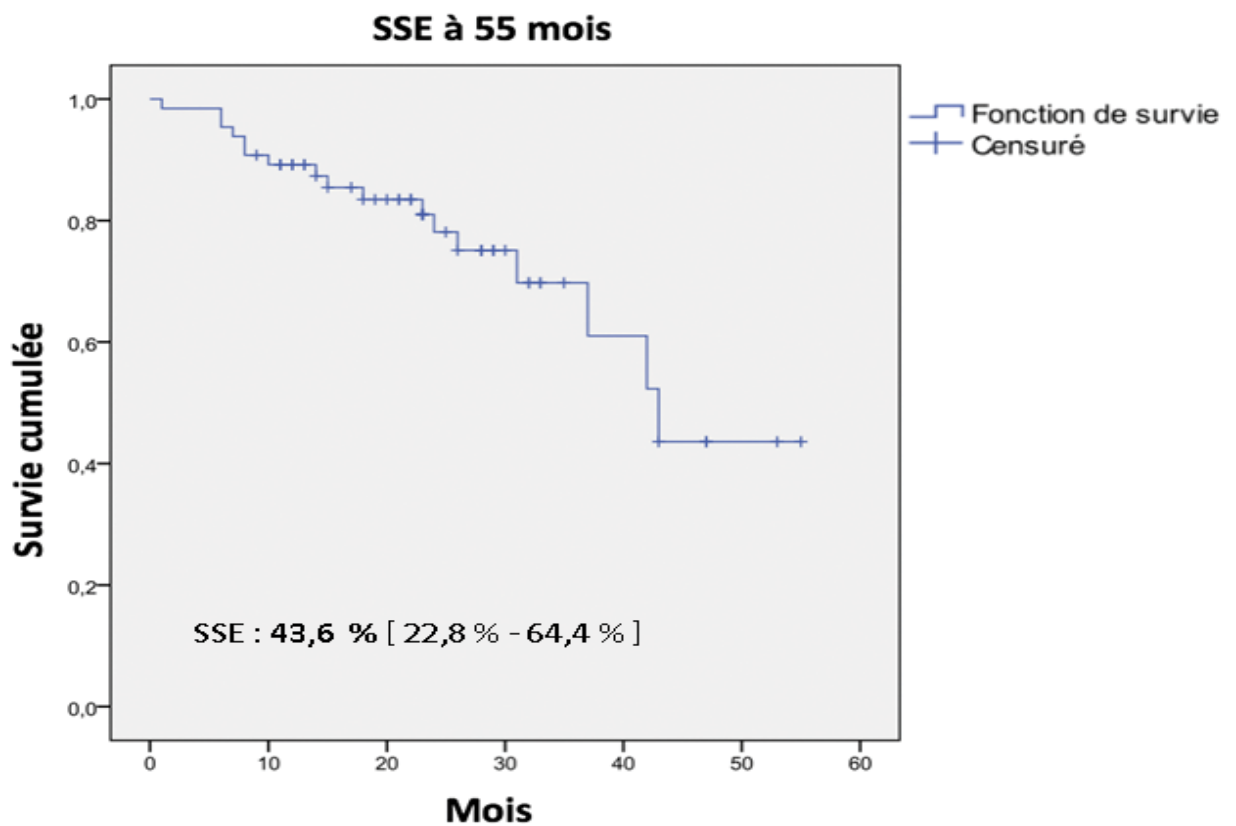


Figure 17 : Survie sans événements de tous les patients à 55 mois (n= 65)

3. Survie sans progression (figure 18)

- 10 évènements ont été observés à 2 ans et 13 évènements à 55 mois
- La survie sans progression (SSP) est de 81,2% à 2 ans avec un [IC à 95 % : 70,4%-92 %]
- La survie sans progression à 55 mois est de 55,6 %, [IC à 95 % : 28,2 %- 83 %]
- La médiane de survie sans progression n'est pas atteinte.

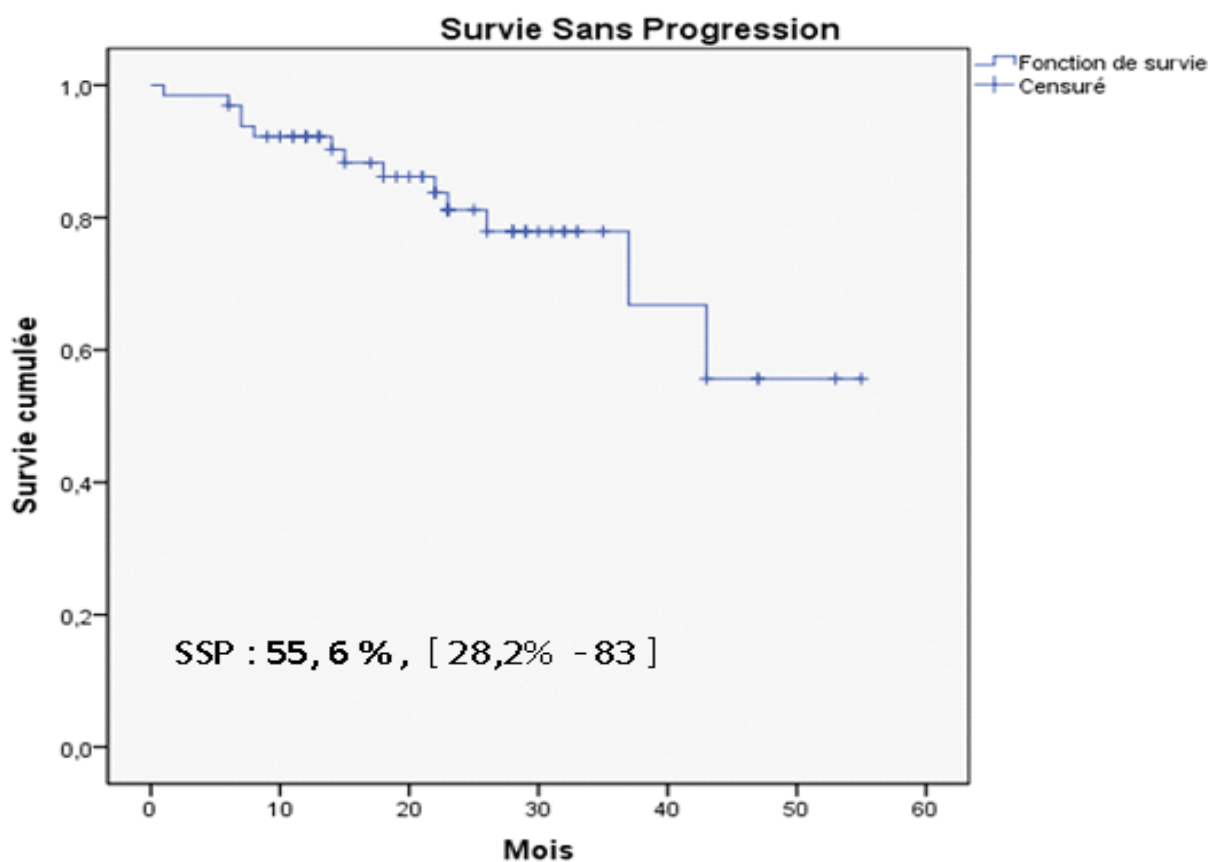


Figure 18 : Survie sans progression de tous les patients à 55 mois (N = 65)

4. Comparaison des survies selon les facteurs pronostiques

4.1 Comparaison des survies selon l'ECOG

- Survie globale selon l'ECOG 0-1 versus ECOG 2 (figure 19)

- 6 décès (30%) ont été constatés chez les 20 patients avec un ECOG 2 à 2 ans et 9 décès (45%) à 45 mois. Cependant, aucun décès n'est survenu chez les patients avec un ECOG 0-1.
- La SG à 24 mois chez les patients présentant un score ECOG 0-1 est de 100 % versus 61 %, [IC à 95 % : 37,7% - 84,3 %] chez les patients avec un score ECOG 2.
- La SG à 45 mois des patients présentant un score ECOG 0-1 est de 100 % versus 32,5 %, [IC à 95 % : 0,2% -64,8 %] chez les patients avec un score ECOG 2.
- La médiane de SG n'est pas atteinte pour le groupe de patients avec un ECOG 0-1.
- La médiane de SG est à 38 mois pour le groupe avec un ECOG 2.
- La différence entre les deux groupes est significative ($p < 0,0001$).

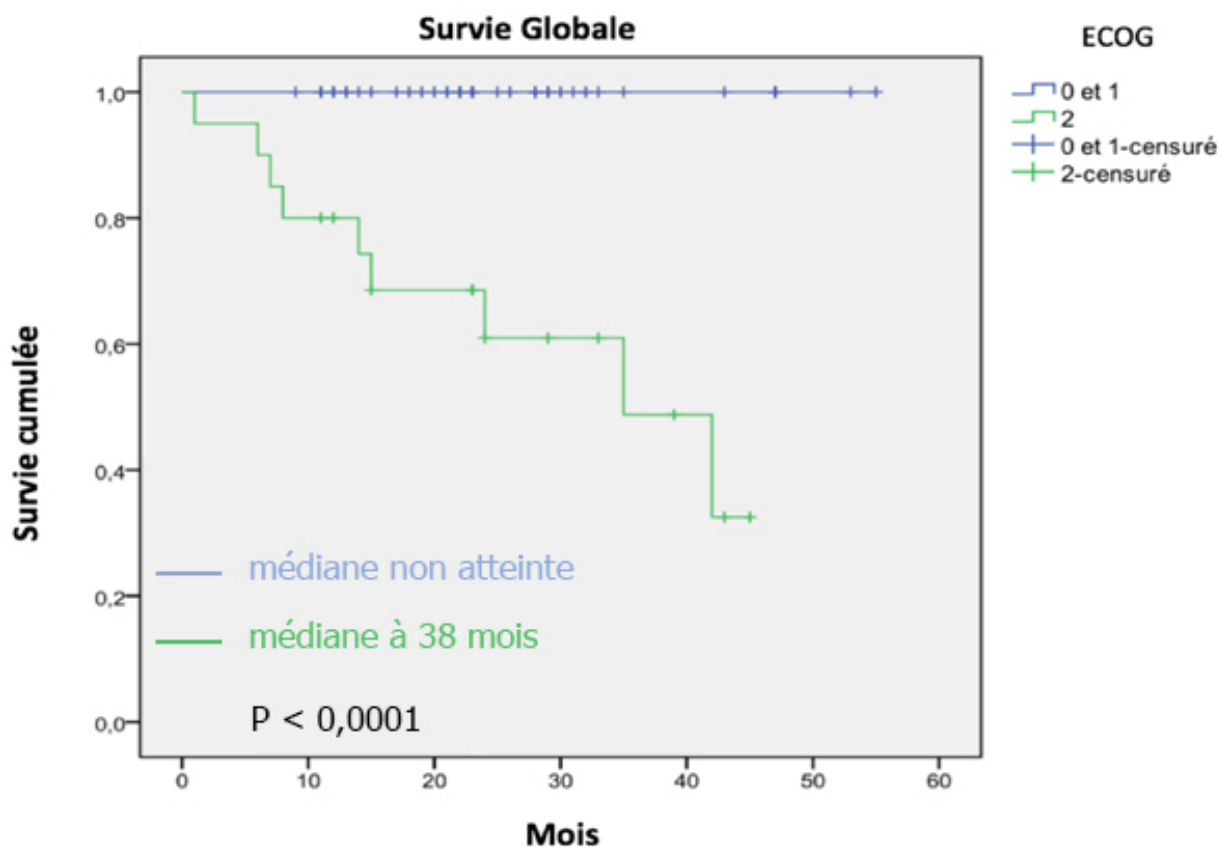


Figure 19 : Survie globale selon l'ECOG 0-1 versus ECOG 2

- Survie sans événements selon l'ECOG 0-1 versus ECOG 2 (figure 20)

- 2 événements ont été observés à 2 ans et à 55 mois parmi les 45 patients avec un ECOG 0-1 soit 4,44% versus 10 événements (50%) à 2 ans et 15 (75%) à 43 mois chez les 20 patients à ECOG 2.
- La SSE des patients présentant un score ECOG 0 -1 est de 93,2 %, [IC à 95% :84 %- 100%] puis un plateau est maintenu jusqu'à 55 mois.
- La SSE des patients chez les patients avec un score ECOG 2 est de 46,5%, [IC à 95 % : 23,2 %-69,8%] à 2 ans et 00% à 43 mois.
- La médiane de SSE n'est pas atteinte pour le groupe de patients avec un ECOG 0-1, elle est à 24 mois pour la cohorte à ECOG 2.
- La différence entre les deux groupes est significative ($p < 0,0001$).

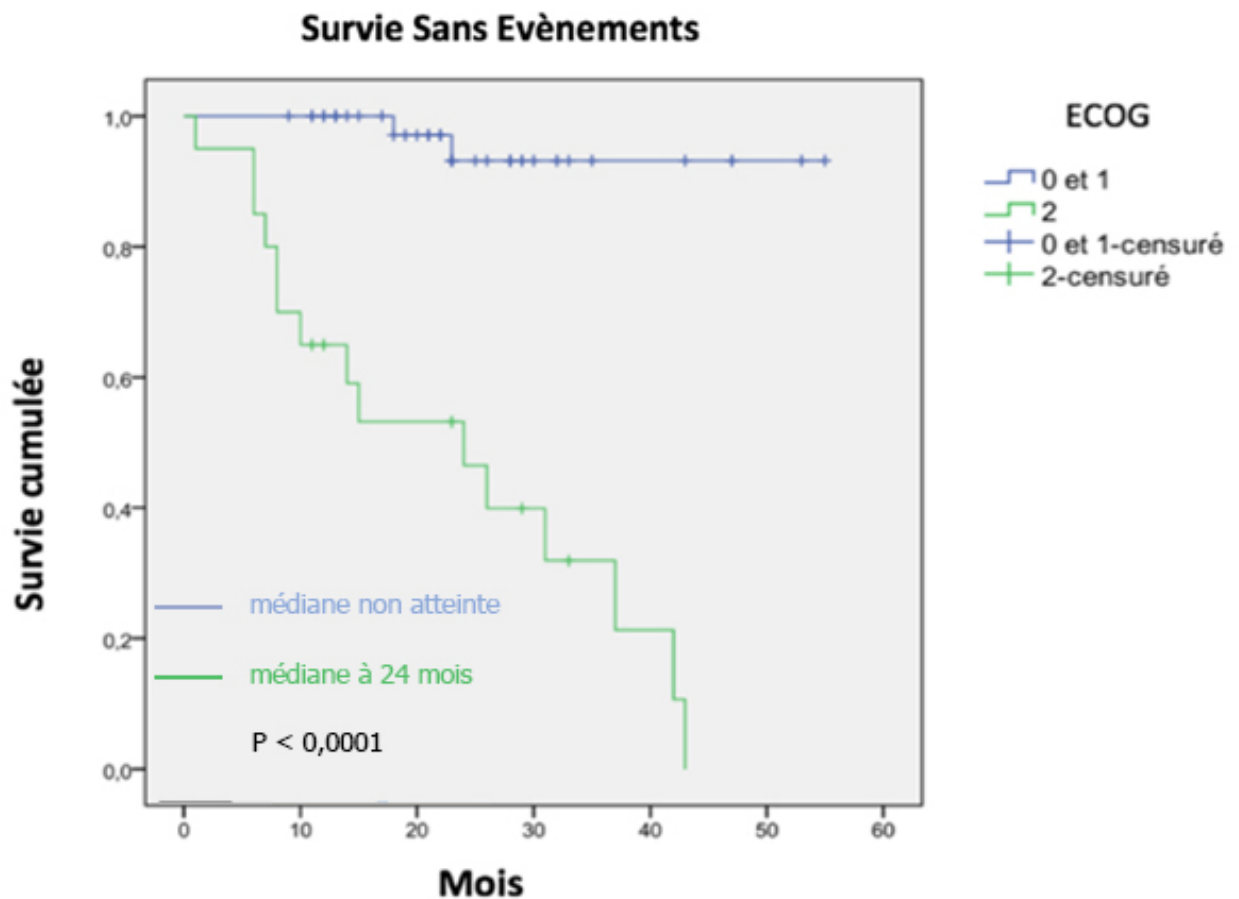


Figure 20 : Survie sans événements selon l'ECOG 0-1 versus ECOG 2

-Survie sans progression selon l'ECOG 0-1 versus ECOG 2 (figure 21)

- 2 évènements ont été observés à 2 ans et à 55 mois parmi les 45 patients avec un ECOG 0-1 soit 4,44 % versus 8 évènements (40%) à 2 ans et 11 (55%) à 43 mois chez les 20 patients avec un ECOG 2.
- La SSP des patients présentant un score ECOG 0-1 est de 93,2 %, [IC à 95 % : 84 % -100 %] puis un plateau est maintenu jusqu'à 55 mois.
- La SSP chez les patients avec un score ECOG 2 est de 51,9%, [IC à 95% : 26,8 % -77,0%] à 2 ans et 00% à 43 mois.
- La médiane de SSP n'est pas atteinte pour le groupe de patients avec un ECOG 0-1.
- La médiane de SSP est à 26 mois pour la cohorte avec un ECOG 2.
- La différence entre les deux groupes est significative ($p < 0,0001$) .

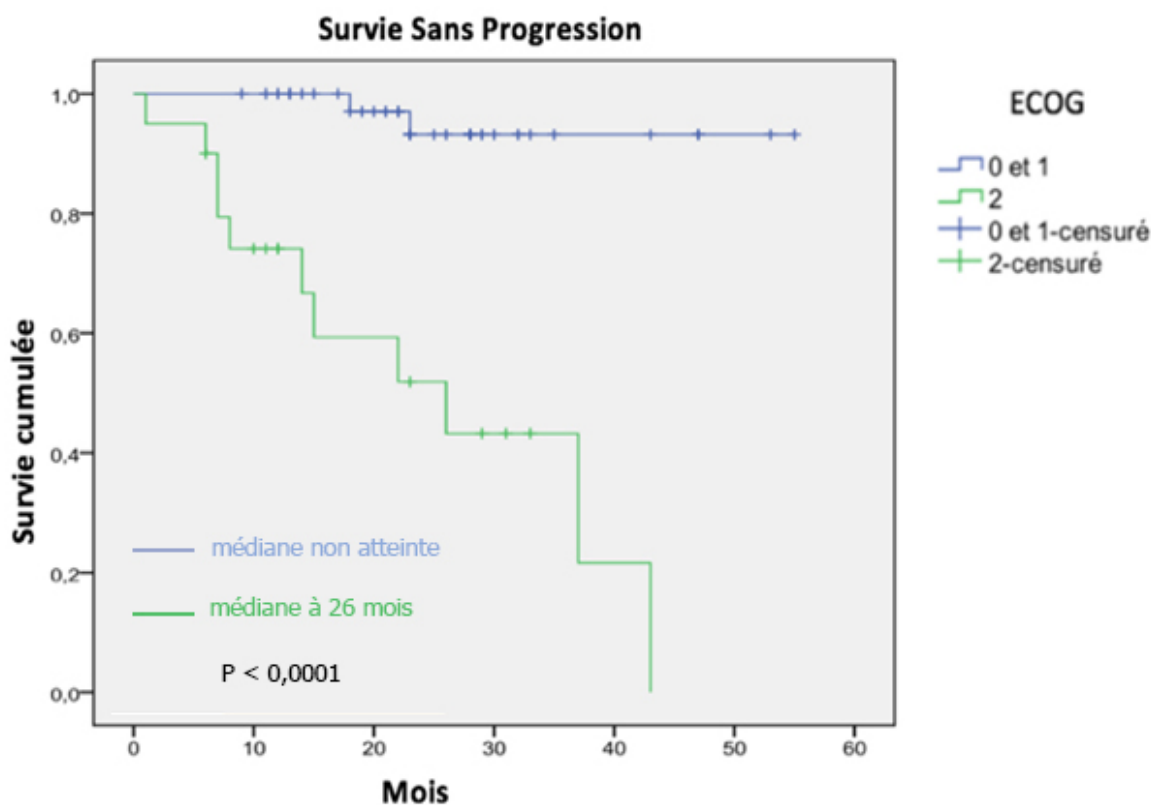


Figure 21 : Survie sans progression selon l'ECOG 0-1 versus ECOG 2

4.2 Comparaison des survies selon les signes généraux

- Survie globale selon les signes généraux (figure 22)

- 5 décès (21,5%) à 24 mois et 8 (34,78%) à 47 mois ont été observés parmi les 23 patients présentant des signes généraux versus 1 décès (2,38%) à 24 et à 55 mois chez les 42 patients sans aucun symptôme.
- La SG à 24 mois chez les patients ne présentant aucun symptôme est de 97,6%, [IC à 95% : 92,9 % - 100%] puis un plateau est maintenu jusqu'à 55 mois.
- La SG à 24 mois des patients présentant des signes généraux est de 70,3%, [IC à 95% : 49,7 %-90,9%] et à 47 mois, la SG est de 45,2%, [IC à 95 % : 13,4% - 77%].
- La médiane de SG n'est pas atteinte pour le groupe de patients sans signes généraux.
- La médiane de SG est à 42 mois pour le groupe de patients présentant des signes généraux.
- La différence entre les deux groupes est significative ($p = 0.002$).

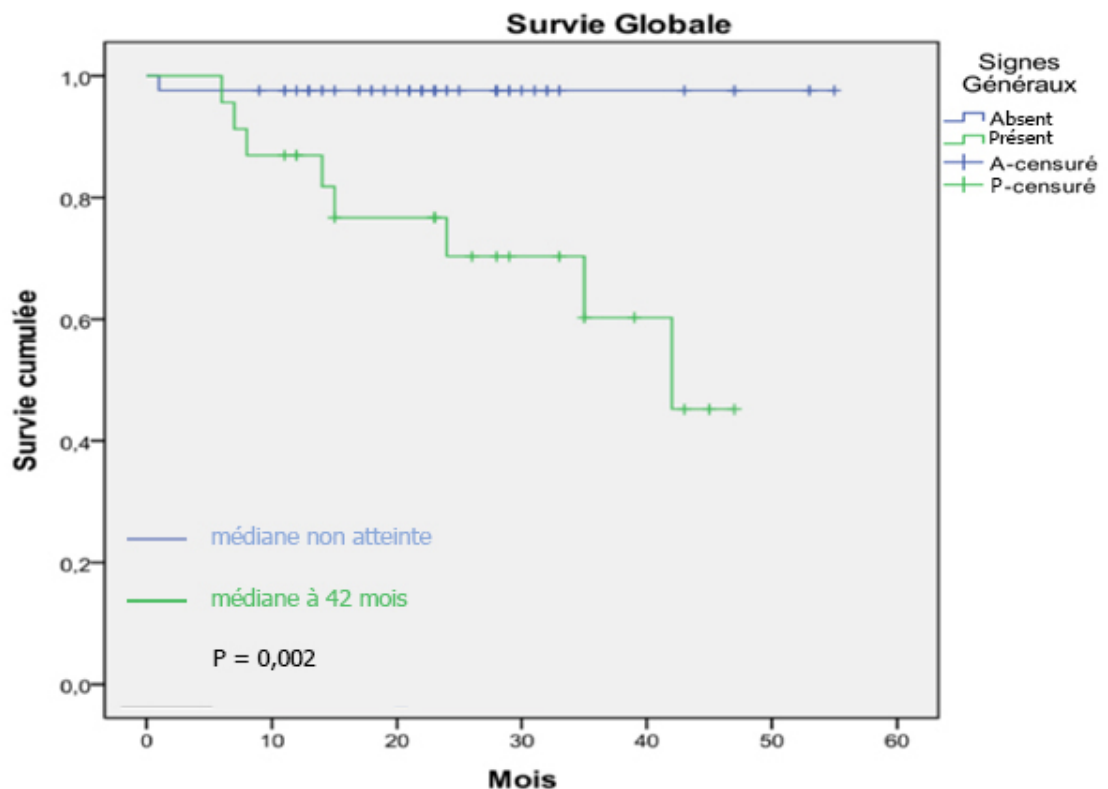


Figure 22 : Survie globale selon les signes généraux.

- Survie sans événements selon les signes généraux (figure 23)

- 4 événements (9,52%) ont été observés chez les patients ne présentant aucun symptôme à 2 ans et à 55 mois versus 8 (34,78%) à 2 ans et 13 (56,52 %) à 47 mois chez les patients avec des signes généraux.
- La SSE chez les patients ne présentant aucun signe général est de 87,7 %, [IC à 95% : 75,9% - 99,5%] à 2 ans puis un plateau est maintenu jusqu' à 55 mois.
- La SSE des patients présentant des signes généraux est de 62,2 %, [IC à 95 % : 41 % - 83,4%] à 2 ans et de de 12,1 %, [IC à 95 % : 0 %- 83,4 %] à 47 mois.
- La médiane de SSE n'est pas atteinte chez les patients avec aucun symptôme. Cependant, chez les patients avec des signes généraux, la médiane de SSE est à 31 mois.
- La différence entre les deux groupes de patients est significative ($p = 0.001$) .

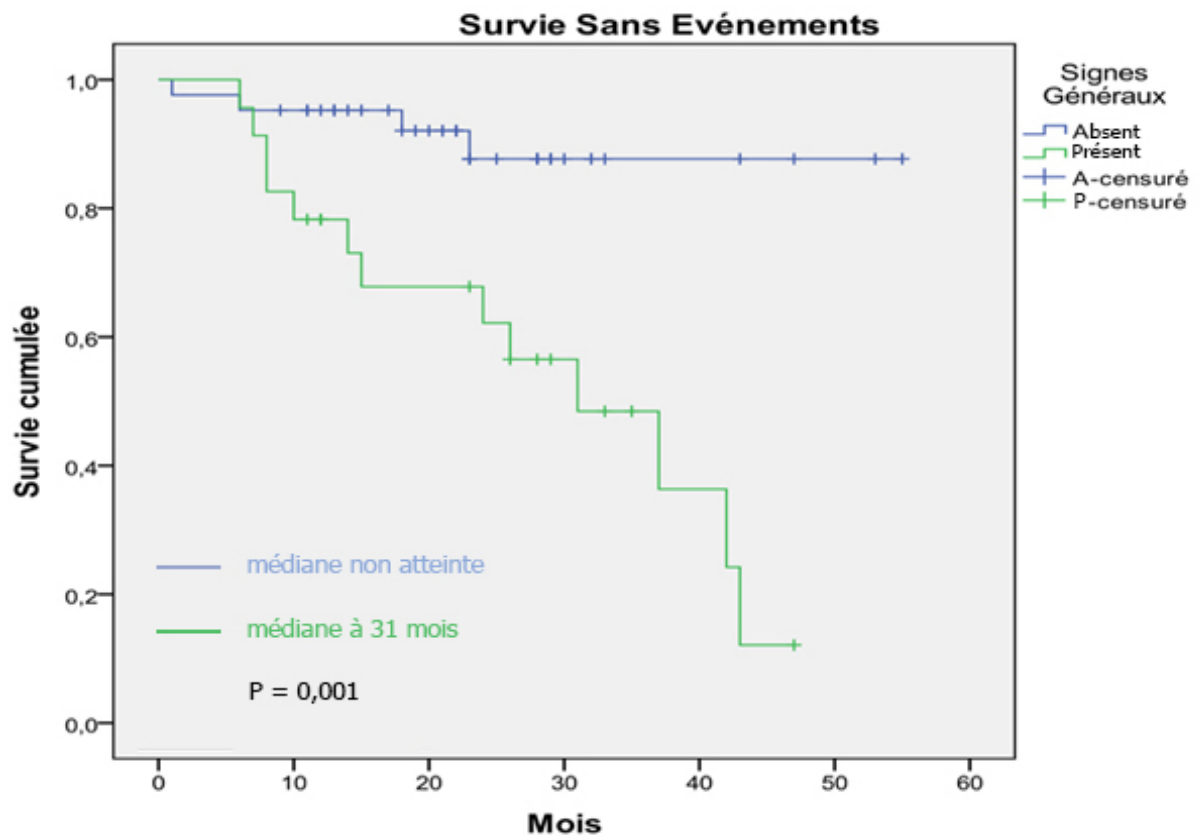


Figure 23 : Survie sans événements selon les signes généraux.

- Survie sans progression selon les signes généraux (figure 24)

- 3 événements (7,14%) ont été requis à 24 et à 55 mois chez les patients avec aucun signe général versus 7 (30,43%) à 24 mois et 10 (43,47%) à 47 mois chez les patients présentant des signes généraux.
- La SSP des patients ne présentant pas des signes généraux est de 89,9%, [IC à 95 % : 78,5% - 100 %] à 2 ans puis un plateau est maintenu jusqu' à 55 mois.
- La SSP à 2 ans chez les patients avec des symptômes est de 64,9%, [IC à 95% : 43,3%- 86,5%] à 2 ans et de 19,5 %, [IC à 95 % : 0 %-51,6 %] à 47 mois.
- La médiane de SSP n'est pas atteinte pour le groupe de patients ne présentant aucun symptôme.
- Une médiane de SSP est à 37 mois pour le groupe de patients avec des signes généraux.
- La différence entre les deux groupes est significative ($p = 0.001$)

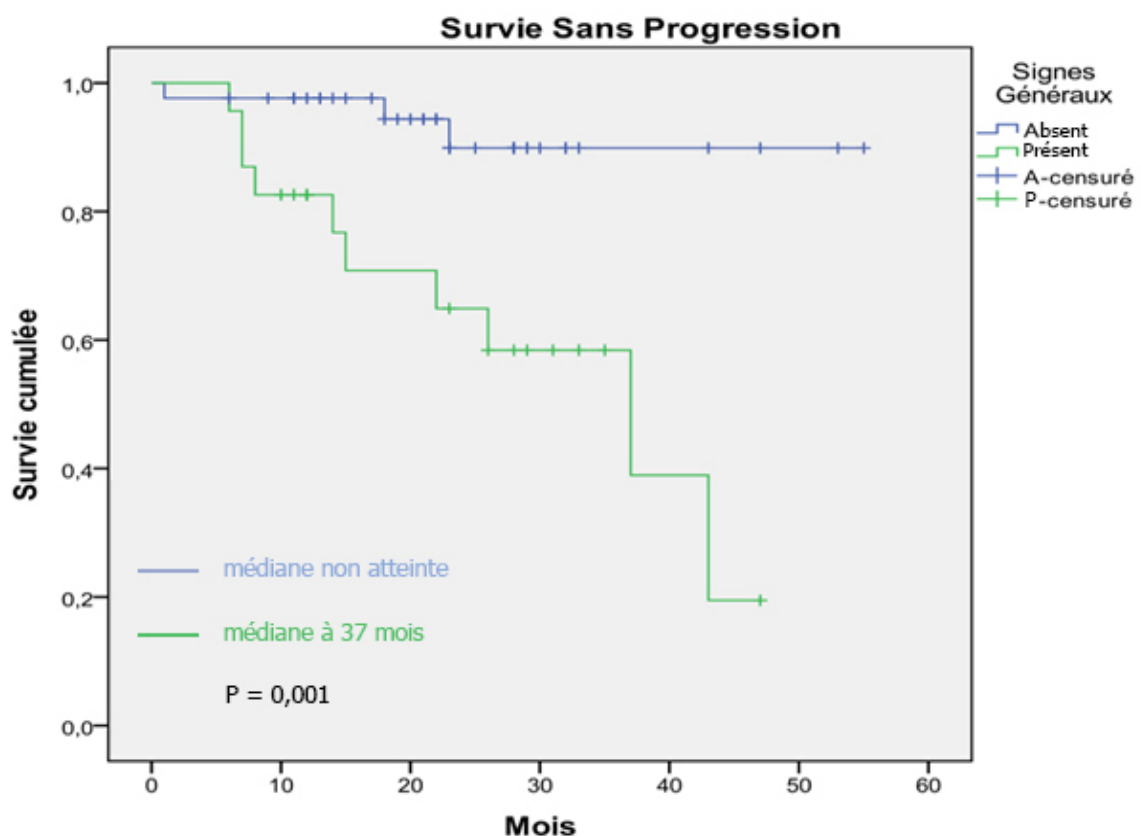


Figure 24 : Survie sans progression selon les signes généraux.

4.3 Comparaison des survies selon le score CIRS

- Survie globale selon le score CIRS 0-1 versus score CIRS 2-5 (figure 25)

- Aucun décès à 2 ans et 2 (4,76 %) à 55 mois ont été observés chez les 42 patients avec un score CIRS 0-1 versus 6 (26%) à 2 ans et 7 (30,43%) à 47 mois pour les 23 patients avec un score CIRS 2-5.
- La SG à 24 mois des patients présentant un score CIRS 0-1 est de 95,2%, [IC à 95 % : 86,2% - 100 %] versus 76%, [IC à 95 % : 58,9% - 93,1 %] pour les patients avec un score CIRS 2-5.
- La SG à 47 et à 55 mois des patients présentant un score CIRS 0-1 est de 79,4%, [IC à 95 % : 50 % - 100%] versus 60,8%, [IC à 95 % : 30,8% - 90,8%] à 47 mois pour les patients avec un score CIRS entre 2-5.
- La médiane de SG n'est pas atteinte pour les deux groupes de patients.
- La différence entre les deux groupes est significative ($p= 0.013$).

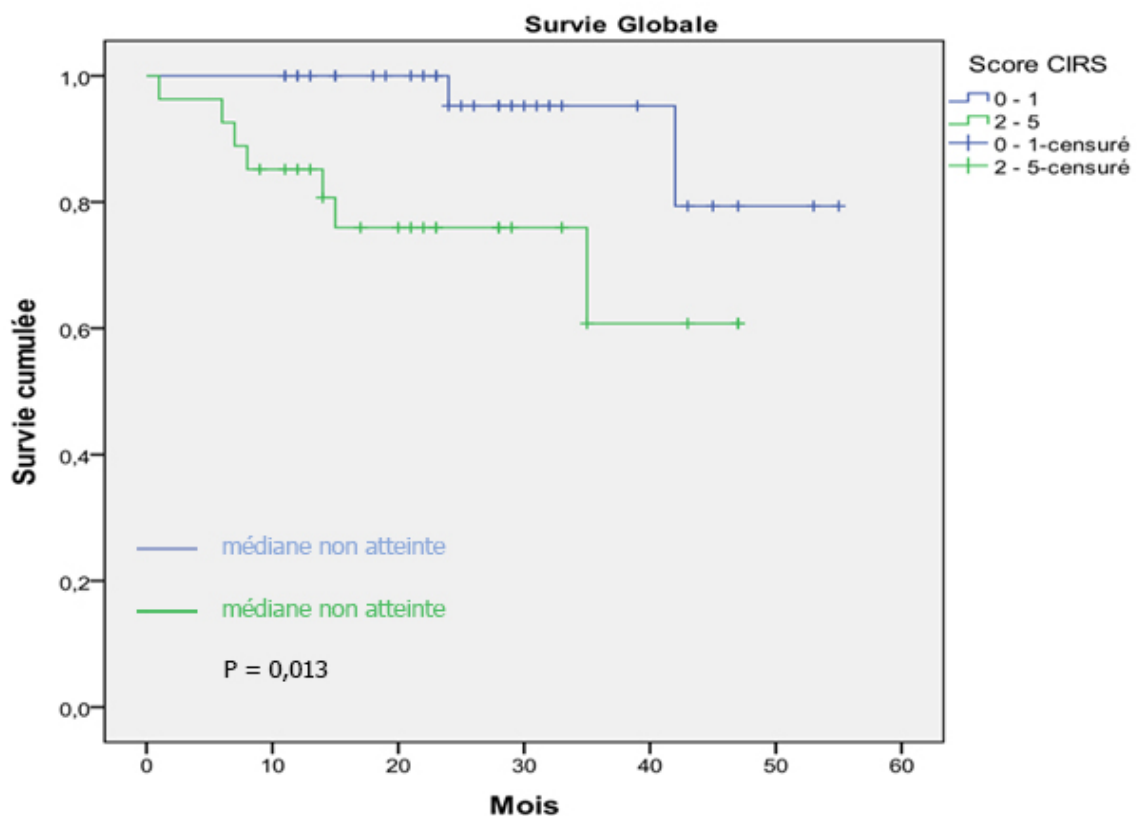


Figure 25 : Survie globale selon le score CIRS 0-1 versus score CIRS 2-5.

- Survie sans événements et sans progression selon le score CIRS 0-1 versus score CIRS 2-5

En séparant les patients en très bon état général (CIRS 0-1) et ceux en bon état général (CIRS 2-5), on ne visualise pas de différence en termes de SSE ($P=0.801$) et de SSP ($p = 0.593$).

4. 4 Comparaison des survies selon l'expression du facteur de prolifération, le CD38

- Survie globale selon l'expression du facteur de prolifération, le CD38. (figure 26)

- La SG des patients avec un CD38 négatif est de 83,1%, [IC à 95 % : 69,4 % -96,8 %] à 24 mois puis un plateau est maintenu jusqu'à 55 mois.
- Pour les patients avec un CD38 positif, la SG est de 90,7 %, [IC à 95 % : 77,8 % - 100 %] à 24 mois et de 63,5%, [IC à 95 % : 29,8 % - 97,2 %] à 53 mois.
- La médiane de la SG n'est pas atteinte quel que soit l'expression du facteur de prolifération (CD38) comme l'illustre la figure 26.
- La différence entre les deux groupes n'est pas significative ($p=0,607$) .

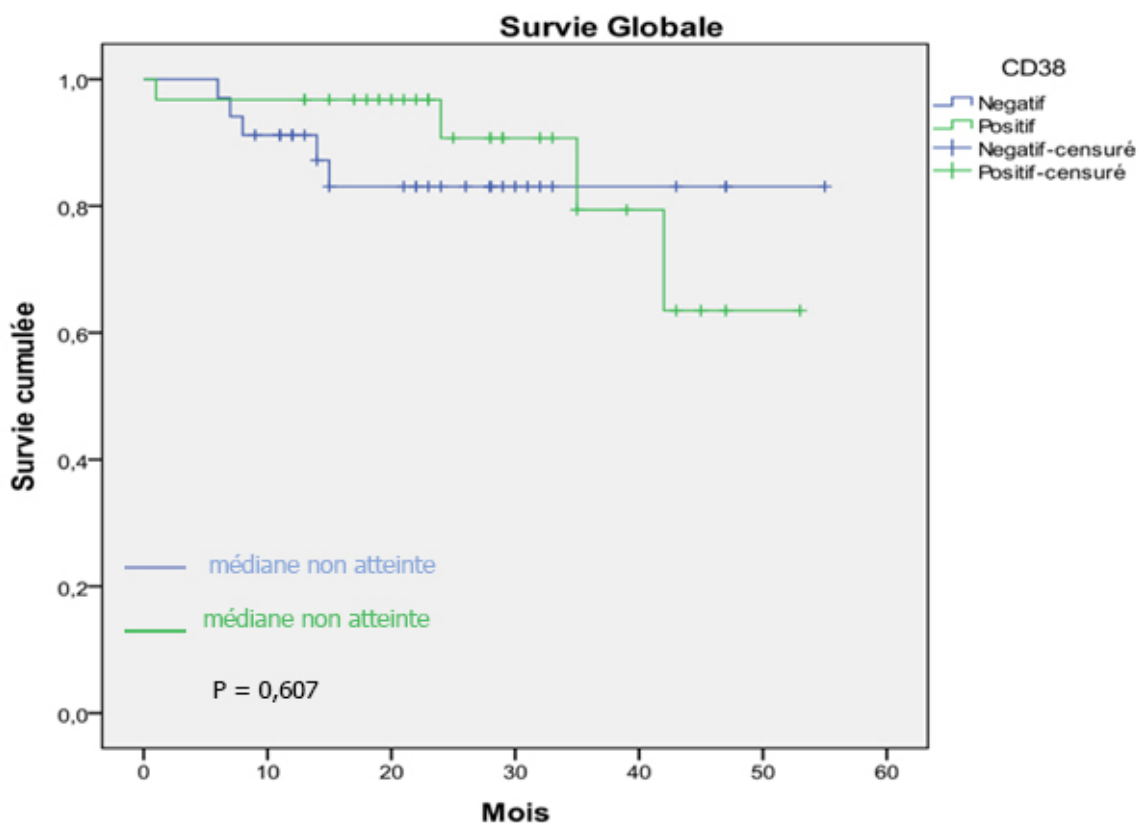


Figure 26 : Survie globale selon l'expression du facteur de prolifération, le CD38.

- **Survie sans évènements selon l'expression du facteur de prolifération, le CD38 (figure 27)**

- 8 événements (23,52%) ont été observés à 2 ans et à 55 mois chez les 34 patients à CD38 négatif versus 4 (12,90 %) à 2 ans et 9 (29%) à 55ans parmi les 31 patients à CD38 positif.
- À 24 mois, la SSE des patients avec un CD38 négatif est de 70,2%, [IC à 95% : 52 % - 88,4%] versus 84,7,[IC % à 95 % 70.2 % -99.2 %] chez les patients avec un CD38 positif.
- À 55 mois, la SSE des patients avec un CD38 négatif est de 70,2%, [IC à 95 % : 52 % - 88.4 %] versus 28 %, [IC à 95 % : 0 % -59.4 %] chez les patients avec un CD38 positif. La différence est significative à 55 mois ($p < 0.001$).
- La médiane de la SSE n'est pas atteinte pour le groupe des patients avec un CD38 négatif et elle est à 42 mois chez les patients avec un CD38 positif.
- La différence entre les deux groupes de patients n'est pas significative ($p = 0.958$).

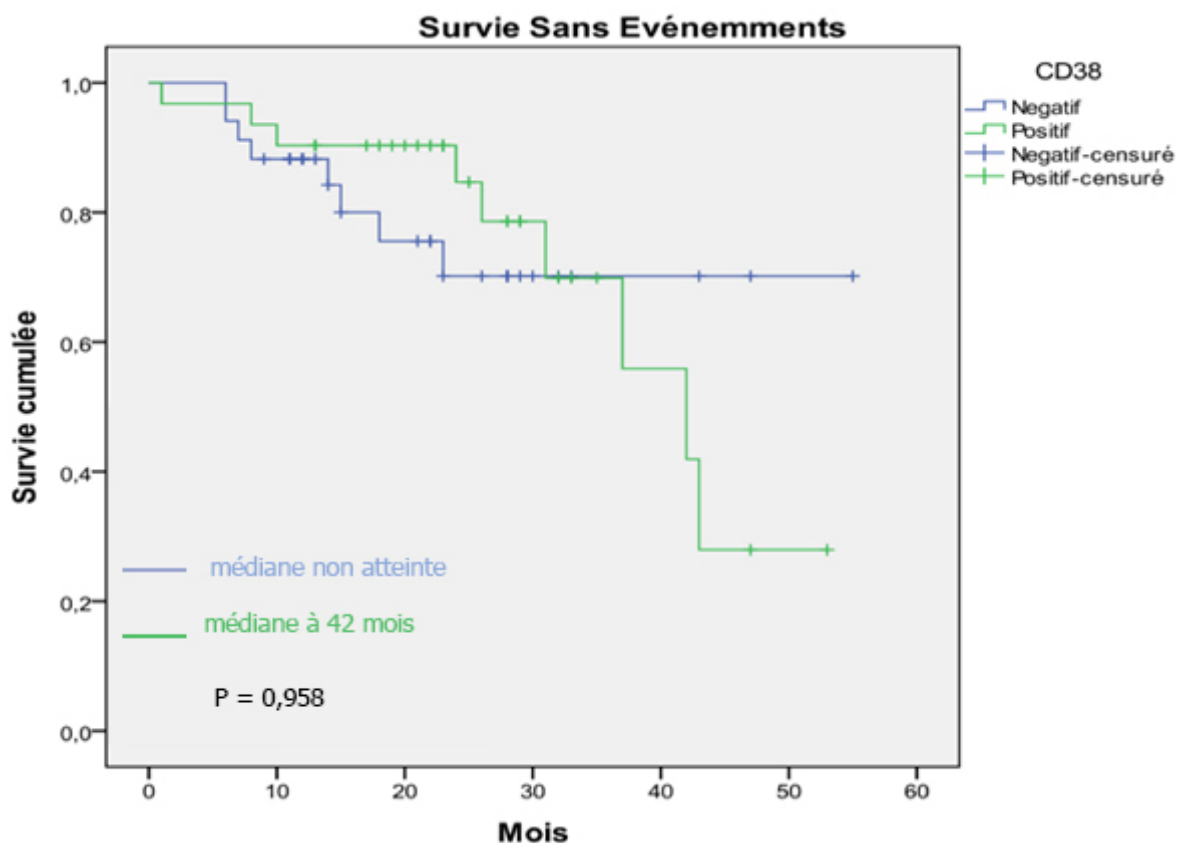


Figure 27 : Survie sans évènements selon l'expression du facteur de prolifération, le CD38

-Survie sans progression selon l'expression du facteur de prolifération, le CD38 (figure 28)

- À 24 mois, la SSP des patients avec un CD38 négatif est de 72,4 %, [IC à 95 % : 54,2% - 90,6%] puis un plateau est maintenu jusqu'à 55 mois.
- À 24 mois, la SSP des patients avec un CD38 positif est de 88,9%, [IC à 95 % : 76,7% - 100%] et de 41 % à 53 mois.
- En revanche, la différence de la PFS est significative à 53 mois [72,4 % vs 41% ($p = 0.009$)].
- Cette courbe montre une médiane de la PFS non atteinte pour les patients avec un CD38 négatif et une médiane de la SSP à 43 mois pour les patients avec un CD38 positif.
- La différence entre les deux groupes n'est pas significative ($p = 0.670$).

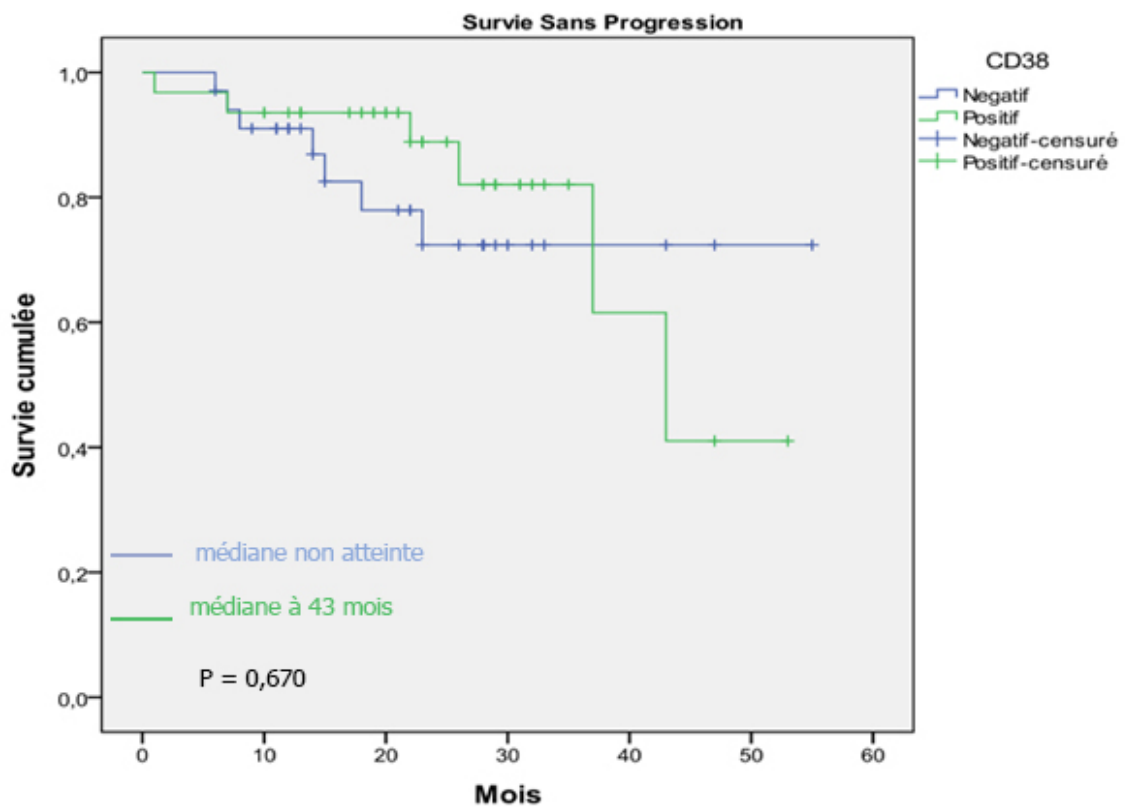


Figure 28 : Survie sans progression selon l'expression du facteur de prolifération, le CD38

4.5 Comparaison des survies selon le stade de Binet

- Survie globale selon le stade de Binet (figure 29)

- Aucun décès n'a été observé à 24 mois et 3 décès (9,67 %) ont été constaté à 53 mois chez les 31 patients avec une LLC au stade B de Binet versus 6 (17,64 %) à 24 et à 55 mois pour les 34 patients au stade C.

Les 3 décès du stade B de Binet présentaient des signes de très mauvais pronostic notamment une masse tumorale Bulky (médiastinale et abdominale) associée à des signes de compression, un CD38 positif et une $\beta 2$ microglobuline $\geq 3,5$ mg/dl. Deux parmi les 3 décès présentaient un caryotype complexe : une del (11q), une del (13q) et une del (6q) chez l'un et une del 11q, une trisomie 12 et une del 13q chez l'autre malade. Le troisième décès avait une trisomie 12 à 81 % de cellules délétées associée à la del 11q.

- À 24 mois, la SG des patients présentant un stade B de Binet est de 94,7%, [IC à 95 % : 84,7 %- 100 %] versus 81,2%, [IC à 95 % : 67,5 % -94,9 %] pour les patients au stade C.
- À 53 mois, la SG des patients présentant un stade B est de 63,2 %, [IC à 95 % : 26,9 % - 99,5%] versus 81,2 %, [IC à 95 % : 67,5 % -94,9 %] pour les patients au stade C.
- La médiane de SG n'est pas atteinte pour les stades B et C de Binet.
- La différence entre les groupes n'est pas significative ($p = 0.278$).

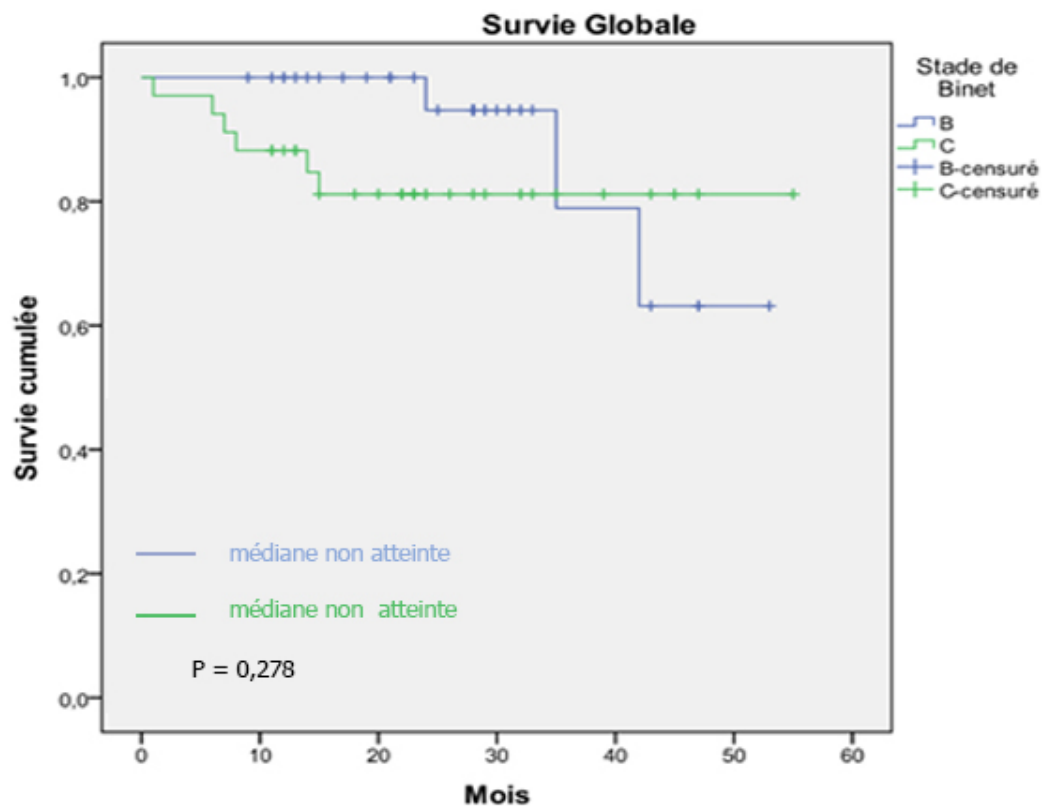


Figure 29 : Survie globale selon le stade de Binet

- **Survie sans évènements selon le stade de Binet (figure 30)**

- 3 (9,67 %) événements ont été observés à 2 ans et 4 (13%) à 55 mois chez les patients au stade B de Binet versus 9 (26,47%) à 2 ans et 13(38,23%) à 55 mois chez les patients au stade C.
- À 24 mois, la SSE chez les patients au stade B est de 86,8 %, [IC à 95 % :72,5 % -100%] versus 70,4%, IC à 95 % [53,8 % -87,2%] chez les patients au stade C.
- À 53 mois, la SSE des patients au stade B est de 69,5%, [IC à 95 % : 37 % -100 %] versus 18,3%, [IC à 95 % : 0 %- 4,7 %] chez les patients au stade C.
- La médiane de SSE est non atteinte pour les patients au stade B alors qu'elle est à 37 mois pour le stade C.
- La différence entre les deux cohortes est significative ($p = 0.010$).

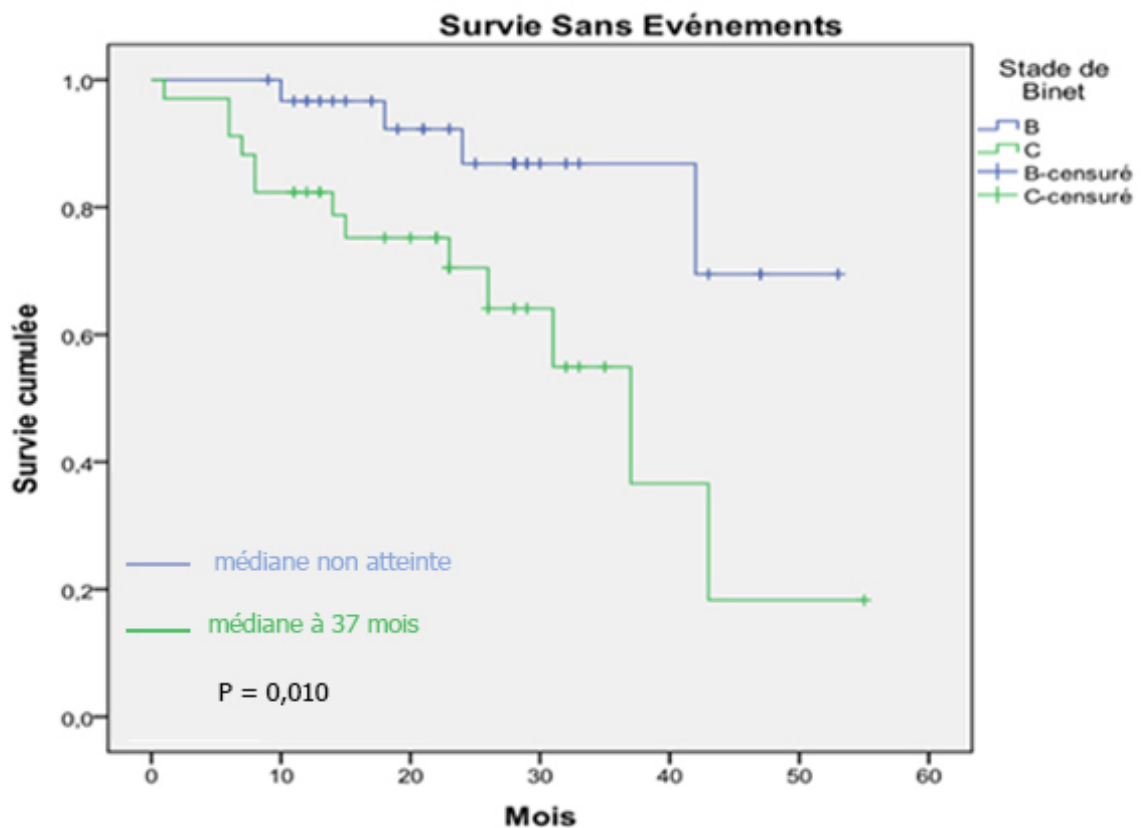


Figure 30 : Survie sans évènements selon le stade de Binet

- Survie sans progression selon le stade de Binet (figure 31)

- 3 évènements (9,67%) ont été constatés à 2 ans et à 53 mois chez les patients au stade B de Binet versus 7 (20,58%) à 2 ans et 10 (29,41%) à 55 mois chez les patients au stade C de Binet.
- À 24 mois, la SSP chez les patients au stade B est de 86,7 %, [IC à 95 % : 72,5% -100%] versus 75,4%, [IC à 95 % : 58,9 %-91,9 %] chez les patients au stade C.
- À 53 mois, la SSE des patients au stade B est de 86,7%, [IC à 95 % : 72,5 % -100%] versus 22,8%, [IC à 95 % : 0 % -59.8 %] chez les patients au stade C.
- La médiane de SSP n'est pas atteinte pour le groupe de patients au Stade B de Binet.
- La médiane de SSP est à 37 mois pour le groupe de patients au Stade C de Binet.
- La différence entre les deux groupes est significative ($p = 0.036$).

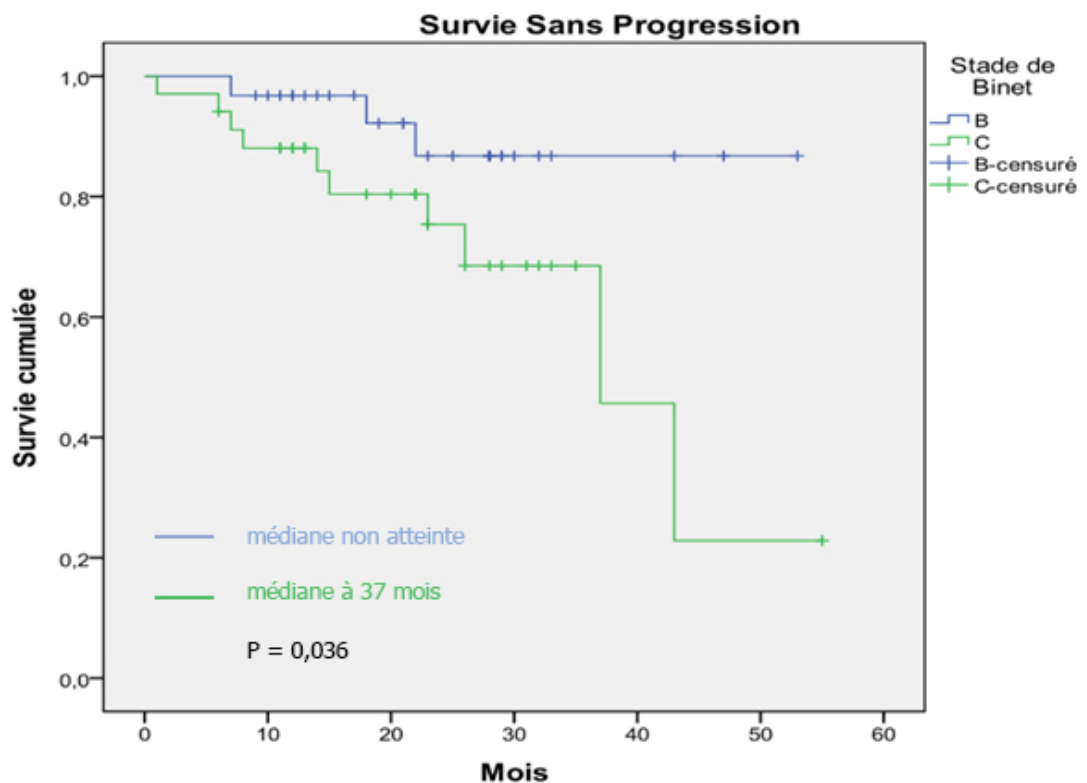


Figure 31: Survie sans progression selon le stade de Binet

4.6 Comparaison des survies selon le type cytologique de la LLC : LLC typique et forme variante

- Survie globale selon le type cytologique de la LLC : LLC typique et forme variante ou atypique (figure 32)

- 2 décès (3,84%) ont été observés à 2 ans et 4 décès (7,69%) ont été constatés à 55mois chez les 52 patients avec une LLC typique versus 4 décès (30,76%) à 2 ans et 5 (38,46%) à 43 mois chez les 13 patients avec une LLC forme variante.
- À 2 ans, la SG est de 91,9 %, [IC à 95 % : 82,9 % -100%] chez les patients avec une LLC typique versus 69,2 % [IC à 95 % : 44,1 % -94,3%] chez les patients avec une LLC forme variante.
- À 55mois, la SG est de 82,8 %, [IC à 95 % : 63,8 %-100%] chez les patients avec une LLC typique versus 0, 00 % chez les patients avec une LLC forme variante.
- La médiane de SG est non atteinte chez les patients avec une LLC typique.
- La médiane de SG est à 42 mois chez les patients avec une LLC atypique.
- La différence entre les deux groupes de patients est significative ($p = 0.002$).

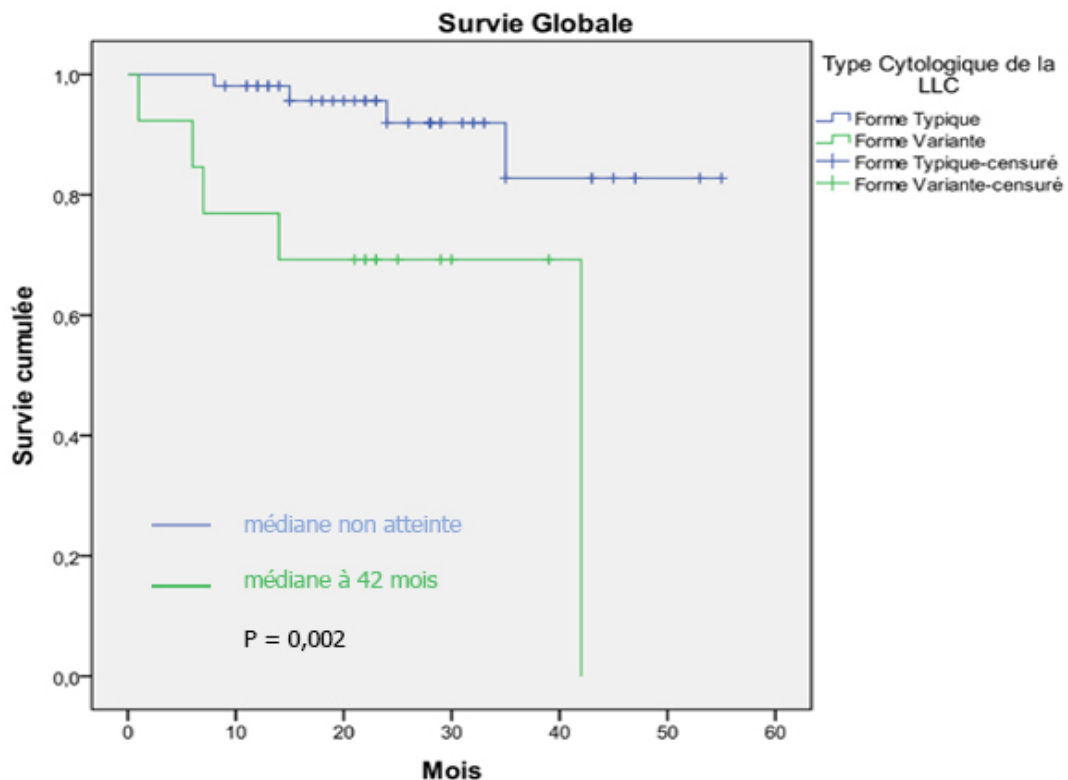


Figure 32 : Survie globale à 55 mois selon le type cytologique de la LLC

- Survie sans événements selon le type cytologique de la LLC : LLC typique et forme variante. (figure 33)

- Pour les 52 patients avec une LLC typique ,8 évènements (15,38 %) ont été observés à 2 ans versus 4 évènements parmi les 13 patients avec une LLC forme variante soit 30,76%.
- A 55 mois, 10 événements (19,23 %) ont été observés chez patients avec une LLC typique contre 7 (53,84%) à 42 mois chez les patients avec une LLC forme variante.
- La SSE à 24 mois chez les patients avec une LLC typique est de 80,1 %, [IC à 95 % : 67,2 %-93.0%] versus 69,2%, [IC à 95% :44, 1 % - 94,3 %] chez les patients avec une LLC forme variante.
- La SSE à 42 mois des patients avec une LLC typique est de 68,7%, [IC à 95 % : 45,2%-92,2%] et à 55 mois de 57,2%, [IC à 95 % : 28, 8 % -85,6 %] versus 0,00% à 42 mois chez les patients avec une LLC forme variante.
- La médiane de SSE est non atteinte chez les patients avec une LLC typique.
- La médiane de SSE est à 31mois chez les patients avec une LLC forme variante.
- La différence entre les deux groupes est significative ($p = 0.007$).

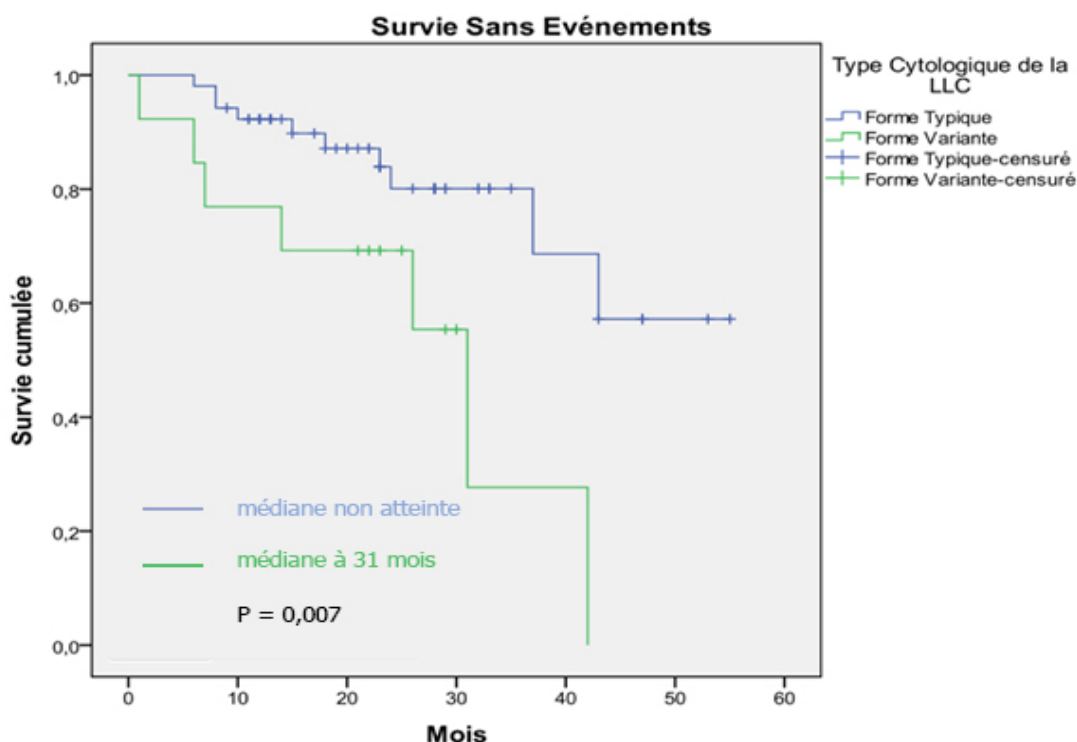


Figure 33 : Survie sans évènements selon le type cytologique de la LLC : LLC typique et forme variante

-Survie sans progression selon le type cytologique de la LLC : LLC typique et forme variante. (figure 34)

- À 2 ans, 5 évènements (9,61%) ont été observés chez les patients avec une LLC typique versus 5 évènements soit 38,46 % chez les 13 patients avec une LLC forme variante.
- À 31 mois, 5 évènements (9,61%) ont été observés chez patients avec une LLC typique et 7 (13,46%) à 55 mois contre 6 (46,15%) à 31 mois chez les patients avec une LLC forme variante.
- À 24 mois et à 31 mois, la SSP chez les patients avec une LLC typique est de 87,1 %, [IC à 95% :76,1% - 98,1%] et de 62,2%, [IC 95% :32%- 92,4%] à 53 mois.
- À 24 mois, la SSP chez les patients avec une LLC forme variante est de 60,6 %, [IC 95% :33,6% - 87,6%] et de 45,4%, [IC à 95% :12,5%- 78,1%] à 31 mois.
- La médiane de SSP est non atteinte chez les patients avec une LLC typique.
- La médiane de SSP est à 26 mois chez les patients avec une LLC forme variante.
- La différence entre les deux groupes est significative ($p = 0.003$)

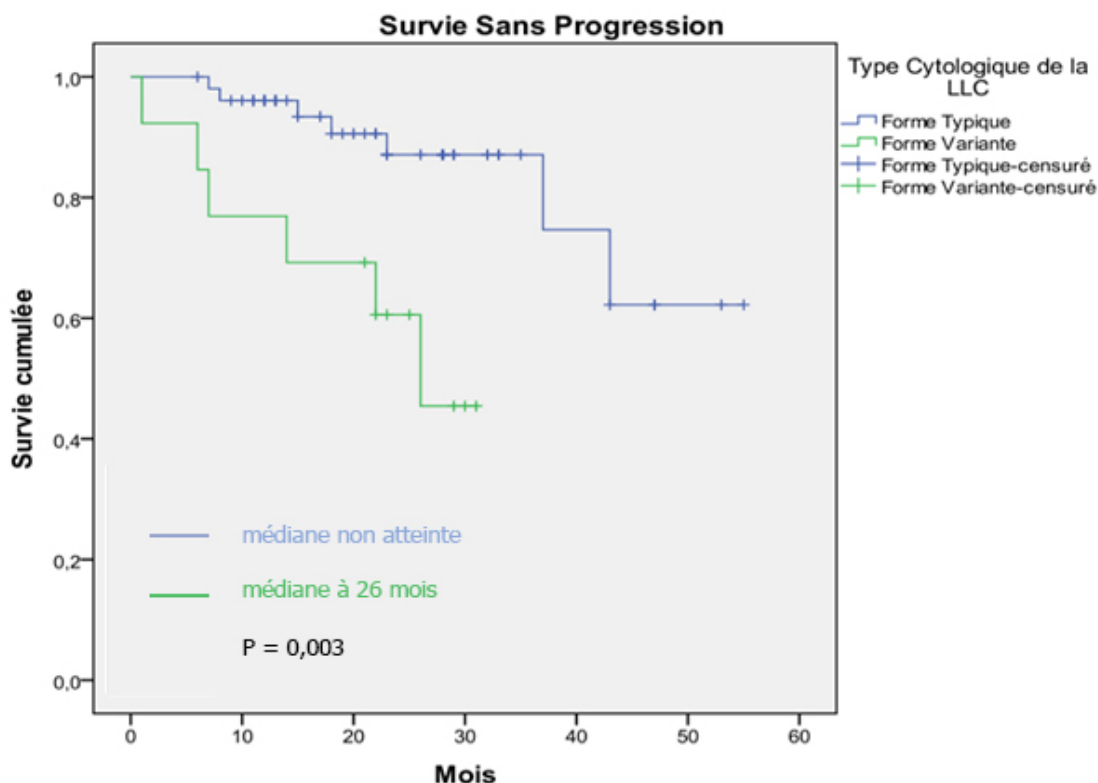


Figure 34: Survie sans progression selon le type cytologique de la LLC : LLC typique et forme variante.

4.7 Comparaison des survies selon le taux de la $\beta 2$ microglobuline

- Survie globale selon le taux de la $\beta 2$ microglobuline.(figure 35)

- 3 décès (7,69%) ont été constatés à 2 ans et 4 à 53 mois (10,25%) parmi les 39 patients avec une $\beta 2$ microglobuline $\geq 3,5$ mg/l alors aucun décès n' a été rapporté chez les 11 patients avec une $\beta 2$ microglobuline $< 3,5$ mg/l.
- La SG chez les patients avec une $\beta 2$ microglobuline $< 3,5$ mg/l est de 100 % à 24 et à 55 mois.
- La SG chez les patients avec une $\beta 2$ microglobuline $\geq 3,5$ mg/l est de 90,1 %, [IC 95% : 78,9% -100 %] à 24 mois et de 78, 9 %, [IC à 95% :57 ,3 %- 100%] à 55 mois.
- La médiane de SG n'est pas atteinte quel que soit le taux de $\beta 2$ microglobuline.
- La différence entre les deux groupes n'est pas significative ($p = 0.325$).

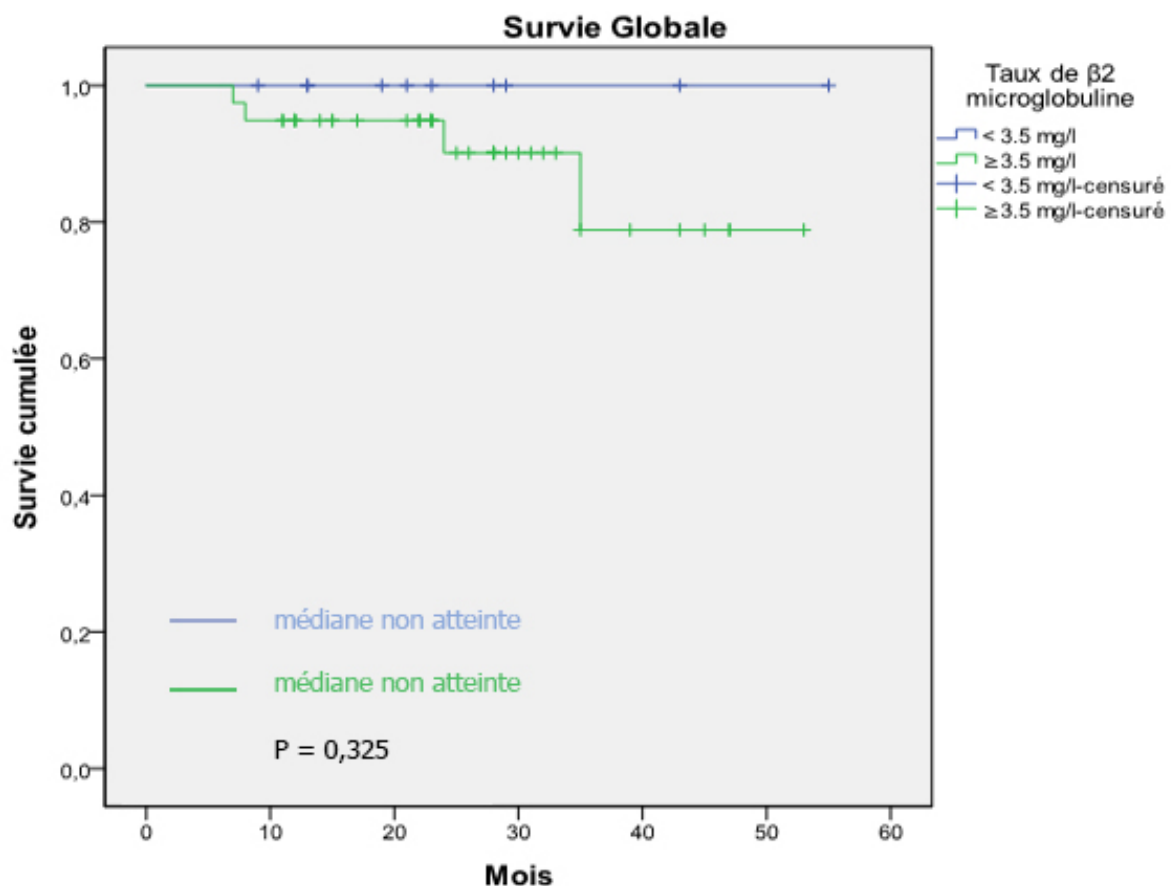


Figure 35 : Survie globale selon le taux de la $\beta 2$ microglobuline.

- **Survie sans évènements selon le taux de la $\beta 2$ microglobuline (figure 36)**

- Parmi les 39 patients avec une $\beta 2$ microglobuline $\geq 3,5$ mg/l ,7 évènements (17,94 %) ont été observés à 2 ans et 11 (28,20 %) à 53 mois. Aucun évènement n'a été constaté chez les patients avec une $\beta 2$ microglobuline $< 3,5$ mg/l.
- À 24 et à 53 mois, la SSE chez les patients avec une $\beta 2$ microglobuline $< 3,5$ mg/l est de 100%.
- À 24 mois, la SSE chez les patients avec une $\beta 2$ microglobuline $\geq 3,5$ mg/l est de 77,9%, [IC à 95% : 62,8 % - 93%] et de 32 %, [IC à 95 % : 0% - 65,3 %] à 53 mois.
- La médiane de SSE est non atteinte chez les patients avec une $\beta 2$ microglobuline $< 3,5$ mg/l alors qu'elle est à 37 mois chez les patients avec une $\beta 2$ microglobuline $\geq 3,5$ mg/l.
- La différence entre les deux cohortes de patients n'est pas significative ($p = 0.066$).

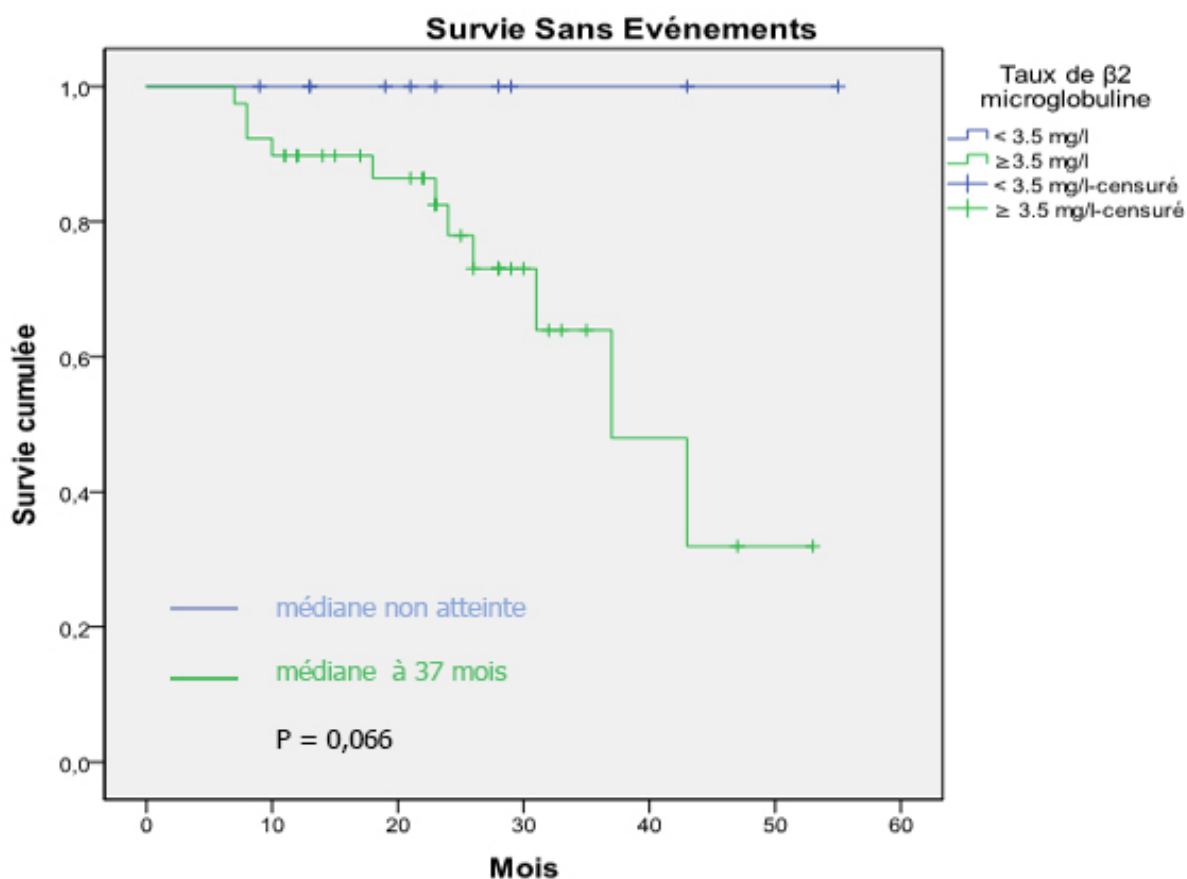


Figure 36 : Survie sans évènements selon le taux de $\beta 2$ microglobuline

4.7.3 Survie sans progression selon le taux de la $\beta 2$ microglobuline (figure 37)

- 5 évènements (12,82%) ont été constatés à 2 ans et 8 (20,51%) à 53 mois parmi les 39 patients avec une $\beta 2$ microglobuline $\geq 3,5$ mg/l .
- À 24 mois, la SSP chez les patients avec une $\beta 2$ microglobuline $< 3,5$ mg/l est de 100% versus 84,5 %, [IC à 95% : 71,1 % - 96,9%] chez les patients avec une $\beta 2$ microglobuline $\geq 3,5$ mg/l.
- À 53 mois, la SSP chez les patients avec une $\beta 2$ microglobuline $< 3,5$ mg/l est de 100 % versus 39,6 %, [IC à 95% : 0 %-79,2 %] chez les patients avec une $\beta 2$ microglobuline $\geq 3,5$ mg/l.
- À 53 mois, la différence entre les deux cohortes est significative [100% vs 39,6 % (P < 0 ,0001)].
- La médiane de SSP n'est pas atteinte chez les patients avec une $\beta 2$ microglobuline $< 3,5$ mg/l.
- La médiane de SSP est à 43 mois chez les patients avec une $\beta 2$ microglobuline $\geq 3,5$ mg/l.
- La différence entre les deux groupes n'est pas significative ($p = 0.101$).

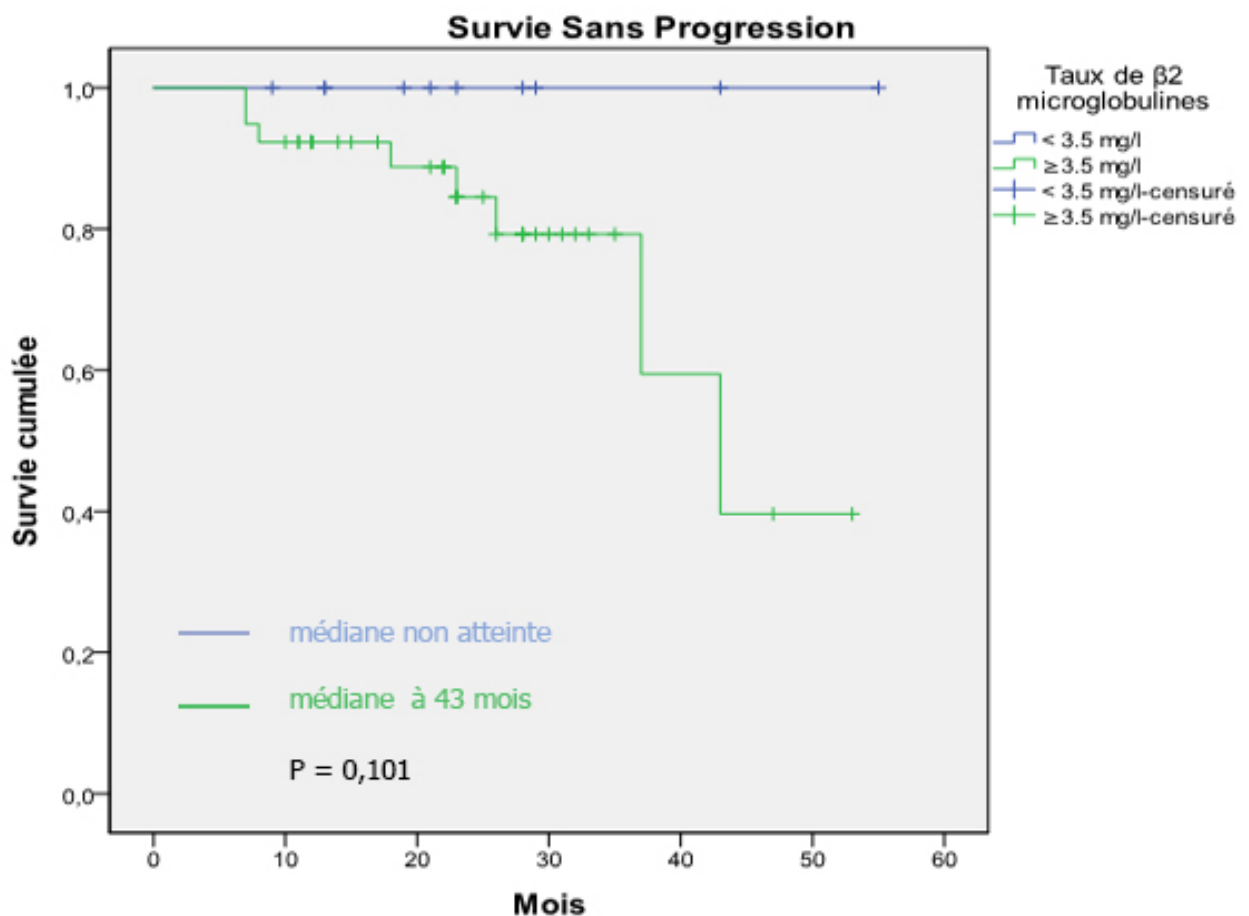


Figure 37 : Survie sans progression selon le taux de $\beta 2$ microglobuline

4.8 Comparaison des survies selon les anomalies cytogénétiques

- Survie globale selon les anomalies cytogénétiques (figure 38)

- La SG chez les patients avec une del 13q 14 isolée et sans aucune anomalie cytogénétique est de 100 % à 24 mois et à 55 mois. (47 mois pour les patients ne présentant aucune anomalie cytogénétique).
- La SG chez les patients porteur d'une trisomie 12 est de 85,7 %, [IC à 95% : 59,8%-100 %] à 24 mois puis un plateau est maintenu jusqu' à 47 mois.
- La SG chez les patients porteur d'une del 11q est de 85,7 % , [IC à 95% : 59,8% -100 %] à 24 mois et de 42, 9 %, IC à 95% [0 %- 86,8%] à 47 mois.
- La médiane de SG n'est pas atteinte pour les patients :
 - o présentant une del 13q14 isolée
 - o ne présentant aucune anomalie cytogénétique
 - o ayant une trisomie 12 (soit isolée ou associé à la del (13q)).
- La médiane de SG est à 42 mois pour les patients ayant une del 11q (soit del 11q isolée, associée à une anomalie complexe, trisomie 12, del 13 q).
- La différence entre les différents groupes n'est pas significative ($p = 0.377$).

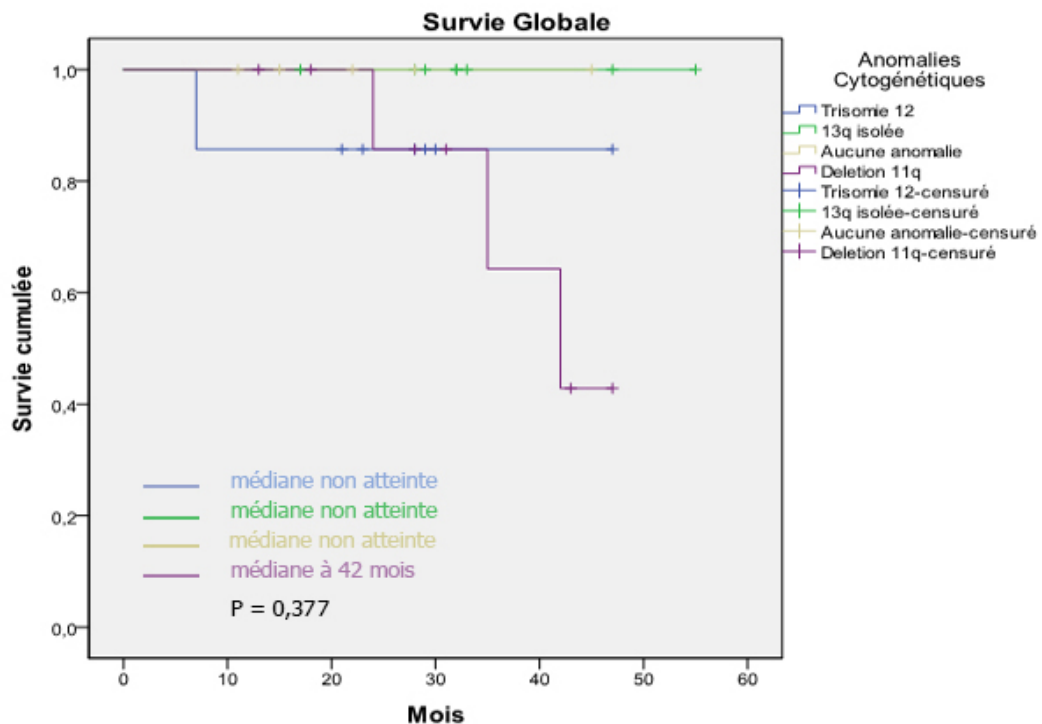


Figure 38 : Survie globale selon les anomalies cytogénétiques

- Survie sans événements selon les anomalies cytogénétiques. (figure 39)

- La SSE chez les patients avec une del 13q 14 isolée est de 85,7%, [IC à 95% :59,8% ,100 %] à 24 mois et à 55 mois
- La SSE chez les patients ne présentant aucune anomalie cytogénétique est de 80 %,[IC à 95% : 44,9% -100 %] à 24 mois et à 00 % à 43 mois.
- La SSE chez les patients porteur d'une trisomie 12 est de 85,7% ,[IC à 95% : 59,8 % - 100 %] à 24 mois puis un plateau est maintenu jusqu' à 47 mois.
- La SSE chez les patients porteur d'une del 11q est de 61 % , [IC à 95% : 25,5% - 96,5 %] à 24 mois et de 20, 3 %, [IC à 95% : 0 % - 54,8] à 47 mois.
- La médiane de SSE n'est pas atteinte pour les patients :
 - présentant une del 13q14.
 - ayant une trisomie 12
- La médiane de la SSE est à :
 - 43 mois chez les patients ne présentant aucune anomalie cytogénétique.
 - 37 mois pour les patients ayant une del 11q.
- La différence entre les différents groupes n'est pas significative ($p = 0.376$).

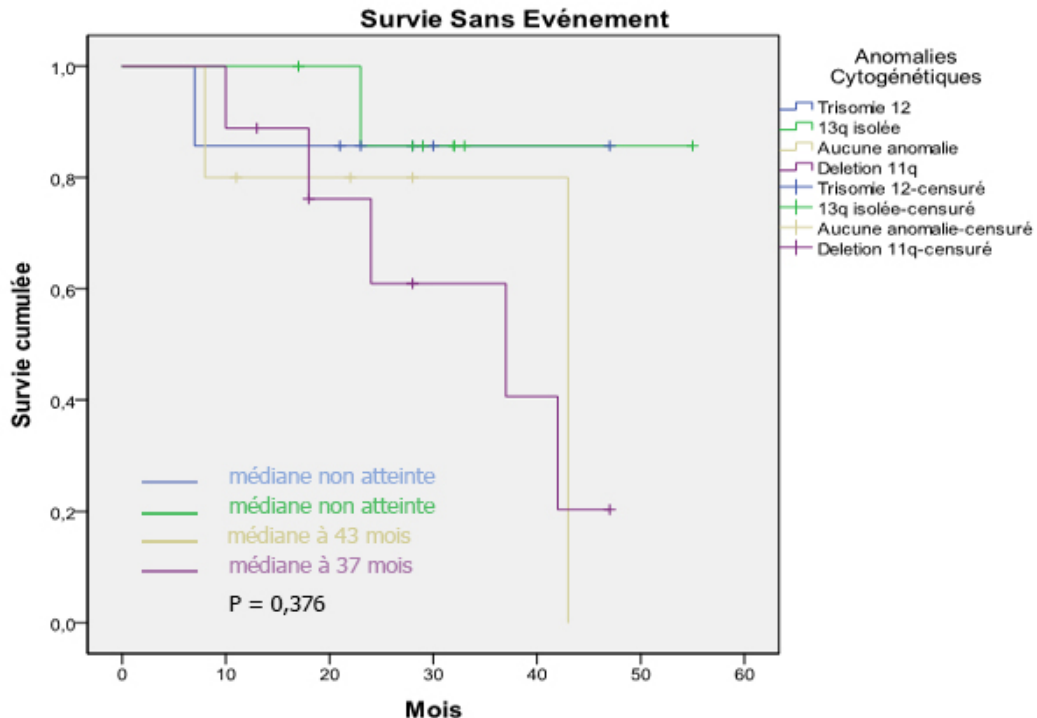


Figure 39 : Survie sans événements selon les anomalies cytogénétiques

- Survie sans progression selon les anomalies cytogénétiques (figure 40)

- La SSP chez les patients avec une del 13q 14 isolée est de 85,7 %, [IC à 95% :59,8% -100 %] à 24 mois et à 47 mois.
- La SSP chez les patients ne présentant aucune anomalie cytogénétique est de 100 % à 24 mois et à 00 % à 43 mois.
- La SSP chez les patients porteur d'une trisomie 12 est de 85,7 %, [IC à 95% : 59,8% -100 %] à 24 et à 47 mois.
- La SSP chez les patients porteur d'une del (11q) est de 55,8 % , [IC à 95% : 17,2% - 96 %] à 24 mois de 27,8 %, [IC à 95% :0 %, 71,1%] à 47 mois.
- La médiane de SSP n'est pas atteinte pour les patients :
 - présentant une del 13q14.
 - pour les patients ayant une trisomie 12
- La médiane de SSP est à :
 - 43 mois chez les patients ne présentant aucune anomalie cytogénétique.
 - 37 mois pour les patients ayant une del 11q.
- La différence entre les différents groupes n'est pas significative ($p = 0.349$)

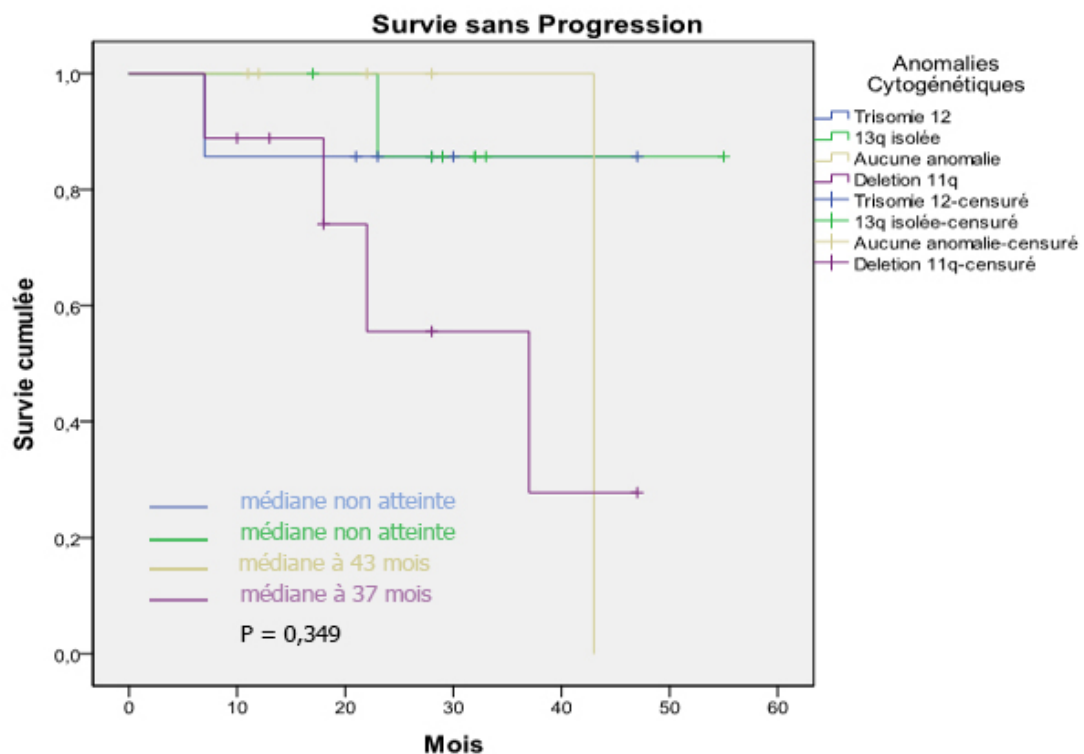


Figure 40 : Survie sans progression selon les anomalies cytogénétiques

4.9 Comparaison des Survies selon la réponse au traitement

Malgré le faible effectif dans le sous-groupe de patients en échec ou progression, RP et RPn, nous avons tenté de réaliser des courbes de survies.

- Survie globale selon la réponse au traitement (figure 41)

- Nous avons noté 2 décès parmi les 39 patients en réponse complète (RC/RCi) (5,1 %) et 2 chez les 4 patients réfractaires au RFC (échec ou progression), liés à la maladie. En effet, aucun décès n'a été constaté dans le sous- groupe de patients en RP et RPn.
- En revanche, un décès dans le groupe de patients en RC était lié à la toxicité du traitement. Le décès est survenu à 14 mois de suivi (6 mois après la fin de la 6^{ème} cure de RFC) secondaire à une leuco -neutropénie G4, une lymphopénie sévère $\leq 400/\text{ul}$ et une infection grave (pneumopathie). Le deuxième décès a été observé à 42 mois suite à une toxicité du traitement de relais sur une leuco-neutropénie, infection grave : pneumopathie et diarrhée diffuse, après une récurrence de la maladie.
- À 24 mois, la SG chez les patients en RPn et en RP est de 100% versus 96,9%, IC à 95% [90,8% - 100%] chez les patients en RC versus 66 ,7 %, [IC à 95% : 13,4% -100%] chez les patients en échec ou progression.
- À 48 et 54 mois, la SG est de 100% respectivement chez les patients en RP et en RPn versus 80,7%, [IC à 95% : 51,3%- 100%] chez les patients en RC à 55 mois.
- La SG pour les patients en échec ou progression est de 00% à 35 mois
- La médiane de SG n'est pas atteinte pour les groupes des patients en RC, RPn et RP alors qu'elle est à 35 mois pour la cohorte en échec ou progression
- La différence entre les groupes de réponses est significative ($p = 0.005$).

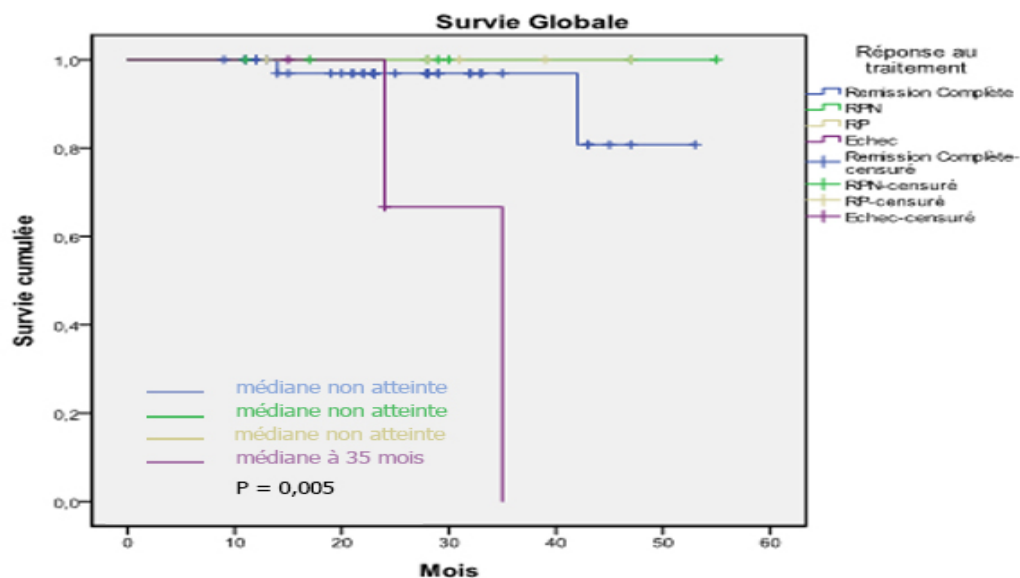


Figure 41 : Survie globale selon la réponse au traitement

- Survie sans événements selon la réponse au traitement (figure 42)

- À 24 mois, la SSE chez les patients en PRn est de 100 % versus 96,9 %, [IC à 95% : 90, 8%- 100%] chez les patients en RC versus 50 %, [IC à 95% : 1%-99%] chez les patients en RP et 00% chez les patients en échec ou progression
- À 53 mois, la SSE est de 100 % chez les patients en RPn versus 44, 4%, [IC à 95% : 7,9%- 80,9%] chez les patients en RC à 53 mois. La SSE est de 25 %, [IC à 95% : 0%-67,1%] chez les patients en RP à 28 mois
- La médiane de SSE n'est pas atteinte pour le groupe de patients en RPn.
- La médiane de SSE est à 43 mois pour les patients en RC
- La médiane de SSE est à 23 mois pour les patients en RP
- La médiane de SSE est à 8 mois pour les patients en échec ou progression
- La différence entre les groupes de patients est significative ($p < 0,0001$)

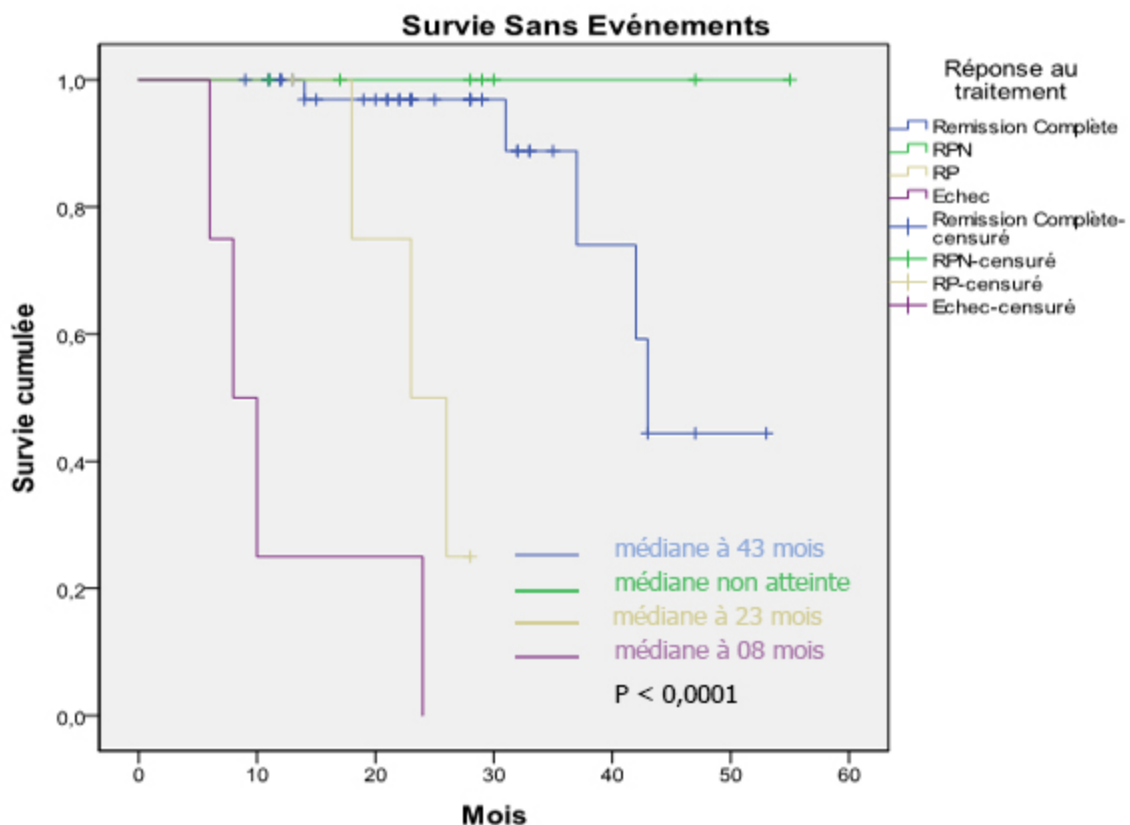


Figure 42: Survie sans événements selon la réponse au traitement.

- Survie sans progression selon la réponse au traitement (figure 43).

- La SSP à 24 mois chez les patients en PRn est de 100 % versus 93%, [IC à 95% : 83,6% - 100%] chez les patients en RC.
- Le taux de SSP à 24 mois chez les patients en RP est de 55,8 %, [IC à 95% : 15,4%-96,2%] et de 25%, [IC 95% : 0% -67,1%] à 28mois.
- À 53 mois, le taux de SSP est de 100 % chez les patients en RPn versus 55,8 %, [IC à 95% : 15,4 % - 96,2%] pour le groupe de patients en RC.
- La médiane de SSP n'est pas atteinte pour les deux groupes de patients en RPn et en RC alors qu'elle est à 23 mois pour le groupe de patients en RP.
- La différence entre les réponses au traitement est significative ($p < 0.0001$)

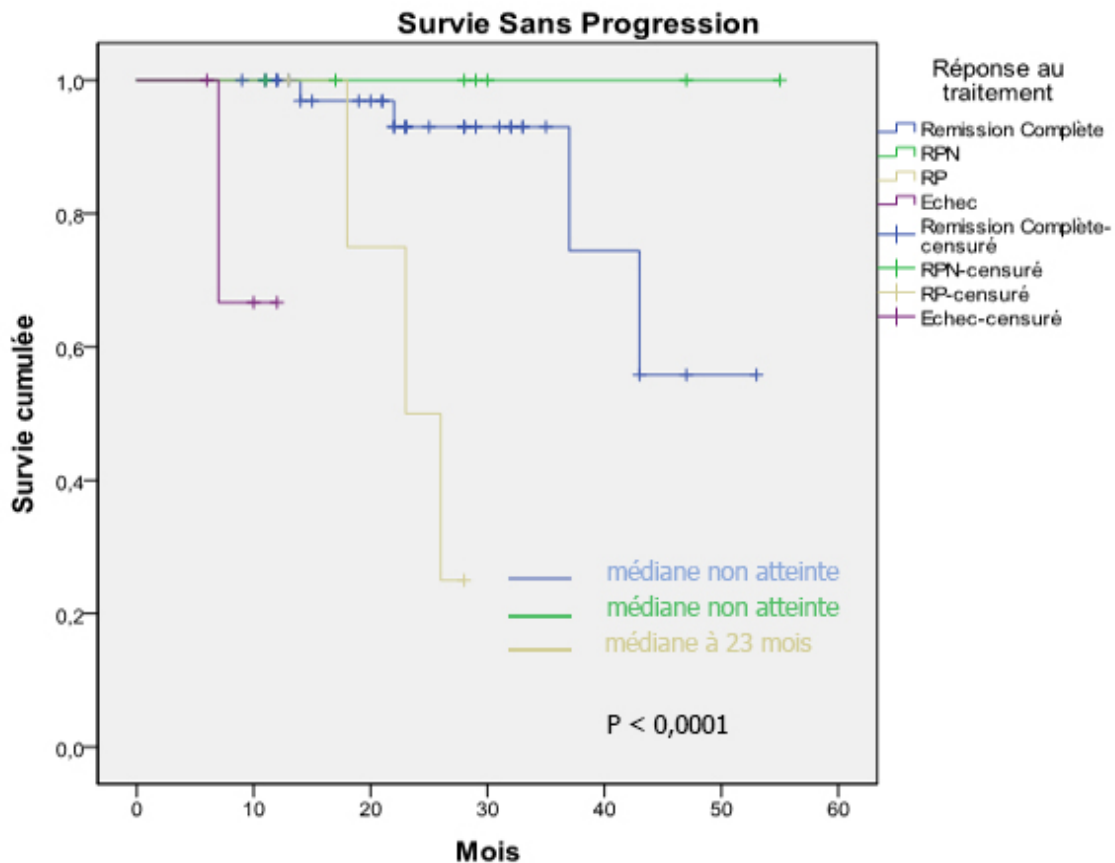


Figure 43 : Survie sans progression selon la réponse au traitement

III.5 Analyses uni variée et multivariée des facteurs pronostiques :

La part propre de chaque facteur est analysé en réalisant une analyse d'abord univariée puis multivariée à type de Cox pour les survies et par la méthode de la régression logistique binaire descendante pour l'obtention d'une RC.

Toutes les variables significatives lors de l'analyse univariée, au seuil de la significativité de 0,25 ont été intégrées dans l'analyse multivariée.

1. Analyses univariée et multivariée des facteurs pronostiques influençant l'obtention de la RC :

Nous avons identifié six facteurs lors de l'analyse univariée, au seuil de la significativité de 0,25, à intégrer dans l'analyse multivariée ayant un impact négatif sur l'obtention de la RC : la β_2 microglobuline, le type d'infiltration lymphocytaire sur la PBO, le stade de Binet, les adénopathies ≥ 5 cm, un débord splénomégalique ≥ 10 cm, le taux de GB $\geq 150\ 000$ /mm³ et les doses de FC (tableau 33).

Tableau 33 : Analyse uni variée de la RC

RÉMISSION COMPLÈTE			
Variables	OR	IC à 95%	<i>p</i>
La β_2 microglobuline	2,18	0,59 – 8,06	0.23
Le taux de GB $\geq 150\ 000$ /mm ³	0,35	0,09-1,25	0.11
Adénopathies ≥ 5 cm	3,60	1,05 – 12,23	0.040
Splénomégalie ≥ 10 cm	3,75	0,85 – 16,39	0.079
Type d'infiltration médullaire sur la PBO	2,22	0,65 – 7,62	0.20
Dose de FC	3,09	0,75 – 12,70	0.11

Cependant, en analyse multivariée, seule l'adénopathie ≥ 5 cm a été identifiée comme un facteur pronostique indépendant et paraît un facteur hautement prédictif de la diminution de l'obtention d'une RC avec une différence significative résultant du test de Wald ($p = 0.018$). (Tableau 34)

Tableau 34 : Analyse multivariée de la RC

RÉMISSION COMPLÈTE			
Variabiles	OR	IC à 95 %	p^*
Adénopathies ≥ 5 cm	10,50	1,49 - 73	0.018

OR : Odds Ratio ; P^* : Degré de signification résultant du test de Wald.

2. Analyses univariée et multivariée des facteurs pronostiques sur la SG, SSE et la SSP.

Un certain nombre de facteurs cliniques et biologiques pertinents sur le plan pronostique, tels que l'âge, le sexe, la performance, les signes généraux, le diamètre de l'adénopathie (≥ 5 cm), le débord splénique (≥ 10 cm), le stade de Binet, le nombre de cures, les doses de FC, des paramètres de laboratoire reflétant la charge tumorale ou l'activité de la maladie, tels que numération lymphocytaire, augmentation de la lactate déshydrogénase (LDH), infiltration médullaire, augmentation de la β_2 microglobuline, l'expression du CD38, le type d'expression de la chaîne légère, le type cytologique des lymphocytes sanguins, les anomalies génétiques del(11q) et le type de réponse au RFC. En analyse univariée, l'âge > 65 ans, le type cytologique ainsi que la del 11q ont été sélectionnés comme des paramètres défavorables sur la SG mais en analyse multivariée seulement le type cytologique et l'âge ≥ 65 ans ont été identifiés comme des facteurs prédictifs d'une SG inférieure (Tableau 35).

Tableau 35 : Analyse multi variée de la SG

Survie globale			
Variabiles	HR	IC à 95 %	p^*
Âge ≥ 65 ans	41,67	2,7 - 808	0.014
Type cytologique	10,94	0,95- 126	0.055

HR : hasard Ratio ; P^* : Degré de signification résultant du test de Wald.

Concernant, la SSP, le type cytologique lymphocytaire, l'adénopathie ≥ 5 cm, le taux de GB $\geq 150\ 000/\text{mm}^3$, les signes généraux et la del 11q ont été retenus pour la sélection en multivariée. Cependant, on objective 3 paramètres ayant un impact négatif sur la SSP dans notre série de patients : l'adénopathie ≥ 5 cm, les signes généraux et la del 11q (Tableau 36)

Tableau 36 : Analyse multi variée de la SSP

Survie sans progression			
Variables	HR	IC à 95 %	<i>p</i> *
ADP ≥ 5 cm	6,213	1,13-34,09	0.035
Les signes généraux	20,277	2,398- 171,48	0.006
del 11q	5,75	1,19 - 29,77	0.037

Pour la SSE, aucun facteur n'a été sélectionné ayant un impact négatif.

DISCUSSION

III. Discussion

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est la plus fréquente des leucémies chroniques dont l'évolution est extrêmement variable d'un patient à l'autre allant d'une espérance de vie qui n'est pas modifiée par l'existence de l'hémopathie chez des patients qui ne recevront pas de traitement à un décès rapide dû à la pathologie et à ses complications. Devant cette évolutivité très variable et l'absence d'un traitement curateur, des avancées majeures dans la prise en charge de cette hémopathie ont été réalisées permettant d'obtenir des taux de rémission complète élevés, une maladie résiduelle indétectable, seuls garant d'une survie sans progression et d'une survie globale prolongées. Cet objectif est devenu réalisable grâce au développement de protocoles d'immunochimiothérapie, telle l'association fludarabine, cyclophosphamide et Rituximab (FCR).

Après la période « alkylants, l'arrivée de la fludarabine a profondément modifié la prise en charge des patients atteints de LLC. Son utilisation en monothérapie avait induit des taux de réponses complètes entre 5 et 15 % dans trois études [22,23]. La durée médiane de la survie sans progression oscillait autour de 20 mois dans l'ensemble des études publiées.

Certes, la fludarabine est l'agent cytotoxique le plus actif en monothérapie dans la LLC, cependant, les progrès pertinents ont été obtenus grâce à l'utilisation de combinaison, comme l'association à base de fludarabine et d'autres agents cytostatiques, notamment le cyclophosphamide qui ont permis d'obtenir des taux et des durées de réponses significativement supérieurs à ceux observés avec la fludarabine utilisée en monothérapie. Cependant, une méta-analyse portant sur les seize essais cliniques ayant évalué son efficacité en première ligne seule ou associée au cyclophosphamide montre que ce traitement, bien que procurant un bénéfice en termes de réponses et de survie sans progression ne fait pas mieux que le chloraminophène sur la survie globale des patients [252].

L'avancée la plus significative est venue de l'association d'un anticorps monoclonal le Rituximab à la chimiothérapie FC. Le traitement de première intention par FCR se traduit par un taux de rémission complète (RC) de 40% à 72% et un taux de réponse global de 90% à 97% dans les grandes séries de la littérature [202, 203, 205, 258,259]et une amélioration à la fois de la survie globale et de la survie sans progression [214, 215, 320].

Par conséquent, l'association d'un schéma d'immunochimiothérapie par RFC est à l'heure actuelle le Gold standard du traitement de première ligne dans la LLC chez des patients jeunes dit « fit » sans comorbidités associées mais l'existence d'une dél (17p) est associée à une résistance à la fludarabine [202, 203].

En raison des résultats prometteurs du protocole RFC, nous avons opté pour ce schéma thérapeutique en première ligne pour nos patients atteints de LLC et nous avons proposé dans notre étude une évaluation thérapeutique de la survie sans événements (SSE), de la survie sans progression (PFS ou SSP) et de la survie globale (SG). Nous allons comparer ensuite les résultats de notre cohorte à la littérature, notamment à l'étude allemande pilotée par Eichhorst (CLL10) qui exclut les patients avec une del (17p) correspondant à l'un des critères d'exclusion dans notre série de patients. Nous avons inclus dans la comparaison des toxicités hématologiques avec notre étude, l'étude initiale du MD.Anderson (série de Keating et Tam) car cette dernière ne comporte que 2% de patients avec une del 17p versus 0% dans notre étude .

La médiane d'âge de nos patients est de 58 ans (35 - 69 ans) et seulement 18% (12/65) des patients étaient âgés de plus de 65ans (65 -69 ans). Elle est de 57 ans dans l'étude menée par l'équipe de Houston du MD Anderson qui évalue le RFC en première ligne chez des patients atteints de la LLC âgés de 17 à 86 ans avec 38% des patients de plus de 60 ans : 24% de patients âgés de 60 ans à 69 ans et 14% ont plus de 70 ans [199, 200, 201]. L'âge médian est identique à celui de notre série mais la cohorte du centre de MD Anderson comporte significativement plus de patients âgés que notre série [18% vs 38% ($p = 0.027$)]. En revanche, nous n'avons pas trouvé de différence significative entre la tranche d'âge 60 et 69 ans [18% vs 24% ($p = 0.33$)].

Dans l'étude CLL10 qui a comparé le FCR versus RB chez des patients de 54 à 81 ans, l'âge médian était de 62 ans dans le bras FCR mais elle comportait plus de sujets âgés par rapport à notre série : 30,5% de patients de plus de 65 ans dont 10% sont âgés de plus de 70 ans [205]. Cependant, notre série comporte significativement plus de patients jeunes < 65 ans [82% vs 69% ($p = 0.052$)].

Des études épidémiologiques larges ont retrouvé une association positive faible entre le risque relatif de la LLC et les professions agricoles. Les agents chimiques utilisés dans l'agriculture ont été incriminés bien qu'aucune étude n'aie réalisé d'analyses sur la base de molécules chimiques précises [44]. La profession d'agriculteur a été la plus fréquemment retrouvée dans 10,7% dans notre cohorte. Ces résultats rejoignent les deux études sur une approche épidémiologique de la leucémie lymphoïde chronique en Algérie [31].

La LLC est décrite classiquement comme une maladie latente de découverte fortuite, lors d'un hémogramme de routine et est confirmée trois mois plus tard [2, 4]. Dans notre série, les cas de découverte fortuite de l'affection ne représentent que 22% et 28% des cas dans l'étude épidémiologique menée en Algérie [31, 254] versus 45% à plus de 50 % en Europe [34, 36]. Ce faible taux de découverte fortuite serait dû au fait que beaucoup de malades ne vont pas en consultation que lorsqu'ils présentent une symptomatologie gênante. De plus la prescription d'un hémogramme systématique reste rare.

Dans une minorité de cas symptomatiques, des adénopathies superficielles, une splénomégalie ou plus rarement une hypertrophie amygdalienne permettent la suspicion d'une LLC qui doit néanmoins être confirmée par un hémogramme et une cytométrie en flux [2, 30, 32]. En effet, dans notre série de patients, ce sont les manifestations tumorales qui ont conduit au diagnostic, dominées par les adénopathies superficielles (40%).

Comme dans d'autres hémopathies malignes, les comorbidités associées ont un impact négatif sur la survie des patients et la tolérance au traitement [122]. Cependant, les patients inclus dans notre étude n'avaient pas de comorbidités significatives (score CIRS < 6). La médiane du score CIRS était égale à 2 (0 à 5), similaire à l'étude CLL10 [205]. Il n'y a pas de différence significative avec l'étude CLL 10 qui retrouve 85% de patients avec un score CIRS ≤ 3 [205] versus 92% de patients de notre série ($P= 0,12$).

Selon la performance statut, 69 % de nos patients avaient un bon état général avec un score ECOG 0-1. Le score 2 est significativement plus fréquent dans notre cohorte (31 %) versus 2% dans le groupe CLL 10 [205]. L'ECOG 2 était significativement associé au stade C de Binet dans notre

série de patients :16 cas / 20 ECOG 2 au stade C de Binet (80%) versus 4 cas (20 %) au stade B ($p = 0.01$), comme cela a été relevé dans de nombreuses publications. [30,59,147].

Les infections restent une cause majeure de morbi- mortalité chez les patients atteints de LLC en raison d'un déficit dans l'immunité humorale et cellulaire inhérente à la maladie primaire et par l'immunosuppression secondaire au traitement. Des infections bactériennes affectant surtout les voies respiratoires sont favorisées notamment par des germes encapsulés. L'hypogammaglobulinémie et la neutropénie sont des facteurs de risque d'infections [161, 163 ,164]. Cependant, une infection au diagnostic a été retrouvée dans 23% chez nos patients, à prédominance bactérienne dans 80% des cas et de localisation fréquemment au niveau des voies respiratoires avec 58% de siège pulmonaire et 25% de localisation ORL. Les infections virales les plus fréquentes sont dues aux virus de l'herpès : Herpès simplex ou zona [161,163]. En revanche, l'infection virale a été observée dans 20 % chez nos malades (Zona, herpès simplex). Ces résultats rejoignent les données de la littérature et de l'étude multicentrique nationale évaluant le protocole RFC en Algérie qui retrouve des taux similaires de 23,4% d'infections au diagnostic dont 68% de localisation pulmonaire et 23% de siège ORL [253].

L'observation du frottis sanguin a révélé chez 80% des cas de nos patients une LLC typique selon la classification FAB. La LLC forme variante ou atypique a été retrouvée dans 20% des cas. Nos résultats rejoignent ceux de la littérature où la prévalence de la LLC atypique a été évaluée dans les différentes études entre 7 et 23% [80, 126] et la LLC typique entre 77% et 80% [126].

Selon la classification de Binet, nous avons retrouvé plus de stade C (52,3%) dans notre série de patients similaire à la majorité des études menées en Algérie [31,253, 254,255]. Cependant, nous avons plus de formes avancées (stade C) par rapport aux pays occidentaux du fait du retard au diagnostic. Cependant, nous n'avons pas retrouvé de différence significative avec l'étude CLL10 qui comporte 41% de stade C ($p = 0.10$).

Par rapport à la LLC typique, la LLC forme variante présente une évolution plus agressive, un stade plus avancé, des adénopathies superficielles et une splénomégalie plus fréquente [80]. Dans notre série, 61,53% de patients avec une LLC forme variante étaient au stade C versus 50% de patients avec une LLC typique ; les adénopathies superficielles forme Bulky ≥ 5 cm étaient significativement plus fréquentes chez les patients avec une LLC forme variante (69%) contre 21% dans la LLC typique ($p = 0.01$). La splénomégalie ≥ 6 cm était significativement plus présente dans la LLC atypique (77 %) par rapport à la LLC typique (46%) ($p = 0.046$).

En ce qui concerne l'antigène CD38 qui régule l'apoptose et la prolifération des lymphocytes B [140,141], son expression est significativement plus faible dans l'étude CLL10 (31%) par rapport à notre série (48%) ($p = 0.010$). Cependant, nous n'avons pas trouvé de différence significative entre l'expression du CD38 dans les stades B et C de notre cohorte ($p = 0.36$) ni dans les formes typiques et atypiques 46, 15% versus 53,84% ($p = 0.62$).

La $\beta 2$ microglobuline ($\beta 2M$) est une protéine dont la forme soluble est détectable dans le sérum. Lorsqu'elle est élevée, on observe chez les patients un stade avancé de la maladie, une charge tumorale élevée, une infiltration ganglionnaire et médullaire [59,134] .78% de nos patients présentaient une $\beta 2m \geq 3,5$ mg/l témoignant d'une charge tumorale importante versus 31% dans l'étude CLL10 ($p = 0.00004$) [205].

La délétion 11q22-q23 est connue pour être associée à un mauvais pronostic dans la LLC [158,159,161,164]. Elle est le plus souvent mono allélique et portée par 10 à 20% des patients atteints de LLC selon les séries [59,147,148]. En revanche, 23% des patients de notre série présentaient une del 11q versus 24 % dans l'étude CLL10 [205]. Nous n'avons pas trouvé de différence significative ($p = 0.85$)

Dans notre série de patients, la del 11q a été retrouvée fréquemment au stade B de Binet 73 % contre 26,67% au stade C avec une différence significative ($p = 0.023$). Elle était plus fréquente dans la LLC à cytologie typique (25%) que dans la LLC type variante (15,38%). La présentation clinique était particulière (atteinte médiastinale et abdominale) , associant de volumineuses adénopathies (formes bulky) dont 26% des cas présentaient des signes de compression .60% de ce groupe délété en del11q sont CD38+ .Toutes ces données sont corrélées à celles de la littérature et à l'étude Algérienne menée par Taoussi [59, 147, 153, 256].

Dans notre série, le délai moyen entre le diagnostic et le traitement était court de 4,75 mois (1 à 56 mois) versus 21,6 mois (4 - 52 mois) dans l'étude CLL10 [205] et 24 mois (0-155) dans l'étude du MD. Anderson. 92% de nos patients présentaient des critères de traitement au diagnostic.

Plusieurs études recommandent la prophylaxie de la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* (PCP) et des infections zosteriennes, généralement par valaciclovir et cotrimoxazole pendant et jusqu'à 6 à 12 mois après un traitement par RFC en raison de sa toxicité sur la lignée granuleuse en induisant des neutropénies et une lymphopénie CD4 profondes et très durable [160,161]. De ce fait, tous nos patients avaient bénéficié d'une prophylaxie anti-infectieuse pendant et 6 mois après la fin du traitement par RFC avec du cotrimoxazole et de l' aciclovir .

9,23 % de nos patients avaient reçu une transfusion de culots globulaires avant l'initiation du traitement. Ces résultats soulignent l'importance des cytopénies observées dans notre série par la présence des formes tumorales et agressives.

Dans notre étude, une moyenne de 5,4 cures d'immunochimiothérapie est reçue par patient versus 5,27 cures dans le groupe d'immunochimiothérapie de l'étude CLL 10 [205] . L'étalement moyen du traitement était de 5,23 mois (1à 6 mois) dans notre série .

72% (47/65) des patients de notre série ont reçu 6 cycles de RFC versus 70,6% des patients dans l'étude CLL 10 [205, 258].

Dans notre série, le nombre moyen de cures de RFC reçues par patient au stade B de Binet est de 5,71 versus 4,94 cures de RFC chez les patients au stade C avec une différence significative ($p = 0.023$) . Nous n'avons pas trouvé de différence significative entre le nombre moyen de cycles reçus par l'homme ou la femme [5 ,24 cycles chez l'homme vs 5,64 cycles chez la femme $p = 0.386$], ces résultats corroborent les données de la série d'Eichhorst [205].

De nombreux essais cliniques randomisés ont montré que l'administration de G-CSF prophylactique permet de réduire la durée et le risque de complications liées à la neutropénie et de faciliter l'administration d'une chimiothérapie à une dose-intensité maximale [257]. Dans notre étude, 38 patients sur 65 (58,56%) avaient reçu le G-CSF en prophylaxie en cas de neutropénie G4.

La durée moyenne de l'aplasie post -RFC était de 10,58 jours chez les patients ayant reçu le G-CSF en prophylaxie versus 18,20 jours chez les patients ne l'ayant pas reçu avec une différence significative ($p = 0.05$). Ces résultats rejoignent les différentes études de la littérature [257]. Dans l'étude CLL10, les données concernant l'utilisation systématique du facteur de croissance (G-CSF) et d'antibiotiques prophylactiques n'étaient pas documentées que dans les cas d'infections [205].

Dans notre étude, 18 patients sur 65 (28%) n'ont pas complété les 6 cures de FCR recommandées versus 83/282 (29%) dans l'étude CLL10 ($p = 0.13$) [205]. Nous n'avons pas trouvé de différence significative. L'arrêt précoce du traitement était significativement associé au stade C ($p = 0.042$) de Binet et à un âge de plus de 60 ans ($p = 0.006$) dans notre série. Dans l'étude CLL10, le nombre de patients ne recevant pas les 6 cures de RFC était significativement plus important dans le groupe de patients de plus de 65 ans (≤ 65 ans 24% versus 43% dans le groupe > 65 ans ($p = 0.0017$)).

Les arrêts de traitement précoce au cours des trois premiers cycles ont été observés chez 5 patients (7,7%) dans notre série versus 37 patients (13%) dans l'étude CLL10 mais sans différence significative ($P = 0.22$). La série d'Eichhorst comporte plus de sujets âgés que notre série. La cause principale d'arrêt du traitement précoce (moins de 3 cures de RFC) dans notre série était la neutropénie G3-4 dans 80% (4/5) versus 70% (26/37) dans la série d'Eichhorst.

Dans notre étude, Le nombre moyen de cures de RFC reçues par patient au stade B de Binet est de 5,71 versus 4,94 cures de RFC chez les patients au stade C avec une différence significative ($p = 0.023$).

L'interruption prématurée du traitement était observée chez nos patients suite principalement à la toxicité hématologique notamment les neutropénies G4 persistantes dans 78 % (14/18) des cas. Dans l'étude CLL10, la proportion de patients âgés de plus de 65 ans ne recevant pas tous les cycles du traitement prévus était significativement plus élevée dans le groupe d'immunochimiothérapie (RFC) secondaire principalement aux neutropénies 37 [43%] sur 86 groupe RFC ($p = 0.013$) [205]. Nos résultats rejoignent les données de l'étude CLL10.

Dans notre étude, les réductions de doses ont porté sur la fludarabine et le cyclophosphamide et non pas sur le Rituximab comme pour l'étude du centre du MD. Anderson alors que dans l'étude allemande (CLL10) les réductions de doses ont intéressé les 3 drogues (Fludarabine, cyclophosphamide et le Rituximab). Pour chacun des deux médicaments (fludarabine et cyclophosphamide), la dose prévue a été réduite de plus de 10% pendant au moins un cycle de traitement chez (37 %) des cas dans notre série. Dans l'étude CLL 10, la réduction de doses de plus de 10 % a été effectuée chez 148 (52%) des 282 patients du groupe fludarabine, cyclophosphamide et Rituximab (81 femmes et 107 hommes). La différence est significative : 37% vs 52% ($p = 0.023$) car elle comporte plus de patients âgés (> 65 ans) que notre étude [18% vs 30,5% ($p = 0.05$)] [205].

Dans l'étude du MD. Anderson, l'incidence de la réduction des doses de FC était de 15, 6% (35/224) [214], la différence est significative par rapport à notre série [24/65 (37%) vs (15, 6%) 35/224 ($p = 0.0001$)], cela pourrait s'expliquer par l'incidence du stade C et des patients âgés qui sont significativement plus élevés que dans notre série [stade C :52,3% vs 26 % ($p = 0.0003$) ; patients âgés 18%vs 38% $p = 0.027$].

Les réductions de doses étaient principalement dues à une toxicité hématologique liée au traitement, en particulier une neutropénie dans 18 cas / 24 (75 %) dans notre série. Elles sont survenues fréquemment chez (26,15%) des patients au cours des quatrième à sixième cycles. Ces réductions de doses étaient plus importantes dans le groupe de patients de plus de 60 ans (41,3 %) contre 33% des patients âgés de moins de 60 ans mais sans différence significative entre les 2 groupes ($P = 0,50$). Dans l'étude CLL10, les réductions de doses étaient plus fréquentes dans le groupe de patients âgés de moins de 65 ans 108(55%) par rapport à la cohorte de plus de 65 ans 40(47%) car la cohorte âgée de plus de 65 ans avait reçu significativement moins de 6 cures de RFC que la cohorte de plus de moins de 65 ans.

Dans d'autres études, notamment dans la série du MD.Anderson ,l'incidence des réductions de dose était significativement plus élevée chez les patients âgés de plus de 60 ans et chez les patients présentant une maladie de stade IV de Rai ($p < 0.01$) [199,200].

2.1.2 Comparaison de nos réponses du RFC avec celles du RFC de la littérature.

Tableau 37 : Comparaison de nos réponses du RFC avec celles du RFC de l'étude CLL10.

Références	RG	Réponse complète (RC /RCi)		RP	RPn	Échec/ Progression
Notre Série N = 65		39 / 55 (71 %)*				
		RC**	RCi***			
	51/55 (93%)	25//55** (45,45%)	14/55 *** (25,45%)	5 / 55 (9 %)	7/55 (12 ,72%)	4/55 (7,27%)
Etude Allemande CLL 10 [205,258] N = 274		130/274 (47,4%)*				
	268/274 (97,8%)	110/274** (40 ,1%)	20/274*** (7,3%)	138/274 (50,4%)		6/274 (2%)
Réponse complète p^*		0.001*				
p	0.11	0.46**	<0.001***	<0.001		0.11

La fludarabine, le cyclophosphamide et le Rituximab (FCR) combinés ont représenté une avancée significative dans le traitement des patients atteints de la leucémie lymphoïde chronique (LLC).

Dans notre étude, l'évaluation de la réponse thérapeutique a été réalisée 2 à 3 mois après la fin du dernier cycle de RFC selon les critères du NCIWG ; 31% des patients ont été évalués à 3 mois et 69% à 2 mois après la fin de la dernière cure en fonction de la persistance ou non des cytopénies. La BOM a été effectuée chez 25% (14 Pts / 55) des patients en aplasie post – chimiothérapie, expliquant la RCi. Cependant, nous avons suivi l'évolution de cette RCi au cours du temps (3 à 12 mois). La récupération des cytopénies (le taux de RCi) a été quasi –totale (patients en RC). Seulement 2 patients présentaient une cytopénie G1 à 12 mois. Aucune rechute lymphocytaire n'a été observée à 12 mois.

Nous n'avons pas trouvé de différence significative pour le taux de réponse globale (RG) avec l'étude CLL10: 93% dans notre série versus 97,8% dans l'étude CLL10 ($p = 0.11$).

Le taux de réponse complète (RC/RCi) est significativement plus élevé dans notre série par rapport à l'étude allemande (CLL10) : 71% dans notre série vs 47,4% dans la série d'Eichhorst ($p = 0.001$).

Le taux de rémission complète (RC) rejoint les résultats obtenus dans la série d'Eichhorst 40,1% versus 45,45% dans notre série sans différence significative ($p = 0.46$). Par contre, le taux de RCi est significativement important dans notre étude 25,45% versus 7,3% dans la série d'Eichhorst ($p < 0.001$).

Le taux de RP (50,9%) est significativement plus élevé dans la série d'Eichhorst par rapport à notre série (9%) ($p < 0.001$).

Dans notre étude, le taux de progression et d'échec de la maladie était effectif chez 7% (4/55) de patients dont 2% (1/55) était lié à la progression de la maladie. Dans l'étude CCL10, le taux de progression est inférieur à 1% (2 /274). Les patients de notre cohorte en échec / progression thérapeutique présentaient un syndrome tumoral forme Bulky avec une cytogénétique défavorable (2 patients /4 avec un caryotype complexe).

La différence avec l'étude CLL10 réside sur l'hétérogénéité de la cohorte, notamment l'âge et les réductions de doses du protocole RFC, principalement la dose du Rituximab.

Dans la série d'Eichhorst , l'incidence de patients âgés de plus de 65 ans est plus élevée que notre série . Les patients de notre étude étaient plus jeunes avec un âge médian de 58 ans (35 – 69 ans) versus 61ans (54 -81ans) dans la série d'Eichhorst. La cohorte de moins de 65 ans est de 82% dans notre étude versus 69 % dans la série d'Eichhorst avec une différence significative ($p = 0.052$).

Les réductions de doses de plus de 10% étaient significativement plus fréquentes dans la série d'Eichhorst (52%) que dans notre série (37%) ($p = 0.023$). En plus, ces réductions de doses ont intéressé les trois drogues (Fludarabine, cyclophosphamide et Rituximab) alors que dans notre série, elle a porté seulement sur la fludarabine et le cyclophosphamide (FC). Or, c'est l'association de l'anticorps monoclonale à la chimiothérapie FC qui a induit des taux de réponses significativement plus élevés par rapport à la chimiothérapie seule. Néanmoins, plusieurs publications, notamment l'étude récente de Bouvet et al qui démontre en analyse multivariée qu'une réduction supérieure à 20% de FC n'avait pas d'impact sur la PFS, ce qui fait suggérer un effet de dose du Rituximab. Cette

étude montre pour la première fois que la dose du Rituximab dans le traitement par RFC a un impact significatif sur l'éradication de la MRD et sur la SSP en analyse multivariée. Cette dernière a identifié la dose du Rituximab comme étant le facteur le plus puissant pour le contrôle de la maladie. Ainsi, le RFC est en effet un régime à dose intensité pour le Rituximab [257].

Dans l'étude CLL10, le taux de RC (rémission complète) était meilleur dans le groupe de patients de moins de 65 ans (41%) versus 36% dans le groupe de patients de plus de 65 ans ($P = 0.40$) car les patients de moins de 65 ans ont reçu plus de cycles de RFC.

Dans notre étude, le taux de RC (rémission complète) dans le groupe de patients \leq à 65 ans vs $>$ 65 ans est comparable à la série d'Eichhorst. En effet, le taux de RC (rémission complète) est meilleur chez les patients âgés de moins de 65 ans (48%) versus 33% dans la cohorte âgés de plus de 65ans ($p = 0.45$). Par contre, le taux de RCi est significativement plus élevé dans le groupe de plus de 65 ans (56%) que dans la cohorte âgée de moins de 65 ans (19%) ($p = 0.02$).

Dans la littérature, le taux de réponse complété :RC,RCi dans le groupe de patients jeunes est meilleur par rapport aux sujets âgés mais sans différence significative. Ceci est lié probablement à la tolérance du traitement et à une incidence plus élevée de stade A.

Dans notre étude, le taux de réponse complète :RC/RCi était meilleur dans le groupe de patients âgés de plus de 65 ans par rapport à la cohorte jeune \leq 65 ans [89% vs 67% ($p = 0.45$)] et le taux de RP a été observé seulement chez les patients de moins de 65ans en raison de la présence des formes tumorales et Bulky prédominantes chez les patients jeunes \leq 65ans. Parmi les 53 patients (82%) âgés de moins de 65 ans, (53%) 28/53 étaient âgés de moins de 55 ans. Dans une étude récente menée par Sammer et al sur une cohorte importante de 3168 patients de la Mayo Clinic ; il a été démontré que les patients jeunes \leq 55 ans ($n = 844$) avaient une prévalence plus élevée des caractéristiques cliniques, biologiques défavorables et une maladie agressive par rapport aux patients âgés de plus de 55 ans [260]. Ces caractéristiques sont retrouvées dans notre cohorte de patients \leq 55 ans.

Dans notre étude, en analyse multivariée, l'adénopathie \geq 5 cm a été identifiée comme un facteur pronostic indépendant et paraît un facteur hautement prédictif de la diminution de l'obtention d'une RC avec un OR 10,50, [IC à 95% : 1,49 -73] et une différence significative ($p = 0.018$)

L'analyse finale de l'étude CLL10 montre que le RFC reste le traitement standard chez les patients fit sans comorbidités significative (CIRS $<$ 6) car il induit des taux de réponses les plus élevés, de MRD négative et une PFS plus longue par rapport à RB. Cependant, ce bénéfice n'a pas été constaté chez le sujet de plus de 65 ans, du fait des toxicités importantes, notamment les neutropénies G3-4 et les infections entraînant des réductions de doses du RFC induisant à une efficacité similaire entre les deux bras (RFC vs RB) [205,258]. Cela pourrait expliquer que le taux de RCi est plus élevé dans notre cohorte par rapport à l'étude CLL10, notamment dans le groupe de patients de plus de 65ans où l'incidence de réductions de doses était faible par rapport à la série d'Eichhorst et le taux de RP est probablement plus important dans la série d'Eichhorst.

Le taux de mortalité lié au traitement est significativement plus élevé dans notre série par rapport à l'étude CLL10 : 9,23% dans notre série versus 4% dans l'étude CLL10 ($p = 0.002$).

Comme dans les autres hémopathies malignes, certains facteurs cliniques tels un âge avancé, un mauvais état général reflété par l'index OMS, l'existence de signes généraux, la présence de comorbidités associées ont un impact négatif sur la réponse thérapeutique et sur la survie. En effet, ces facteurs permettent d'évaluer le degré de gravité de la maladie [30,122]. Dans notre étude, les meilleurs taux de réponses objectives et complètes [RG, RC (RC/RCi)] ont été obtenus dans le groupe de patients avec un bon état général avec un ECOG 0 à 1 avec 100% de RG versus 73 % pour l'ECOG 2; 77,5% de RC(RC/RC) pour les patients avec un ECOG 0-1 contre 53,33% pour la cohorte avec un ECOG 2 avec une différence significative ($p = 0.004$). L'échec ou la progression était observé seulement chez les patients avec un ECOG 2 avec une différence significative ($p = 0.004$).

Dans d'autres publications, notamment dans la série du MD.Anderson qui comporte une cohorte de patients avec 2% de del 17p, les taux de RC étaient significativement meilleurs chez les patients avec un bon état général : le taux de RC chez les patients avec un ECOG 0 était de 81% contre 68% chez les patients avec un ECOG 1 et 50% chez les patients avec un ECOG 2 ($p = 0.022$) [199,200]. Nos résultats rejoignent les données de la littérature.

Nous avons analysé, au cours de ce travail, le taux de réponses complètes (RC/RCi) en fonction du diamètre des adénopathies et le débord splénique et nous avons tenté d'établir une corrélation entre le taux de réponses complètes (RC/RCi) avec le diamètre des adénopathies et le débord splénique. Nous avons pu constater que des taux de réponse (RC/RCi) étaient meilleurs lorsque le diamètre des adénopathies était inférieur à 5 cm ou le débord splénique < 10 cm. Bien que les différences soient au seuil de la significativité en rapport probablement avec le faible effectif de notre série : 77,14% de RC pour la cohorte avec des adénopathies < 5 cm versus 50% pour les patients avec des adénopathies ≥ 5 cm ($P = 0,09$) ; 78,94% chez les patients avec un débord splénique < 6 cm versus 50% pour la cohorte avec un débord splénique ≥ 6 cm ($p = 0.07$). Le taux de RP était significativement plus élevé dans la forme bulky ganglionnaire ≥ 5 cm par rapport à la forme ganglionnaire < 5 cm ($p < 0.01$), en raison de la présence des adénopathies résiduelles. En effet, il y a une forte corrélation négative ($r = - 0,91$) entre le taux de RC(RC/RCi) et l'augmentation du diamètre des adénopathies ainsi que l'augmentation du débord splénique ($r = - 0,97$). Cette corrélation est significative ($p < 0.0001$) pour les adénopathies et le débord splénique.

Dans l'étude du centre du MD Anderson, menée sur une cohorte de 300 patients avec 2% de del 17p, le taux de RC était significativement plus élevé lorsque le débord splénique est inférieur à 4 cm : un taux de RC de 75% pour le groupe avec un débord splénique < 4 cm versus 57% de RC pour les patients avec un débord splénique ≥ 5 cm ; ($p < 0.05$) [199, 200].

De nombreuses publications ont été consacrées à l'identification des facteurs pronostiques qui permettent d'identifier les patients avec un risque élevé de progression de leur hémopathie et une mauvaise réponse thérapeutique. Le CD38 est le reflet de l'activité proliférative et de l'interaction avec le micro environnement. 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, une mauvaise réponse au traitement [140,141]. Dans notre série, Les meilleurs taux de réponses (RG, RC(RC/RCi)) avec un traitement par RFC ont été obtenus chez les patients avec un CD38 négatif : 100% de RG versus 88,71% pour le groupe de patients avec un CD38 positif ($p = 0.12$); le taux de RC(RC/RCi) est de 74 % chez les patients avec un CD 38 négatif versus 67,85 % dans le groupe avec un CD38+

($p = 0.61$) . Un taux de β_2 microglobuline élevé est également corrélé à une charge tumorale élevée et une mauvaise réponse au traitement [135]. En effet, dans notre série , les taux les plus élevés de réponses (RG, RC/RCi) ont été observés avec un taux de β_2 microglobuline $< 3,5$ mg/l : un taux de RG de 100% pour le groupe avec un taux de β_2 microglobuline $< 3,5$ mg/l contre 88,57 % pour le groupe de patients avec une β_2 microglobuline $\geq 3,5$ mg/l ($P=0,31$).Le taux de RC est observé dans 75% chez les patients avec une β_2 microglobuline $< 3,5$ mg/l vs 60 % de patients avec une β_2 microglobuline $\geq 3,5$ mg/l. Dans la série du MD.Anderson qui comporte 2% de del 17p,le taux de RC est observé dans 84% chez les patients avec une β_2 microglobuline $< 3,5$ mg/l vs 58% de patients avec une β_2 microglobuline $\geq 3,5$ mg/l [135,199,200].

Dans notre étude, le bénéfice en termes de réponse de l'immunochimiothérapie a été noté quel que soit le stade de Binet (B et C) et le type cytologique de la LLC (typique et atypique). Il n'y avait pas de différence significative entre les sous -groupes pronostiques. En effet, dans les grandes séries de la littérature, certes l'avantage de l'immunochimiothérapie a été observé dans les différents stades de Binet mais le taux de réponse complète était significativement plus important dans les stades A et B par rapport au stade C [200, 202, 204, 205]. Le RFC a permis des taux de réponses (RG, RC/RCi) similaires dans les deux stades B et C de notre cohorte. Pour le taux de réponse objective, nous n'avons pas trouvé de différence avec l'étude allemande (CLL10) : 93,54% de RG dans le stade B dans notre série versus 93% dans l'étude CLL10 ($p = 0.76$),

Dans l'étude CLL10, les meilleurs taux de rémissions complètes ont été observés dans le stade B 42% vs 33% dans le stade C. La raison la plus plausible pourrait s'expliquer par la présentation clinique où le stade B en Algérie est plus tumoral et agressif et est assimilé comme un stade C alors que le stade B en Europe et en Amérique est moins évolutif. Dans notre cohorte, le stade B était caractérisé par une présentation clinique forme bulky lié à la del 11q et la trisomie 12 ; cette dernière est significativement plus élevée dans notre série (34%) par rapport à la série d'Eichhorst (12%) ($p = 0.002$) . De plus, dans notre série la répartition des stades de Binet (B et C) était homogène selon l'âge ≤ 65 ans vs > 65 ans : 25 (80%) de patients âgés de moins de 65 ans dans le stade B vs 28(82%) dans le stade C ; 6(19%) de patients âgés de plus de 65 ans dans le stade B vs 6 (17%) dans le stade C. Dans, les pays occidentaux, notamment dans l'étude CLL10, l'incidence du stade C augmente avec l'âge.

Dans notre série, la majorité des patients ont eu une réponse complète dans la plupart des sous-groupes cytogénétiques, cependant, le taux de réponse objective est significativement meilleur dans la cohorte de patients avec del 11q d'Eichhorst par rapport à notre série. Cette différence pourrait s'expliquer par un taux d'échec élevé (17%) dans notre série de patients avec un caryotype complexe connu très mauvais pronostic (tableau 38).

Tableau 38 : Comparaison des réponses selon les anomalies cytogénétiques

Références	Notre série N = 65	CLL10 N = 282	p
del 11q	n = 15/65	n=131	
RG	10/12(83,3%)	67/68(99%)	0.02
RC	4/12(34%)	26/68(38%)	1
RCi	4/12(34%)	–	–
del 13q	N = 14/ 29	N = 220	
RG	11/11(100%)	106/113(94%)	0.70
RC	4/11(36,36%)	40/113(35%)	0.98
RCi	2/11(18,18%)	–	

En analyse univariée et multivariée, on a obtenu une relation significative entre le taux de RC et l'adénopathie ≥ 5 cm (P résultant du test de Wald ($p = 0,018$)). Seule l'adénopathie ≥ 5 cm a été identifiée comme un facteur pronostique puissant sur la probabilité de la diminution de l'obtention d'une RC et parait un facteur prédictif ayant un impact négatif sur la RC dans notre étude.

Dans certaines publications, notamment celle de Tam (patients avec 2% de del 17p), la bêta-2-microglobuline a été sélectionnée par l'analyse comme étant le déterminant le plus important de la RC et de la survie des patients. Elle était significativement associée à une diminution de la probabilité de la RC et d'une survie inférieure [199,200,201].

Malgré l'efficacité impressionnante de l'immunochimiothérapie, 5 à 10 % des patients ne répondront pas au traitement et deviennent réfractaires [263].

7,27% (4/55) de nos patients étaient en échec /progression. Ces patients présentaient une LLC tumorale associée à des facteurs pronostiques cliniques défavorables avec une forme ganglionnaire Bulky et des facteurs biologiques à haut risque et à des anomalies cytogénétiques défavorables (2 patients à caryotype complexe). Dans la série d'Eichhorst, le taux d'échec était de 2% (6/274) versus 5 % (3/55) ($p = 0.18$). Ce taux d'échec rejoint celui de la littérature et l'étude CLL10

Les rechutes sont quasi-inévitables puisque la LLC reste une pathologie incurable. Dans notre étude, après un suivi médian de 23 mois (1-55mois), 7 patients sur 51 en réponse soit 13,72% ont rechuté, d'abord en rechute lymphocytaire dans un délai médian de 14 mois puis en rechute tumorale dans un délai médian 17,57 mois.

Dans l'étude CLL10, après un délai médian de suivi de 37,1 mois, 91 patients sur 274 (33%) ont rechuté [205].

Dans notre série, 10,25% (4/39) de patients en RC (3RC et 1RCi) ont rechuté. En effet, dans différents essais cliniques, l'étude de la maladie résiduelle apporte une information plus précise sur la survie sans progression des patients par rapport à la simple évaluation de la réponse selon les critères du NCI. Les patients en rémission complète et présentant une maladie résiduelle détectable ont une évolution défavorable par rapport aux patients ayant une maladie résiduelle indétectable. Ainsi, la 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 [199, 231]. De ce fait, très probablement les rechutes chez nos patients en réponse complète étaient liées à une maladie résiduelle détectable et peu probable qu'elles soient liées aux facteurs biologiques défavorables,

Nous n'avons pas trouvé de différence significative pour le taux de décès avec l'étude allemande (CLL10) : 9 patients sur 65 (13,84%) sont décédés versus 30 / 282 (11%) dans la série d'Eichhorst ($p = 0.40$).

Le taux de mortalité dans notre série est lié principalement aux effets toxiques du RFC qui est myélosuppresseur et lymphopéniant, mais aussi au manque de moyens de réanimation. Ce taux est significativement plus élevé dans notre série 6 décès (9,23%) versus 4% (10/282) dans la série d'Eichhorst ($p = 0.002$). Les 6 décès de notre cohorte avaient tous un stade C de Binet.

Dans notre série, les causes de décès liées au traitement sont secondaires principalement aux infections comme dans la série d'Eichhorst (7 patients sont décédés en raison d'infections liées au traitement (3 septicémies, 2 pneumonies, 1 colite, 1 hépatite B).

Par contre, nous ne déplorons pas de décès qui n'est pas en relation avec la LLC ou le traitement. Ces résultats sont différents de l'étude CLL10 où les autres événements mortels étaient des cancers secondaires 23%(7/30) et particulièrement des causes non liées à la LLC tels que les maladies cardiovasculaires 17% (5/30) car beaucoup de patients du groupe CLL10 sont âgés avec des comorbidités qui sont souvent présentes au diagnostic.

Le schéma d'immunochimiothérapie par RFC est devenu le standard thérapeutique chez les sujets jeunes sans comorbidités. Il induit des taux élevés de réponses cliniques et moléculaires. Néanmoins, ce schéma est lourdement grevé de toxicités hématologiques et infectieuses. Plusieurs séries de publications montrent que cette association RFC est le plus souvent associée à des neutropénies de grade 3-4 [200,202,203,205]. Dans la série d'Eichhorst, la toxicité hématologique G 3-4 a été plus importante que dans notre série : 90% versus 65,45 % dans notre série. Les neutropénies de grades 3 et 4 se sont produites respectivement dans 22,41% et 31 % des 339 cycles de RFC évaluables sur la toxicité hématologique dans notre série versus 23% et 62% dans la série d'Eichhorst (CLL10). Le taux de neutropénie G3-4 est significativement plus élevé dans la série d'Eichhorst 84 % versus 53,39% dans notre série ($p < 0.001$), cela pourrait s'expliquer par l'incidence élevée de sujets âgés dans la série d'Eichhorst. 76 patients parmi les 96(79%) âgés de plus de 65 ans ont présenté une neutropénie G3-4 et la prescription du facteur de croissance n'a pas été documentée qu'en cas d'infections.

Plusieurs publications ont mis en évidence que le traitement par RFC est le plus souvent associé à des neutropénies de grade 3 et 4 tandis que les autres effets secondaires ne sont pas augmentés. En effet, les thrombocytopénies de grades 3 sont survenues dans 2,65% des cycles dans notre série versus 4 % dans la série de de Houston ($p = 0.26$) et les thrombocytopénies de grades 4 sont observées dans 1,47% dans notre série versus 1% dans la série du MD. Anderson ($p = 0.64$). Au total, une thrombopénie G3- 4 a été observée dans 4,12 % dans notre série contre 5% dans la série du MD. Anderson ($p = 0.44$). Nous n'avons pas trouvé de différence significative avec la littérature [200,202], notamment avec la série de Houston dont l'âge de la population étudiée est proche de la nôtre (âge médian : 58 ans dans notre série vs 57 ans dans la série de Houston). Par contre, dans l'étude CLL10, la toxicité sur les lignées érythrocytaire et thrombocytaire était respectivement de 14% et 21%. Les patients de notre étude étaient plus jeunes que ceux de la série d'Eichhorst cela pourrait expliquer le taux élevé d'anémie et de thrombopénie G3-4 par rapport à notre série.

Nos résultats rejoignent les données de la littérature puisque les toxicités sur les lignées thrombocytaire et érythrocytaire ne sont pas augmentées par rapport à la neutropénie.

Tableau 39 : Comparaison des thrombocytopénies

	Notre série N = 65	MD. Anderson N =300 [215]	<i>p</i>	CLL10 N =282	<i>p</i>
G3	9(2,65%)	38(4%)	0.26	37 (13%)	< 0.001
G4	5(1,47 %)	10(1%)	0.64	23(8%)	< 0.001
G3-4	14(4,12%)	48(5%)	0.44	60 (21%)	< 0.001
Nombres de cycles évaluable	339	927			

Malgré l'incidence importante de la neutropénie G3-4, les infections (G1-4) ont été observées seulement chez 23 patients sur 65 (35 %) dans notre série versus 74%(208 /282) dans l'étude CLL10, la différence est significative ($p < 0.001$), elle est liée probablement à la fréquence de la neutropénie G3-4 qui est significativement plus importante dans la série d'Eichhorst (84% versus 53,39%), cela serait dû au nombre significativement plus élevé de patients âgés de plus de 65 ans dans l'étude CLL10.

30 épisodes infectieux sur 346 cycles (9%) ont été enregistrés dans notre série, principalement des infections bactériennes dont 3% étaient des infections majeures fébriles versus 162 /1154 cycles (14%) dans la série du MD Anderson et 2,6% des cas étaient associés à des infections majeures.

La différence est significative pour le taux d'infections : 9% vs 14% ($p = 0.008$) ; ceci serait dû au nombre significativement plus élevé de patients âgés de plus de 65 ans dans la série de Keating et Tam. Par contre dans la série d'Eichhorst, le taux de neutropénie G3-4 (81,7%) est

significativement plus élevé que dans la notre ayant entrainer un taux d'infections plus élevé 74% (G1-4) dont 39 ,8% étaient des infections majeures pendant la phase du traitement jusqu'au 6^{ème} mois après la fin du traitement en particulier chez les patients âgés (48,4%) . Le traitement prophylactique par antibiothérapie de la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* n'était pas systématique dans la série d'Eichhorst. En effet, l'étude CLL8 a démontré également que le taux d'infections bactériennes était significativement plus élevé chez les patients de plus de 65 ans traités par RFC : 4% chez les patients > 65ans dans le bras RFC versus 1 % dans le bras FC ($p = 0,004$). Notre cohorte est plus jeune et comme l'a démontré Eichhorst, les patients jeunes tolèrent mieux le traitement et le taux d'infections est plus faible [26].

Dans notre étude, ces infections étaient majoritairement bactériennes de siège pleuropulmonaires comparable aux données de la littérature, notamment l'étude CLL10, CLL8 et MD.Anderson [59,160,161].

Les infections virales ont été observées dans moins de 1 % des cas dans notre série et celle de la littérature, notamment celle du MD. Anderson et CLL8. Par contre, dans la série d'Eichhorst , 9% d'infections virales de grade 3 et 4 ont été observées.

Les infections fongiques ont été retrouvées dans moins de 1 % (1 cas d'aspergillose /339 cycles) dans notre série versus 2cas d'aspergillose /1154 (1%) dans la série du MD. Anderson Dans l'étude CLL8, le taux d'infections fongiques est inférieur à 2%. Nous n'avons pas trouvé de différence significative avec la littérature [199,200,202].

Dans notre série, les infections étaient fréquentes et récurrentes souvent entre le cycle 4 et le cycle 5 où le maximum de neutropénies a été observé.

L'immunochimiothérapie a changé l'histoire naturelle de la LLC induisant un taux de réponse globale élevé. La complication prédominante est la myélosuppression. Bien que de nombreuses données relatives à la toxicité hématologique aient été observées pendant le traitement par RFC, peu d'études à ce jour ont analysé les caractéristiques et les résultats associées à la cytopénie persistante.

Dans l'étude CLL10, les cytopénies de longue durée ont également été rapportées après la fin du traitement par RFC [205]

Dans notre série, le taux de neutropénie G3-4 a été évalué seulement chez les 51 patients en réponse. Cependant, le taux de neutropénie G3-4 a été observé dans 9 cas (19,56%) à 3 mois, 3 cas (7,69 %) à 6 mois, 1 cas (3%) à 9 mois. Aucun cas de neutropénie à 12 mois.

Paolo Strati a mené une étude récente dans la série initiale de Houston sur les 300 patients, 72 des 207 patients en réponse évaluables sur la toxicité hématologique, (35%) présentaient une cytopénie de grade 2 à 4 à 3 mois versus 14 parmi les 46 patients en réponse évaluables sur la toxicité hématologique à 3 mois (30,5%) dans notre série ($p = 0.57$). Parmi les 72 patients de la série de Houston, 32(15%) avaient une cytopénie de grade 2 et 40(19%) avaient une cytopénie de grade 3 à 4 [240]. Dans notre série, parmi les 14 patients avec une cytopénie G2-G4 : 3(6,5%) avaient une cytopénie G2 et 11 (24%) une cytopénie G3-4. Le taux de cytopénies G3-4 dans notre série est plus

élevé par rapport à la série de Paolo et le grade 2 est plus important dans la série de Houston, cela est en rapport, avec une incidence significativement plus élevée du stade C de Binet dans notre série.

À 6 mois, 8 patients (20,5 %) parmi les 39 en réponse évaluables sur la toxicité hématologique, avaient une cytopénie de G2 - 4 : 3(7,7 %) de G2 et 5 (12,8%) de G3-4 dans notre série. Dans la série de Paolo Strati, 45 patients / 191(24%) en réponse évaluables sur la toxicité hématologique avaient une cytopénie de G2-4 : 20 (10%) avaient une cytopénie de grade 2 et 25(13%) avaient une cytopénie de grade 3 à 4. Cependant, nous n'avons pas retrouvé de différence significative

À 9 mois, une cytopénie de G2-4 a été rapportée chez 6 patients (17,14%) parmi les 35 en réponse évaluables sur la toxicité hématologique : 3 (8,57%) de grade 2 et à 3 (8,57%) de G3-4 dans notre série. Dans la série de Paolo Strati, une cytopénie a été rapportée chez 24 patients (12%) sur 198 en réponse, évaluables sur la toxicité hématologique : 8 (4%) de grade 2 et 16 (8%) de grade 3 à 4. Nous n'avons pas trouvé pas de différence significative.

À 12 mois, on ne note pas de cytopénies G2 - 4 dans notre série. Les cytopénies de G2 -4 dans la série de Paolo Strati ont duré jusqu'à 9 mois après la fin du traitement, comme dans notre série. Dans notre série, les cytopénies tardives sont dominées par les neutropénies.

En effet, dans cette présente étude, nous constatons une déplétion lymphocytaire sévère $< 400 /\mu l$ à 9 mois alors que la récupération totale lymphocytaire s'effectue généralement entre 6 et 12 mois.

La déplétion lymphocytaire apparue à 6 mois a été fatale chez un patient : leuco-neutropénie, lymphopénie sévère, hypogammaglobulinémie sévère. Cependant, une myélosuppression persistante jusqu'à 12 mois doit susciter une surveillance des infections bactériennes et une prophylaxie antivirale prolongée [59,161].

La prévalence de la cytopénie G2-4 est passée de 30,5% à 3 mois à 20,5% à 6 mois, de 17,14% à 9 mois et zéro à 12 mois dans notre série. Dans la série de Paolo Strati, la prévalence de la cytopénie est passée de 35% à 3 mois à 24% à 6 mois et à 12% à 9 mois. (Figure 44)

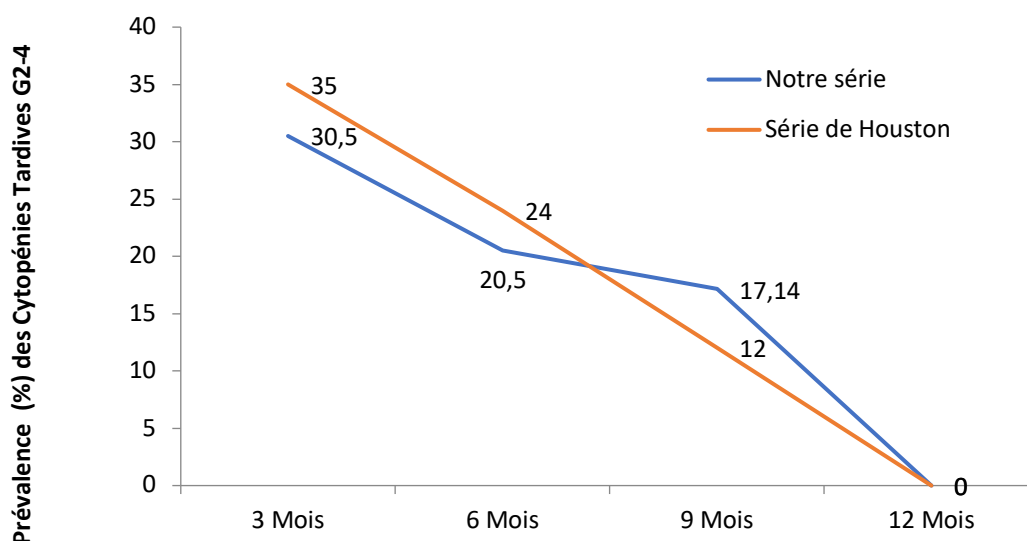


Figure 44: Évolution des cytopénies tardives

Dans notre série, 12 épisodes infectieux tardifs ont été relevés entre 3 mois et 12 mois parmi les 51 patients en réponse (23,52%). Ces infections tardives étaient plus fréquentes chez les patients qui étaient cytopéniques à 6 mois soit 4 cas sur 39 patients (10,25%), principalement des infections bactériennes (100 %) de localisation pleuropulmonaire.

Dans notre série, parmi les 14 patients ayant une cytopénie G2-4 à 3 mois, 2 infections (14,28%) majeures fébriles graves ont été enregistrées. À 6 mois, 1 infection (12,5%) grave fatale a été observée parmi les 8 patients ayant une cytopénie G2-4. Nous n'avons pas observé d'infections graves à 9 et à 12 mois dans notre série.

Dans la série de Paolo strati, les infections majeures ont été observées chez 15 patients (21%) parmi les 72 avec des cytopénies G2-4 à 3 mois. À 6 mois, 10 (22%) parmi les 45 patients avec des cytopénies G2-4 ont présenté des infections majeures. À 9 mois, 9 (37,7%) patients parmi les 24 avec des cytopénies G2-4 ont présenté des infections graves. Nous n'avons pas trouvé de différence significative pour les infections majeures à 3 mois ($p = 0.75$). Par contre dans la série de Paolo, on a retrouvé plus d'infections G3-4 à 6 mois et à 9 mois et cette différence s'explique par le nombre de patients âgés plus important dans la série du MD. Anderson par rapport à notre série.

Dans l'étude CLL10, un nombre significatif d'infections graves a été observé jusqu'au 6ème mois après la fin du traitement.

Nous avons comparé nos toxicités extra hématologiques à celle de l'étude CLL10 et nous n'avons pas trouvé de différence significative, sauf qu'aucun cas d'insuffisance rénale n'a été observé dans notre série versus 5 % dans l'étude CLL10.

Nos résultats corroborent les données de l'étude CLL10 comme en témoigne la médiane de SG qui n'est pas atteinte dans notre série. Cependant, la SG à 24 mois et à 36 mois dans l'étude CLL10 est meilleure que celle de notre série. Cette différence est expliquée par le taux de mortalité significativement plus élevé lié au traitement dans notre série par rapport à la série d'Eichhorst (Tableau 40)

Tableau 40 : Comparaison de la SG à celle de la littérature et de l'étude nationale

Études	Caractéristiques d'études	SG	<i>p</i>	Décès Toxique	<i>p</i>
Notre étude	Étude prospective, âge 57ans (35-69) Stades B et C N = 65	24 mois : 87,2% 36 mois : 80% 55 mois : 71,1% médiane non atteinte		6(9 ,23%)	
Étude CLL10 [220-322]	Étude Randomisée, âge 61ans (30-80) Stades A, B et C N = 282	24 mois : 94,2 % 36 mois : 90,6% médiane non atteinte	0.10 0.017	10(4%)	0.002

L'immunochimiothérapie a nettement amélioré la SSP dans notre cohorte de patients. Après un délai médian de suivi de 23 mois dans notre étude versus 27,5 mois dans l'étude CLL10[262], la médiane de la SSP dans notre série est non atteinte comparable à la série d'Eichhorst (CLL10) [262], (tableau 41) .

Tableau 41 : Comparaison de la SSP.

Études	Caractéristiques de études	SSP	P
Notre étude	Étude prospective, âge 57ans (35-69) Stades B et C N = 65	24 mois :81,2 % 36 mois :77,9 % 55 mois :55,6% médiane non atteinte	
Étude CLL10 [205-262]	Étude Randomisée, âge 61ans (30-80) Stades A, B et C N = 282	24 mois :82,6 % 60 mois : 51% médiane non atteinte	0,07

Dans notre série, la médiane de SSE est à 43mois versus une médiane de 55,2% dans l'étude CLL 10. La différence n'est pas significative (P = 0,15). Le nombre de décès toxique précoce dans notre série est significativement plus élevé que celui de la série d'Eichhorst : 9,23 % dans notre série versus 4%. ($p = 0.002$).

Dans notre série, du fait du faible effectif dans le groupe de patients > 65 ans (18%), il n'a pas été possible de faire des comparaisons deux à deux (≤ 65 ans vs > 65 ans) pour pouvoir conclure et de déterminer le groupe de patients offrant les meilleurs taux de survies comme il a été décrit dans la majorité des études de la littérature. Dans l'étude CLL10, il existe une différence significative en terme de PFS entre les deux bras de traitement (RFC non atteinte versus 48,5mois RB $p < 0.001$)chez les patients de moins de 65 ans mais cette différence disparaît pour les patients plus âgés > 65 ans (53,6mois vs 38,5mois $p = 0.170$), avec une survie globale identique à 2 ans (RFC 94,2% pour le bras RFC vs 95,8% pour le bras RB($p=0.593$), du fait des toxicités importantes, notamment les neutropénies G3-4 et les infections entraînant des réductions de doses du RFC et une efficacité similaire entre les deux bras (RFC vs RB) [258] .De ce fait , le FCR reste le traitement de référence chez les patients jeune et fit .

Dans notre série, nous avons trouvé une différence significative dans la SG, SSE et SSP selon le score ECOG 0-1 versus = 2. Dans notre série, l'ECOG 2 était significativement plus fréquent au stade C de Binet.

La présence de symptômes dans les hémopathies, particulièrement dans les syndromes lymphoprolifératifs, a un impact négatif sur les survies. En effet, dans notre étude, nous avons trouvé

également une différence significative dans la SG, SSE et SSP selon la présence ou l'absence de symptômes. En analyse multivariée, la présence des signes généraux est un facteur hautement prédictif d'une diminution de la SSP avec un HR =20,27 et un [IC à 95% :2,39- 29,55] et une différence significative ($p = 0.006$).

Plusieurs publications ont démontré clairement que les patients avec deux comorbidités ont une médiane de survie globale et de PFS significativement plus courtes que les patients avec moins de deux comorbidités, notamment dans l'étude CLL4 et CLL5 [30, 59, 122]. Les doses de la chimiothérapie sont fréquemment réduites dans le groupe de patients avec 2 comorbidités [122]. Dans notre série, la SG des patients avec un score CIRS 0-1 est significativement meilleure que les patients avec un score CIRS 2 : à 24 mois, la SG est 95,2% pour le groupe avec un score 0-1 vs 79,4% pour les patients avec un score 2 ; à 47 mois, la SG est de 79,4% pour le groupe avec un score 0-1 vs 60,8% pour les patients avec un score 2 ($p = 0.01$). Cependant, en séparant les patients en très bon état général (CIRS 0-1) et ceux en bon état général (CIRS 2-5), on ne visualise pas de différence en termes de SSP ($p = 0.593$) ni de SSE. Les résultats de notre étude rendent compte de l'importance de la dose intensité du Rituximab utilisée en complément de la chimiothérapie et de la prise en compte des comorbidités pouvant aggraver la toxicité des traitements utilisés.

La définition de la forme bulky n'est pas consensuelle dans toutes les études publiées (> 5cm, > 7,5 cm, >10 cm). Néanmoins, 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. Dans notre série, l'immunochimiothérapie a été efficace quel que soit la forme bulky ganglionnaire ou splénique comme en témoignent les médianes de SG non atteintes. Le traitement par RFC a amélioré également la médiane de SSP de nos patients par rapport aux traitements historiques [182] quel que soit la forme bulky ou non bulky, ganglionnaire ou splénique. Nos résultats rejoignent l'étude CLL10 où le bénéfice de la SSP le plus important chez les patients ayant un ganglion > 5cm a été constaté avec l'immunochimiothérapie.

Dans notre série, en analyse multivariée, l'adénopathie ≥ 5 cm a un impact négatif sur la SSP avec un HR= 6,23, un [IC à 95% :1,13- 34,09] et une différence significative ($p = 0.035$).

L'impact pronostic du facteur de prolifération CD38 a été largement démontré dans plusieurs séries de publications [140,141]. La SG, la SSP et la SSE sont plus longues dans le groupe pronostic favorable avec un CD38 négatif par rapport à la cohorte à CD38 positif. Les médianes des survies SG, SSP et SSE ne sont pas atteintes dans la cohorte avec un CD38 négatif alors que les médianes des survies SSP et SSE dans le groupe à CD38 positif sont respectivement de 43 et 42 mois. La différence est significative avec un temps d'observation plus long : la SSE est de 70,2% à 55 mois pour le groupe avec un CD38 négatif vs 28% pour le groupe avec un CD38 positif ($p < 0.001$) et la SSP est de 72,4% à 55 mois pour le groupe avec un CD38 négatif vs 42% pour le groupe avec un CD38 positif ($p = 0.009$). Nos résultats corroborent les données de la littérature.

Dans les plus grandes séries de la littérature, le meilleur bénéfice du RFC en termes de SG et de SSP a été observé dans les stades A et B [199,200,202,203,205]. Dans notre série, la médiane de la SG n'est pas atteinte quel que soit le stade de Binet (B et C), ces résultats rejoignent les données

de la littérature (CLL10, MD. Anderson) mais nous n'avons pas trouvé de différence significative en termes de SG entre le stade B et C de Binet ($P=0,278$), la SG à 53 mois des patients au stade C est supérieure à celle des patients au stade B (63,2% de SG des patients au stade B vs 81,2% au stade C , cependant , on ne retrouve pas une concordance avec la littérature où seulement les patients aux stades A et B de Binet présentaient une SG supérieure après le traitement par FCR par rapport aux patients au stade C .En effet , nos patients décédés dans le stade B présentaient une charge tumorale très importante : une masse bulky (≥ 10 cm) , un CD38+, une $\beta 2M$ élevée et une cytogénétique défavorable. Toutefois, le bénéfice du RFC en termes de SSP et de SSE a été observé dans notre série dans le stade B par rapport au stade C. Nous avons trouvé une différence significative de la SSP et de la SSE entre le stade B et C de Binet respectivement ($p = 0.036$) et ($p = 0.010$). La médiane de SSP est non atteinte dans le stade B alors qu'elle est à 37 mois dans le stade C.

Nos résultats rejoignent les données de la littérature, notamment de l'étude CLL10, du MD. Anderson et celle de CLL8 où le plus important avantage pour le FCR a été observé aux stades A et B de Binet pour la PFS. Dans l'étude CLL10, la médiane de la SSP des patients au stade C est de 53,6 mois. En effet, les patients au stade C dans notre série sont très tumoraux (volumineuse splénomégalie avec un DS ≥ 10 cm, hyperleucocytose importante, LLC atypique plus fréquente) et les décès liés au traitement étaient tous au stade C, ce qui pourrait expliquer une médiane de SSP inférieure (53,6% mois dans l'étude CLL10 vs 37 mois dans notre série).

Nos résultats rejoignent les données de la littérature [200,201,202,203,205]

La LLC atypique est une entité à part entière. Elle présente une évolution différente de la LLC typique ; elle est souvent agressive avec un besoin de traitement plus rapide [80, 126]. Au cours de ce travail, nous avons analysé l'impact pronostic de la LLC à cytologie atypique avec l'immunochimiothérapie. En effet, nous avons trouvé une différence significative en faveur de la LLC typique en termes de SG, de SSP et de SSE avec respectivement $p = 0,002$; $p = 0,003$ et $p = 0,007$. Les médianes de survies (SG, SSP et SSE) ne sont pas atteintes dans la LLC à cytologie typique par contre les médianes de SG, de SSP et de SSE dans la LLC atypique sont respectivement de 42 ,26 et de 31 mois. En effet, ce groupe de patients avec une LLC atypique présente une forme tumorale comme cela a été décrit lors de l'analyse des résultats, ce qui pourrait expliquer ces survies nettement inférieures aux survies des patients avec une LLC à cytologie typique. Dans notre série, en analyse multivariée, le type cytologique (LLC atypique) a un impact négatif sur la SG avec HR =10,94, [IC à 95 % : 0,95 – 126,04] et une différence significative ($p = 0.05$).

D'après les données de la littérature et les résultats obtenus, on peut émettre l'hypothèse que cette classification cytologique (typique et atypique) est hautement prédictive des survies (SG, SSP et SSE) des patients. Cependant, il y a eu très peu ou pas d'essais cliniques randomisés validant l'efficacité du RFC dans la LLC typique et atypique. En général, ces patients sont exclus des essais cliniques.

Des taux élevés de la $\beta 2$ microglobuline ont été associés à une survie médiocre dans plusieurs hémopathies et constituent un marqueur important dans la LLC à faible risque ($\beta 2M < 3,5$ mg/l) [59,134]. En outre, dans notre série, les meilleures survies (SG, SSP et SSE) ont été observées dans le groupe de patients avec un taux de $\beta 2$ microglobuline $< 3,5$ mg/l mais sans différence significative avec le groupe ayant un taux de $\beta 2$ microglobuline $\geq 3,5$ mg. La médiane de SSP et de SSE n'est pas atteinte chez les patients avec un taux de $\beta 2$ microglobuline $< 3,5$ mg/l alors qu'elle est

respectivement à 43 et 37 mois pour le groupe avec un taux de $\beta 2$ microglobuline $\geq 3,5$ mg/l. La médiane de SG n'est pas atteinte quel que soit le taux de la $\beta 2$ microglobuline mais la SG est meilleure chez les patients avec un taux de $\beta 2$ microglobuline $< 3,5$ mg/l. Dans la série de Tam (patients avec 2% de del 17p), la $\beta 2$ microglobuline 2XN (deux fois la normale) était significativement associée à une diminution d'une SSP [200]. Nos résultats corroborent les données de la littérature.

La signification pronostique des anomalies cytogénétiques est claire [20]. Les corrélations et l'impact pronostique sont aujourd'hui largement confirmés par plusieurs séries de publications et l'apport de la FISH a permis de les affiner [20,147]. Dans notre série, malgré le faible effectif de l'échantillon, nous constatons que l'immunochimiothérapie a entraîné une amélioration de la SSP dans la plupart des sous-groupes cytogénétiques, notamment dans le sous-groupe à del(11q) qui présente une LLC très agressive, tumorale et évolutive ; leur médiane de SSP est à 37 mois. Dans l'étude CLL10, le bénéfice de l'immunochimiothérapie sur la SSP est noté particulièrement dans le sous-groupe génétique de patients présentant une del (11q) avec une médiane à 37,8 mois. Nos résultats rejoignent les données de l'étude CLL10[205].

Dans notre étude, en analyse multivariée, la del 11q est un indicateur pronostique négatif de la SSP avec un HR à 5,75, [IC à 95% : 1,11% - 29,77%] et une différence significative ($p = 0.031$). Dans l'étude CLL10, la del11q confère également un désavantage sur la SSP avec un HR 1,878, un [IC à 95% : 1,391 – 2,536] et une différence significative ($p < 0.0001$).

La réponse au traitement est un paramètre du pronostic important en soi, la survie étant d'autant plus longue que cette réponse est forte. L'objectif est donc d'obtenir une maladie résiduelle minimale. Dans notre série, la comparaison des réponses démontre clairement une différence significative des survies (SG ($p = 0.005$), SSP ($p < 0.0001$) et SSE ($p < 0.0001$) selon les types de réponses ou d'échec au traitement. La médiane de SG n'est pas atteinte pour les patients en réponse (RC/RCi, RPn, RP) par contre la médiane de SG des patients en échec ou progression est à 35 mois. Nos résultats rejoignent les données de la littérature [202].

On observe également un bénéfice de la SSP des patients en réponse complète (RC/RCi) et en RPn avec une médiane de SSP non atteinte. Les patients en RP présentent une médiane à 23 mois. Ces résultats corroborent également les données de la littérature.

Dans notre série, à 48 mois, la SSP des patients en RPn est nettement plus longue (100%) par rapport aux patients en RC (RC/RCi) 55,8 %, [IC à 95% : 15,4 - 96,2%]. En effet, l'évaluation de la maladie résiduelle est plus informative que l'évaluation selon les critères du NCI. Un niveau de MRD indétectable est associé à une PFS plus longue que celle observée chez les patients avec une MRD positive. Nos patients en RPn avaient vraisemblablement une maladie résiduelle indétectable qui pourrait expliquer cette SSP meilleure.

Conclusion

La prise en charge thérapeutique de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) a fait l'objet de nombreuses innovations depuis plus de 10 ans avec l'utilisation de nouveaux marqueurs pronostiques et de nouvelles molécules. Toutefois, le régime RFC reste le gold standard thérapeutique chez les patients « fit » et sans comorbidités. Il entraîne des taux de RC plus élevés, une durée de rémission plus longue, une maladie résiduelle minimale plus profonde et des survies (SG et SSP) plus longues. L'immunochimiothérapie RFC a été débutée au CHU Tizi-ouzou en 2012. Les principaux objectifs sont d'évaluer ce protocole dans le traitement de la LLC de stade B évolutifs et C de Binet, sans la del 17p chez des patients âgés de 18 à 69 ans en termes de réponses, de survie globale, de survie sans progression et de survie sans événements et de les comparer à celles de la littérature.

Dans notre étude prospective, 65 patients ont été traités et suivis par le protocole RFC, entre juin 2013 et décembre 2016.

Parmi les 65 patients, 47(72%) ont reçu 6 cures de RFC et 18(28%) n'ont pas complété les 6 cures recommandées. Ces résultats corroborent les données de la littérature, notamment l'étude CLL10

Dans notre série, les causes d'arrêt du traitement étaient liées principalement à la neutropénie G4 (78%), comme pour la série allemande. Par contre les réductions de doses étaient significativement plus importantes dans la série d'Eichhorst par rapport à notre série, cela serait dû à l'incidence élevée des sujets âgés.

En effet, dans notre série, les réductions de doses de plus de 10% pendant au moins un cycle du traitement ont été effectuées dans 37% des cycles et portaient seulement sur la fludarabine et le cyclophosphamide. Ces réductions de doses étaient significativement plus importantes dans l'étude allemande (52%) où les réductions de doses ont porté sur le Rituximab, la fludarabine et le cyclophosphamide.

Nos résultats, en termes de réponse objective rejoignent les données de l'étude CLL10 :93% dans notre série versus 97,8% dans l'étude CLL10. Le taux de réponse complète (RC/RCi) est significativement plus élevé dans notre série par rapport à la série d'Eichhorst : 71% dans notre série versus 47,4 % dans la série d'Eichhorst. Le taux de RC (rémission complète) 45,45% corrobore celui de la série allemande (CLL10) 40,1% par contre le taux de RCi (25,25%) est significativement plus élevé dans notre série par rapport à la série d'Eichhorst (7%) . Le taux de RP et RPN est respectivement de 9% et 13%. Cependant, le taux de RP est plus important dans la série d'Eichhorst (50,4%) par rapport à notre étude (9%), cela serait dû à une population étudiée plus âgée que la nôtre et les réductions de doses étaient plus élevées que dans notre série, aboutissant à une inefficacité du traitement dans la cohorte de plus de 65 ans.

Concernant les taux de réponse selon les facteurs pronostiques, l'immunochimiothérapie a entraîné un bénéfice en termes de réponse quel que soit le diamètre de l'adénopathie, le débord splénique, les signes généraux et l'ECOG mais également les facteurs biologiques en l'occurrence le CD38, la $\beta 2$ microglobuline, le type cytologique de la LLC et les anomalies cytogénétiques.

En effet, on a constaté une forte corrélation négative ($r = - 0,96$) entre le taux de RC (RC/RCi) et l'augmentation du diamètre des adénopathies ainsi que l'augmentation du débord splénique ($r = - 0,97$). Cette corrélation est significative ($p < 0.0001$) pour les adénopathies et le débord splénique .

Une différence avec les données de la littérature est retrouvée dans les taux de réponse complète selon le stade de Binet. Dans notre série, les taux de réponse complète étaient similaires dans les deux stades B et C alors que dans la littérature, les meilleures réponses ont été observées dans les stades A et B.

Le taux de rechute est noté dans 13,72% de notre cohorte dans un délai médian de 23 mois. Par contre, dans la série d'Eichhorst, après un délai médian de 37,1 mois, le taux de rechute est de 33 %.

Parmi les effets indésirables observés dans notre série, un plus grand nombre d'événements hématologiques, en particulier la neutropénie a été constatée dans 53,39% avec le traitement par FCR sans pour autant augmenter le nombre d'infections. Nos résultats sont différents de l'étude CLL10 où un nombre plus important d'événements a été observé, notamment les neutropénies G3-4 (81,1%) et les infections sévères (39,4%) en rapport avec une population étudiée plus âgée que la nôtre

Les toxicités hématologiques tardives rejoignent la série du MD.Anderson, hormis les cytopénies G4 à 3 mois qui sont significativement plus élevées dans notre série.

Des différences significatives ont été retrouvées dans les SG, SSE et la SSP selon l'ECOG, les signes généraux, le type cytologique, le stade de Binet et le type de réponse. Des différences significatives ont été retrouvées seulement dans la SG selon le score CIRS.

Dans notre étude, en analyse multivariée, le diamètre de l'adénopathie > 5 cm paraît un facteur ayant un impact négatif sur l'obtention de la RC. L'âge > 65 ans et le type cytologique sont des facteurs défavorables sur la SG. L'adénopathie > 5 cm, les signes généraux et la del11q paraissent également des paramètres négatifs sur la SSP. Notre étude confirme le bénéfice de l'association immunochimiothérapie prouvé par les essais randomisés.

Recommandations

La LLC en Algérie occupe la 5^{ème} place parmi les hémopathies malignes, elle vient après la leucémie aigüe myéloïde et précède la leucémie myéloïde chronique. Son incidence est faible (0,66 cas / 100 000 hts), probablement sous-estimée car notre population est jeune et les patients du stade A de la maladie ne consultent pas. Ils sont presque tous asymptomatiques et ne consultent qu'à un stade évolué, d'où retard au diagnostic. La symptomatologie est marquée par un syndrome tumoral qui est quasi constant et dominé par les formes Bulky, en l'occurrence dans notre série de patients.

Sa prise en charge s'est améliorée ces dix dernières années par des avancées dans la compréhension de la physiopathologie de la maladie, la caractérisation des facteurs pronostiques et par l'introduction de nouveaux outils thérapeutiques avec un espoir de guérison de la maladie grâce à la combinaison de plusieurs armes thérapeutiques. Des efforts restent à faire pour l'amélioration du diagnostic précoce par la prescription d'un hémogramme systématique, étant donné que le diagnostic est évoqué devant une lymphocytose sanguine $> 5000/\text{mm}^3$ et confirmé ensuite par une cytométrie en flux.

Des actions de sensibilisation pour cette affection à l'égard de toutes les communautés, le renforcement de nos formations continues à l'égard des médecins généralistes et les consultations obligatoires dans le cadre de la médecine du travail s'avèrent nécessaires pour l'amélioration d'un diagnostic précoce.

Lorsque la décision d'instaurer un traitement est prise, l'identification des facteurs pronostiques est indispensable afin de stratifier les patients à haut risque et d'optimiser la réponse thérapeutique. Le seul paramètre qui oriente aujourd'hui le choix du traitement est l'existence ou non d'une mutation de la TP53 ou d'une délétion 17p parce que ces anomalies sont réfractaires aux analogues des purines et elles confèrent le pronostic le plus défavorable indépendamment des autres facteurs. Il serait souhaitable de développer d'autres laboratoires de cytogénétiques, notamment pour nos patients plus jeunes chez lesquels une option thérapeutique curatrice peut être envisagée. En effet, l'étude menée sur 100 malades par Taoussi avait montré que cette del(17p) était significativement plus élevée en Algérie par rapport aux séries de la littérature (15 % dans la série de Taoussi versus 7% dans la série de Döhner ($p = 0.015$) [302], cela peut être dû à l'incidence élevée des stades C de Binet dans l'étude de Taoussi.

L'association du RFC est à l'heure actuelle le Gold standard du traitement de première ligne dans la LLC chez des patients jeunes dit « fit », sans comorbidités associées mais avec une myélosuppression dominée par des neutropénies de grade 3 à 4 dans 53 % des cycles d'immunochimiothérapie dans notre série. Une standardisation d'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétique serait nécessaire et permettrait de diminuer la durée d'aplasie post-chimiothérapie et les infections, notamment chez les sujets de plus de 65 ans.

La mortalité liée au traitement était importante dans notre série par rapport à la littérature, elle est due essentiellement à la fréquence des stades C. Toutefois, la réduction des doses de la fludarabine et du cyclophosphamide ainsi que l'arrêt des cures chez les patients présentant une toxicité hématologique prolongée ont permis d'améliorer la survie globale des patients sans altérer la PFS. Néanmoins, le meilleur moyen de réduire l'exposition à la chimiothérapie, réduisant ainsi potentiellement les complications est la quantification de la MRD qui présente une meilleure

prédiction de la valeur pronostique en termes de SG et de SSP. De ce fait, il est indispensable de développer dans notre pays la recherche de la maladie résiduelle réalisée en cytométrie en flux.

Le développement de nouvelles thérapies ciblées a permis ces dernières années des avancées majeures dans la prise en charge des patients avec une LLC. Parmi ces nouveaux médicaments qui modifient de façon incontestable la prise en charge des patients notamment à haut risque, les nouveaux anticorps monoclonaux (ofatumumab, obinituzumab), les inhibiteurs de l'apoptose (Venetoclax) et les inhibiteurs du BCR (Ibrutinib, Idelasinib). Par conséquent, l'utilisation de ces inhibiteurs de Bcl2 et du BCR en Algérie serait souhaitable chez les patients avec une délétion 17p ou une mutation TP53 pour lesquels une immunochimiothérapie n'est pas appropriée.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1. Steven H. Swerdlow, Elias Campo, Stefano A. Pileri, et al.

The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms.
Blood 2016; 127: 2375-2390.

2. B. Eichhorst, T. Robak, E. Montserrat, et al.

The ESMO Guidelines Committee Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.
Annals of Oncology 2015; 26: 78-84.

3. Michael Hallek.

Chronic lymphocytic leukemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and treatment.
Am J Hematol 2017; 92: 946-965.

4. M. Hallek, B. D. Cheson, D. Catovsky et 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.

5. Jacques-Louis Binet.

Cinq histoires de la leucémie lymphoïde chronique.
Revue d'hématologie 2006; 12: 2-3.

6. Hamblin T.

Historical aspects of chronic lymphocytic leukemia.
Br J Haematol 2000; 111(4):1023-1034.

7. Tamar Tadmor, Lev Shvidel, Osnat Bairey et al.

Richter's transformation to diffuse large B-cell lymphoma: A retrospective study reporting clinical data, outcome, and the benefit of adding rituximab to chemotherapy, from the Israeli CLL Study Group.
American Journal of Hematology 2014; 89: 218-222.

8. Susan L. Slager, Ph.D. and Neil E. Kay.

Familial CLL: What Does It Mean to Me?
Clin Lymphoma Myeloma 2009; 9: 19-197.

9. Jim RT, Reinhard EH.

Agammaglobulinemia and chronic lymphocytic leukemia.
Annals of internal medicine 1956; 44:790-796.

10. Sameer A. Parikh, Jose F. Leis, Kari G. Chaffee.

Hypogammaglobulinemia in Newly Diagnosed Chronic Lymphocytic Leukemia: Natural History, Clinical Correlates and Outcomes.
Cancer 2015; 121: 2883-2891.

11. Kate Hodgson, Gerardo Ferrer, Arturo Pereira, et al .

Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia: diagnosis and treatment.
British Journal of Haematology 2011; 154: 14-22.

12. Carol Moreno, Kate Hodgson, Gerardo Ferrer , et al .

Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia: prevalence, clinical associations, and prognostic significance.

Blood 2010; 116: 4771-4776.

13. Shapiro HM.

The evolution of cytometers.

Cytom Part J Int Soc Anal Cytol 2004; 58:13-20.

14. Matutes E, Owusu-Ankomah K, Morilla R, et al.

The immunological profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL.

Am Leuk Res Fund UK 1994; 8:1640-1645.

15. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al.

Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia.

Blood 1975 ; 46: 219-234.

16. Binet JL, Auquier A, Dighirero G, et al

A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis.

Cancer 1981; 48: 198-206.

17. Heng Li, Shu-Hua Yi, Wen-Jie Xiong.

Chronic Lymphocytic Leukemia Prognostic Index: A New Integrated Scoring System to Predict the Time to First Treatment in Chinese Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia.

Chinese Medical Journal 2017; 130: 135-142.

18. Anna Puiggros, Gonzalo Blanco, and Blanca Espinet

Genetic Abnormalities in Chronic Lymphocytic Leukemia: Where We Are and Where We Go.

Bio Med Research International 2014; 435983: 1-13.

19. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, et al.

Unmutated Ig V (H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. Blood 1999; 94:1848-1854

20. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al.

Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia.

N Engl J Med 2000; 343:1910-1916.

21. Tait –D Shanafelt and Neil E.Kay.

Comprehensive Management of the CLL Patient: A Holistic

American Society of Hematology Education Program (ASH) Book 2007; 324-331.

22. J Keating, H. Kantarjian, M.Talpaz , et al .

Fludarabine: A New Agent with Major Activity against Chronic Lymphocytic Leukemia.

Blood 1989; 74: 19-25.

23. Barbara F. Eichhorst, Raymonde Busch, Georg Hopfinger, et al.

Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia

Blood 2006; 107: 885-891.

24. John C. Byrd, Kanti Rai, Bercedis L, et al.

Addition of Rituximab to fludarabine may prolong progression- free-survival and overall survival in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: an updated retrospective comparative analysis of CALGB 9712 and GALGB 9011.
Blood 2005; 105: 49-53.

25. William Wierda, Susan O'Brien, Sijin Wen, et al.

Chemoimmunotherapy with Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab for Relapsed and Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia.
J Clin Oncol 2005 ; 23: 4070-4078.

26. Alexey V. Danilov.

Target Therapy in chronic lymphocytic Leukemia: Past, Present, and Future.
Clinical Therapeutics 2013; 35: 1258-1270.

27. Anna Maria Frustaci, Alessandra Tedeschi, Paola Picardi, et al.

Ofatumumab plus chlorambucil as a first-line therapy in less fit patients with chronic lymphocytic leukemia: analysis of COMPLEMENT1 and other monoclonal antibodies association data.
Ther Adv Hematol 2016; 7: 222-230.

28. Skrabek P, Turner D, Seftel M.

Epidemiology of Non-Hodgkin Lymphoma.
Transfus Apher Sci off J World Apher Assoc off J Eur Soc Haemapheresis 2013; 49: 133-138.

29. Shen-Miao Yang, Jian-Yong Li, Robert Peter Gale, et al.

The mystery of chronic lymphocytic leukemia (CLL): Why is it absent in Asians and what does this tell us about etiology, pathogenesis and biology?
Blood Reviews 2015 ; 29: 205-213.

30. B. Cazin, A.Delmer, F. Cymbalista, et al.

Leucémie Lymphoïde Chronique.
EMC - Hématologie 2013 ; 8 : 1-15.

31. N.Dali, H. Ait- Ali, A.Tibiche, et al, pour le groupe GALLC

Approche Epidémiologique De La Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) En Algérie. Travail coopératif et multicentrique sur 1210 cas (2009-2013).
Abstract, XIIème Congrès Magrébin d'hématologie 29 - 30 mai 2015 ; Hammett - Tunisie.

32. V. Leblond.

Leucémie lymphoïde chronique chez le sujet âgé.
La revue de médecine interne 2012 ; 33 : 18-20.

33. Les cancers en France en 2013.

Boulogne, Billancourt, France ; institut du cancer 2014 :88.

34. Alan P. Skarbnik and Stefan Faderl.

The role of combined fludarabine,cyclophosphamide and rituximab chemo immunotherapy in chronic lymphocytic leukemia: current evidence and controversies.
Ther Adv Hematol 2017; 8: 99-105.

- 35. Lynn R. Goldin, Susan L. Slager, and Neil E. Caporaso .**
Familial Chronic Lymphocytic Leukemia.
Curr Opin Hematol 2010; 17: 350-355.
- 36. Lynn R. Goldin, Ola Landgren, Gerald E. Martie, et al.**
Familial Aspects of Chronic Lymphocytic Leukemia, Monoclonal B-Cell Lymphocytosis (MBL), and Related Lymphomas.
European J Clin Med Oncol 2010; 2: 119-126.
- 37. Lynn R. Goldin, Ruth M. Pfeiffer, Xinjun Li et al.**
Familial risk of lymphoproliferative tumors in families of patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the Swedish Family-Cancer Database.
Blood 2004 ; 104 : 1850-1854.
- 38. Susan L. Slager, PhD, Neil E. Caporaso, Silvia de Sanjose,**
Genetic Susceptibility to Chronic Lymphocytic Leukemia.
Semin Hematol 2013 ; 50(4): 1-11.
- 39. Francesco R-Mauro, E. Giommartini et al.**
Clinical features and outcome of familial chronic lymphocytic leukemia.
Hematologica 2006; 91: 1117-1120.
- 40. Xose S. Puente, Magda Pinyol, Víctor Quesada, et al.**
Whole-genome sequencing identifies recurrent mutations in chronic lymphocytic leukemia.
Nature 2012; 475: 101-105.
- 41. David Ng, Ousmane Toure, Ming-Hui Wei, et al.**
Identification of a novel chromosome region, 13q21.33-q22.2, for susceptibility genes in familial chronic lymphocytic leukemia.
Blood 2007 ; 109 : 916-925.
- 42. Robert D Daniels, Stephen Bertke, Kathleen M Waters, et al .**
Risk of leukemia mortality from exposure to ionizing radiation in US nuclear workers: a pooled case-control study.
Occup Environ Med 2013; 70(1): 41-48.
- 43. Wan-Ling Hsua, Dale L. Preston, Midori Soda, et al.**
The incidence of leukemia, lymphoma, and multiple myeloma among atomic bomb survivors: 1950 - 2001.
Radiat Res 2013; 179: 1-45.
- 44. Brown LM, Blair A, Gibson R, Everett GD, et al .**
Pesticide exposures and other agricultural risk factors of leukemia among men in lower and Minnesota.
Cancer Research 1990; 50: 6585-6591.
- 45. Stamatopoulos**
The role of antigenic stimulation in the pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia.
Annual congress of the European Hematology Association 2010; 4: 79-84.

46. Landgren O, Rapkin JS, Caporaso NE et al.

Respiratory tract infection and subsequent risk of chronic lymphocytic leukemia.
Blood 2007; 109: 2198-2201.

47. Brian T Hill.

Pulmonary involvement by chronic lymphocytic leukemia /small lymphocytic lymphoma is a specific pathologic finding independent of inflammatory infiltration.
Journal Leukemia et Lymphoma 2012 ; 53 : 589-595.

48. A.R.Petlitt.

Genetic markers of prognosis in chronic lymphocytic leukemia.
The education program for the annual congress of the European association 2010; 4: 85-92.

49. Jorge. J Castillo, John L.Reagan.

Obesity but not overweight increases the incidence and mortality for leukemia in adults: A meta-analysis of prospective cohort studies.
Leukemia Research 2012; 36: 868-875.

50. Tait D. Shanafelt, Matthew T. Drake, Matthew J. Maurer, et al.

Vitamin D insufficiency and prognosis in chronic lymphocytic leukemia.
Blood 2011; 117: 1492-1498.

51. Marcin Kubezko , Elżbieta Nowara , Wojciech Spychalowicz, et al .

Efficacy and safety of vitamin D supplementation in patients with chronic lymphocytic leukemia.
Postepy Hig Med Dosw 2016; 70: 534-541.

52. Yoshikane Kikushige , Toshihiro Miyamoto.

Hematopoietic stem cell aging and chronic lymphocytic leukemia pathogenesis.
Int J Hematol 2014; 100: 335-340.

53. Marc Seifert, Ludger Sellmann, Johannes Bloehdorn.

Cellular origin and pathophysiology of chronic lymphocytic leukemia.
J. Exp. Med 2012; 209: 2183-2192.

54. Suping Zhang and Thomas J. Kipps .

The Pathogenesis of Chronic Lymphocytic Leukemia.
Annu Rev Pathol 2014; 9: 103-118.

55. Nicholas Chiorazzi and Manlio Ferrarini .

Cellular origin(s) of chronic lymphocytic leukemia: cautionary notes and additional considerations and possibilities.
Blood 2011; 117(6):1781-179.

56. Kikushige Y, Ishikawa F, Miyamoto T, et al.

Self-renewing hematopoietic stem cell is the primary target in pathogenesis of human chronic lymphocytic leukemia.
Cancer Cell 2011; 20(2): 246-259.

57. Gianluca Gaidano, Robin Foà, and Riccardo Dalla-Favera .

Molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia.
The Journal of Clinical Investigation 2012; 122(10): 3432-3438.

58. Sarah Bétrian, Anne Dumont, Caroline Protin.

Retour de congrès. Atelier international sur la leucémie lymphoïde chronique (IWCLL) 2015, Sydney. *Hématologie* 2016; 22: 210-217.

59. John C. Byrd and Joseph M. Flynn.

Chronic Lymphocytic Leukemia.
Chapter 2013; 102:1958-1978.

60. Alan D. Ramsay and Manuel Rodriguez-Justo.

Chronic lymphocytic leukemia - The role of the microenvironment pathogenesis and therapy.
British Journal of Haematology 2013 ; 162 : 15-24.

61. Hélène Merle-Béral.

Physiopathologie de la leucémie lymphoïde chronique : absence de mort ou prolifération ?
Hématologie 2006 ; 12 (6) : 4-10.

62. Maria Ilaria DelPrincipe, Michele DalBo, Tamara Bittolo et al.

Clinical significance of bax/bcl-2 ratio in chronic lymphocytic leukemia
Haematologica 2016; 101(1): 77-85.

63. Yvonne Kiefer, Christoph Schulte, Markus Tiemann et al.

Chronic lymphocytic leukemia-associated chromosomal abnormalities and miRNA deregulation.
The Application of Clinical Genetics 2012;5 21-28.

64. Andrew J. Steele, Archibald G. Prentice, A. Victor Hoffbrand, et al.

P53-mediated apoptosis of CLL cells: evidence for a transcription-independent mechanism. *Blood* 2008; 112: 3827-3834.

65. Viralkumar Patel, Kumudha Balakrishnan, William G. Wierd , et al .

Impact of bone marrow stromal cells on Bcl-2 family members in chronic lymphocytic leukemia.
Leuk Lymphoma. 2014; 55(4): 899-910.

66. Bradley T. Messmer D, Sreven L, Jonathan A, et al.

In vivo measurements document the dynamic cellular kinetics of chronic lymphocytic leukemia cells.
J Clin Invest. 2005; 115(3) : 755-764.

67. Collins RJ, Verschuer LA, Harmon BV, et al.

Spontaneous programmed death (apoptosis) of B-chronic lymphocytic leukemia cells following their culture in vitro.
Br J Haematol 1989; 71: 343-50.

68. Jan A. Burger and Nicholas Chiorazzi.

B cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia
Trends in Immunology 2013; 34(12): 592-601.

69. Yair Herishanu, M.D., Ben-Zion Katz, Ph.D., Andrew Lipsky, et al.

Biology of Chronic Lymphocytic Leukemia in Different Microenvironments: Clinical and Therapeutic Implications.
Hematol Oncol Clin North Am 2013; 27(2): 173-206.

70. Lagneaux L, Delforge A, Dorval C, et al.

Excessive production of transforming growth factor β by bone marrow stromal cells in B-cell chronic lymphocytic leukemia inhibits growth of hematopoietic precursors and interleukin-production. *Blood* 1993; 82: 2379-2385.

71. Luis Mario Aguirre Palma, Iris Gehrke, Karl-Anton Kreuzer.

Angiogenic factors in chronic lymphocytic leukaemia (CLL): Where do we stand? *Critical Reviews in oncology/hematology* 2014; ONCH- 1892: 1-12.

72. Ashraf M Elhefni.

Tailoring of chronic lymphatic leukemia therapy. *Am J Blood Res* 2013; 3(3): 201-209.

73. John C. Riches, BM BCh, MRCP, John G. Gribben .

Understanding the Immunodeficiency in Chronic Lymphocytic Leukemia Potential Clinical Implications. *Hematol Oncol Clin* 2013; 27: 207-235.

74. Francesco Forconi and Paul Moss.

Perturbation of the normal immune system in patients with CLL. *Blood* 2015; 126(5): 573-581.

75. Pavankumar Tandra, Jairam Krishnamurthy, Vijaya Raj Bhatt, et al.

Autoimmune Cytopenias in Chronic Lymphocytic Leukemia, Facts and Myths *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2013; 5: 1-10.

76. Giovanni D'Arena, Roberto Guariglia, Francesco La Rocca, et al.

Autoimmune Cytopenias in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clinical and Developmental Immunology* 2013, Article ID 730131: 1-8.

77. Carlo Visco, Wilma Barcellini, Francesco Maura,

Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia *Am. J. Hematol* 2014; 89:1055-1062.

78. Cheson D, Bennett M, Grever M, et al.

National Cancer Institute-Sponsored Working Group Guidelines for Chronic Lymphocytic Leukemia: Revised Guidelines for Diagnosis and treatment. *Blood* 1996 ; 87: 4990-4997.

79. X. Troussard.

Diagnostic, pronostic et traitement chez les patients avec une leucémie lymphoïde chronique. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* 2007 ; 22 : 313-318.

80. Xavied Troussard, Edouard Cornet.

Le Concept de la leucémie lymphoïde chronique atypique. *Hématologie, collection FMC* 2009 ; 119-127.

81. Grzegorz S. Nowakowski, James D. Hoyer, Tait D. Shanafelt, et al.

Percentage of Smudge Cells on Routine Blood Smear Predicts Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1844-1849.

82. Tijana Dragović Ivančević, Nada Kraguljac Kurtović, et al.

The Role of Immunophenotyping in Differential Diagnosis of Chronic Lymphocytic Leukemia.
Srp Arh Celok Lek 2014; 142: 197-203.

83. Moreau EJ, Matutes E, A'Hern RP, et al.

Improvement of the chronic lymphocytic leukemia scoring system with the monoclonal antibody SN8 (CD79b).

Am J Clin Pathol 1997; 108(4): 378-382.

84. Aurrant.

Recommandation 2012 de la SFH pour le diagnostic, le traitement et le suivi de la leucémie lymphoïde chronique.

Revue d'hématologie 2013 ; 19(1) : 4-9.

85. Alex F. Sandes, Maria de Lourdes Chauffaille, et al.

CD200 Has an Important Role in the Differential Diagnosis of Mature B-Cell Neoplasms by Multiparameter Flow Cytometry.

Cytometry Part B (Clinical Cytometry) 2014; 86B: 98-105.

86. Han T, Barcos M, Emrich L, et al.

Bone marrow infiltration patterns and their prognostic significance in chronic lymphocytic leukemia: correlations with clinical, immunologic, phenotypic, and cytogenetic data.

J Clin Oncol 1984; 2: 562-570.

87. Rozman C, Montserrat E, Vinolas N.

Serum immunoglobulins in B-chronic lymphocytic leukemia. Natural history and prognostic significance.

Cancer 1988; 61(2): 279-283.

88. Davey FR, Kurec AS, Tomar RH, Smith JR.

Serum immunoglobulins and lymphocyte subsets in chronic lymphocytic leukemia.

American journal of clinical pathology 1987; 87(1): 60-65.

89. Colovic NBA, Martinovic-Cemerikic V, Jankovic G.

Prognostic significance of serum immunoglobulins in B-chronic lymphocytic leukemia.

Archive of Oncology 2001; 9(2): 79-82.

90. Massimo Gentile, Giovanna Cutrona, Sonia Fabris, et al.

Total body computed tomography scan in the initial work-up of Binet stage a chronic lymphocytic leukemia patients: results of the prospective, multicenter O-CLL1-GISL study.

Am. J. Hematol 2013; 88: 539-544.

91. Michael J. Contel, Deborah A. Bowen, Gregory A. Wiseman, et al

Use of Positron Emission Tomography-Computerized Tomography (PET-CT) in the Management of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL).

Leuk Lymphoma 2014; 55(9): 2079-2084.

92. Nitin J. Karandikar, PhD, Erin C. Hotchkiss, Robert W. McKenna, et al.

An Immunophenotypic Characterization of the Most Common Cause of Newly Identified Adult Lymphocytosis in a Tertiary Hospital.

Am J Clin Pathol 2002 ;117 :819-825

- 93. Gordan DS, Jones BM, Browning SW, et al.**
Persistent polyclonal lymphocytosis of B-lymphocytes.
N Eng J Med 1982 ; 307 : 232-236.
- 94. H. Mossafa, H. Malaure, M. Maynadie, et al.**
Persistent polyclonal B lymphocytosis with binucleated lymphocytes: a study of 25 cases.
British Journal of Haematology 1999; 104: 486-493.
- 95. Claudia Fazi, Lydia Scarfo` , Lorenza Pecciarini , et al .**
General population low-count CLL-like MBL persists over time without clinical progression, although carrying the same cytogenetic abnormalities of CLL.
Blood 2011 ; 118(25): 6618-6625.
- 96. Christina Kalpadakis, Gerassimos A. Pangalis, Sotirios Sachanas, et al.**
New Insights into Monoclonal B-Cell Lymphocytosis.
Bio Med Research International 2014; Article ID 258917: 1-11.
- 97. Ana Henriques, Arancha Rodri´guez-Caballero, Wendy G. Nieto, et al.**
Combined Patterns of IGHV Repertoire and Cytogenetic/Molecular Alterations in Monoclonal B Lymphocytosis versus Chronic Lymphocytic Leukemia.
PLOS ONE .2013 ; 8(7) : 1-10.
- 98. Anna Vardi, Antonis Dagklis, Lydia Scarfo , et al .**
Immunogenetics shows that not all MBL are equal: the larger the clone, the more similar to CLL
Blood 2013; 121(22): 4521-4528.
- 99. Fortunato Morabito¹, Laura Mosca, Giovanna Cutrona, et al.**
Clinical Monoclonal B Lymphocytosis versus Rai 0 Chronic Lymphocytic Leukemia: A Comparison of Cellular, Cytogenetic, Molecular, and Clinical Features.
Clin Cancer Res 2013 ; 19(21) : 5890-5900.
- 100. Julie M. Vose.**
Mantle cell lymphoma: 2015 update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management
American Journal of Hematology 2015; 90(8): 739 -745.
- 101. Teresa S. Kraus, Christine N. Sillings, Debra F. Saxe, et al.**
The Role of CD11c Expression in the Diagnosis of Mantle Cell Lymphoma
Am J Clin Pathol 2010; 134: 271-277.
- 102. M. Dreyling, M. Ghielmini, R. Marcus, et al.**
on behalf of the ESMO Guidelines Working Group.
Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up
Annals of Oncology 2014; 25(3): 1-7.
- 103. Carlos A. Ramos.**
Clinical Manifestations and Treatment of Marginal Zone Lymphomas (Extranodal/Malt, Splenic and Nodal.)
Chapter, 2012; 78: 1204-1214.

104. T. Robak, E. Matutes, D. Catovsky, et al.

On behalf of the ESMO Guidelines Committee Hairy, cell leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.
Annals of Oncology 2015; 26 (5): 100-107.

105. Faisal Basheer, David M Bloxham, Mike A Scott, et al.

Hairy cell leukemia – immunotargets and therapies.
ImmunoTargets and Therapy 2014; 3: 107-120.

106. V. Leblond.

Maladie de Waldenström ou macroglobulinémie.
EMC - Traité de Médecine Akos 2014 ; 9(2): 1

107. Fouquet G, Leleu X.

Cytométrie en flux multiparamétrique pour l'identification du clone pathologique dans la macroglobulinémie de Waldenström : nouveaux critères pour le diagnostic différentiel et la stratification du risque.
Hématologie. 2014 ; xx : 1-2.

108. Rosa Ruchlemer, Nilima Parry-Jones, Vasantha Brito-Babapull

B-prolymphocytic leukaemia with t (11,14) revisited a splenomegalic form of mantle cell lymphoma evolving with leukaemia.
British Journal of Haematology 2004; 125: 330-336.

109. M. Dungarwalla, E. Matutes, C. E. Dearden.

Prolymphocytic leukaemia of B- and T-cell subtype: a state-of-the-art paper.
European Journal of Haematology, compilation 2008; 80: 469-476.

110. Vyas N, Hassan A.

Recent advances in chronic lymphocytic leukemia
Indian Journal of Cancer 2012; 49:137-143.

111. Xueyan Chen and Sindhu Chera.

Immunophenotypic Characterization of T-Cell Prolymphocytic Leukemia
Am J Clin Pathol 2013; 140: 727-735.

112. Ali Bazarbachi, Felipe Suarez, Paul Fields et al.

How I treat adult T-cell leukemia/lymphoma
Blood 2011; 118(7): 1736-1745.

113. Mark J. Kiel, Thirunavukkarasu Velusamy, Delphine Rolland, et al.

Integrated genomic sequencing reveals mutational landscape of T-cell prolymphocytic leukemia
Blood 2014; 124(9): 1460-1472.

114. Charles R.M. Bangham, Lucy B. Cook, Anat Melamed.

HTLV-1 clonality in adult T-cell leukaemia and non-malignant HTLV-1 infection
Seminars in Cancer Biology 2014; 26: 89-98.

115. Kunihiro Tsukasaki and Kensei Tobinai.

Human T-cell Lymphotropic Virus Type I-Associated Adult T-cell Leukemia-Lymphoma: New Directions in Clinical Research
Clin Cancer Res 2014; 20(20): 5217-5225.

- 116. Tony Marchand, Cedric Pastoret , Thierry Lamy .**
Les leucémies à grands lymphocytes granuleux
Hématologie 2015 ; 21: 303-310.
- 117. Youn H, Kim Y, Hoppe RT.**
Mycosis fungoides and sezary syndrome.
Semin Oncol 1999 ; 26 : 276-289.
- 118. Ana E. Rodriguez-Vicente, Marcos Gonz_alez Diaz et al.**
Chronic lymphocytic leukemia: a clinical and molecular heterogeneous disease.
Cancer Genetics 2013; 206: 49-62.
- 119. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al.**
Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia.
Blood 1975 ; 46: 219-234 .
- 120. Binet JL, Auquier A, Dighirero G, et al**
A new pronostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis.
Cancer 1981; 48: 198-206.
- 121. Morilla A, De Castro D G, Del Guidice I, et al.**
Combination of ZAP -70, CD 38 and IGVH mutational status as predictors of time to first treatment in CLL.
Leukemia and Lymphoma 2008; 49: 2108-2115.
- 122. Valentin Geode, Paula Cramer, Raymon Busch, et al.**
Interactions between Comorbidity and treatment of chronic leukemia lymphocytic: results of German Chronic Leukemia Lymphocytic Study Group trials.
Hématologica 2014; 99: 1995-1100.
- 123. Lois F Dieh, Karnell, Herman R, et al.**
The National Cancer Data Base Report on age, gender, treatment and outcomes of patients with chronic Lymphocytic Leukemia.
American Cancer Society 1999; 86: 12-18.
- 124. Montserrat, E., Sanchez-Bisono, J., Viñolas, N., et al**
Lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukemia: analysis of its prognostic significance.
Br J Haematol 1986; 62: 567-575.
- 125. Stefano Molica. , Antonio Alberti.**
Prognostic Value of the Lymphocyte Doubling Time in Chronic Lymphocytic Leukemia
Cancer 1987; 60: 2712-2716.
- 126. Criel A, Verhoef G, Vlietinck R, et al.**
Further characterization of morphologically defined typical and atypical CLL: a clinical, immunophenotypic, cytogenetique and prognostic study on 390 cases.
British Journal Hematology 1997; 97: 383-391.

127. Matutès E, Oscier DG, Garcia -Marco J GJ, et al.

Trisomy 12 defines a group of CLL with atypical morphology: correlation between cytogenetic, clinical and laboratory features in 544 patients.

Br J Haematolo 1996; 92: 382-388.

128. William G. Finn, Maya Thanga Velu, Krishna K. Yelavathi, et al.

Karyotype Correlates with Peripheral Blood Morphology and Immunophenotypic in Chronic Lymphocytic Leukemia.

Am J Clin Pathol 1996; 105: 458-467.

129. David Oscier, 1 Monica Else, 2 Estella Matutes.

The morphology of CLL revisited the clinical significance of prolymphocytes and correlations with prognostic/molecular markers in the LRF CLL4 trial.

British Journal of Hematology 2016; 174: 767-775.

130. Nowakowski. G, Hoyer. JD, Shanafelt .TD et al.

Using smudge cells on routine blood smears to predict clinical outcome in chronic lymphocytic leukemia: a universally available prognostic test.

Mayo clinic Proc 2007; 82: 449-453.

131. 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.

Leuk Res 2010 ; 34(7) : 892-898.

132. Nurullah Zeng'in, Ays,e Kars, Arzu Sungur, et al.

The Significance of the Bone Marrow Biopsy Pattern in Chronic Lymphocytic Leukemia: A Prognostic Dilemma.

American Journal of Hematology 1999; 62:208-211.

133. Tamar Tadmor, Lev Shvidel, Ariel Aviv, et al.

Significance of Bone Marrow Reticulin Fibrosis in Chronic Lymphocytic Leukemia at Diagnosis A Study of 176 Patients with Prognostic Implications.

Cancer 2013; 119: 1853-1859.

134. Philip A. Thompson, Susan M. O'Brien, et al.

β 2-microglobulin Normalization Within 6 months of Ibrutinib-based Treatment is Associated with Superior PFS in CLL.

Cancer 2016; 122: 565-573.

135. Julio Delgado, Guy Pratt, Neil Phillips, et al.

Beta2-microglobulin is a better predictor of treatment-free survival in patients with chronic lymphocytic leukemia if adjusted according to glomerular filtration rate

British Journal of Hematology 2009; 145: 801-805.

136. Marta Crespo, Frances Bosch, Neus Villamor, et al .

ZAP-70 Expression as a Surrogate for Immunoglobulin-Variable-Region Mutations in Chronic Lymphocytic Leukemia.

N Engl J Med 2003; 348: 1764-75.

- 137. Michael Hallek, Irmgard Langenmayer, Christoph Nerl, et al .**
Elevated Serum Thymidine Kinase Levels Identify a Subgroup at High Risk of Disease Progression in Early, Non-smoldering Chronic Lymphocytic Leukemia.
Blood 1999, 93; 5: 1732-1737.
- 138. Di Raimondo, F., R. Giustolisi.**
Retrospective study of the prognostic role of serum thymidine kinase level in CLL patients with active disease treated with fludarabine.
Ann Oncol 2001 ; 12(5) : 621-625.
- 139. L. Véronèse, A. Tchirkov, L. Gouas, et al.**
Pronostic de la leucémie lymphoïde chronique : mise au point sur les facteurs biologiques récents.
Ann Biol Clin 2008; 66 (4): 371-377.
- 140. Chadi Nabhan, Gordana Raca. PhD; Y. Lynn Wang, PhD.**
Predicting Prognosis in Chronic Lymphocytic Leukemia in the Contemporary Era.
JAMA Oncol 2015 ; 1(7): 965-974.
- 141. Deaglio, S., Vaisitti, T., Aydin, S., Ferrero, et al.**
In-tandem insight from basic science combined with clinical research: CD38 as both marker and key component of the pathogenetic network underlying chronic lymphocytic leukemia.
Blood 2006; 108: 1135-1144.
- 142. Gabriele Brachtl, Josefina Piñón Hofbauer, Richard Greil, et al.**
The pathogenic relevance of the prognostic markers CD38 and CD49d in chronic lymphocytic leukemia Ann Hematol 2014; 93: 361-374.
- 143. Nicolas Guillaume, Valérie Gouilleux-Gruart , Nathalie Machu-Prestaux .**
Quid, des implications physiopathologiques de l'expression de ZAP-70 dans les cellules lymphoïdes B ?
Hématologie 2006 ; 12 (4): 253-261.
- 144. Crespo M, Bosch F, Villamor N, et al.**
ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic lymphocytic leukaemia.
N Engl J Med 2003; 348: 1764-1775.
- 145. Adrian Wiestner, Andreas Rosenwald, Todd S. Barry,**
ZAP-70 expression identifies a chronic lymphocytic leukemia subtype with unmutated immunoglobulin genes, inferior clinical outcome, and distinct gene expression profile.
Blood 2003; 101: 4944-4951.
- 146. Andrew R. Pettitt, Paul D. Sherrington, Grant Stewart, et al.**
p53 dysfunction in B-cell chronic lymphocytic leukemia: inactivation of ATM as an alternative to TP53 mutation
Blood 2000; 98: 814-822.
- 147. Ana E. Rodriguez-Vicente, Marcos Gonzalez Diaz, Jesus M. Hernandez-Rivas.**
Chronic lymphocytic leukemia: a clinical and molecular heterogeneous disease
Cancer Genetics 2013; 206: 49-62.

- 148. Thorsten Zenz, Stefan Frohling, Daniel Mertens , et al .**
Moving from prognostic to predictive factors in chronic lymphocytic leukaemia (CLL)
Best Practice & Research Clinical Haematology 2010; 23: 71-84.
- 149. Ana Eugenia Rodriguez, Jose Angel Hernandez, Rocio Benito et al.**
Molecular Characterization of Chronic Lymphocytic Leukemia Patients with a High Number of Losses in 13q14.
Journal.pone. (plos one) 2012; 7: 484-485.
- 150. Anna Puiggros, Gonzalo Blanco, and Blanca Espinet**
Genetic Abnormalities in Chronic Lymphocytic Leukemia: Where We Are and Where We Go.
Bio Med Research International 2014; Article ID 435983: 1-13.
- 151. Isabel Ganzolez, Gascony Ma'nn, Man'a Hernandez -Sanchez et al.**
A high proportion of cells carrying trisomy 12 is associated with a worse outcome in patients with chronic lymphocytic Leukemia.
Hematological Oncology 2016; 34: 84-92.
- 152. Hansjuerg Alder, Laura Z. Rassenti, Thomas J. Kipps,et al .**
NOTCH1 mutations in CLL associated with trisomy 12.
Blood 2012; 119(2): 329-331.
- 153. R. Marasca, R. Maffei, S.Martinelli et al.**
Clinical heterogeneity of de novo 11q deletion chronic lymphocytic leukaemia: prognostic relevance of extent of 11q deleted nuclei inside leukemic clone.
Hematological Oncology 2013; 31: 348-355.
- 154. Guarini A, Marinelli, Tavolaro S, et al.**
ATM gene alteration in chronic lymphocytic leukemia patients induce a distinct gene expression profile and predict disease progression.
Hematologica 2012; 97: 47-55.
- 155. José Ángel Hernández, María Hernández-Sánchez, Ana Eugenia Rodríguez-Vicente, et al**
A Low Frequency of Losses in 11qChromosome Is Associated with Bette Outcome and Lower Rate of Genomic Mutations in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia.
Journal.pone 2015; 11: 1-16.
- 156. Döhner H, Stilgenbauer S, James MR, Benner A, WeilguniT, Bentz M, et al.**
11q deletions identify a new subset of B-cell chronic lymphocytic leukemia characterized by extensive nodal involvement and inferior prognosis.
Blood 1997; 89: 2516-2522.
- 157. David G. Oscier, Matthew J. J. Rose-Zerilli, Nils Winkelmann, et al**
the clinical significance of NOTCH1 and SF3B1 mutations in the UK LRF CLL4 trial
Blood 2013; 121(3): 468-475.
- 158. Ferran Nadeu, Julio Delgado, Cristina Royo,et al .**
Clinical impact of clonal and subclonal TP53, SF3B1, BIRC3, NOTCH1, and ATM mutations in chronic lymphocytic leukemia.
Blood 2016; 127(17): 2122-2130.

- 159. Rossi, D., Rasi, S., Spina, V., et al.**
Integrated mutational and cytogenetic analysis identifies new prognostic subgroups in chronic lymphocytic leukemia.
Blood 2013; 121: 1403-1412.
- 160. Annamaria Nosari.**
Infectious Complications in Chronic Lymphocytic Leukemia.
Mediterr J Hematol Infect Dis 2012; 4: 1-10.
- 161. Vicki A. Morrison.**
Management of Infectious Complications in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia.
American Society of Hematology, Education Program Book 2007: 332-338.
- 162. Andrea Visentin, Nicolò Compagno, Francesco Cinetto et al.**
Clinical profile associated with infections in patients with chronic lymphocytic leukemia. Protective role of immunoglobulin replacement therapy.
Hematologica 2015; 100: 515-518.
- 163. Shahid Ahmed, Anita K. Siddiqui, Leonard Rossoff, et al.**
Pulmonary Complications in Chronic Lymphocytic Leukemia
American Cancer Society Cancer 2003; 98: 1912-1917.
- 164. Mouhammed J. Kyasa, Rudolph S. Parrish, Steven A. Schichman, et al.** Autoimmune Cytopenia Does Not Predict Poor Prognosis in Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma.
American Journal of Hematology 2003; 74: 1-8.
- 165. Clive S. Zent, Wei Ding, Susan M, et al.**
The Prognostic Significance of Cytopenia in Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (CLL).
Br J Haematol 2008; 141(5): 615–621.
- 166. TJ Hamblin, DG oscier, BJ Young.**
Autoimmunity in chronic lymphocytic leukemia.
J Clin Pathol 1986; 39: 713-716.
- 167. P. Strati and F. Caligaris-Cappio.**
A matter of debate in chronic lymphocytic leukemia: is the occurrence of autoimmune disorders an indicator of chronic lymphocytic leukemia therapy?
Current Opinion in Oncology 2011; 23: 455-460.
- 168. Wilma Barcellini, Silvana Capalbo, Rosa Maria Agostinelli.**
Relationship between autoimmune phenomena and disease stage and therapy in B-cell chronic lymphocytic leukemia.
Haematologica 2006; 91:1689-1692.
- 169. Sameer A. Parikh, Neil E. Kay, and Tait D. Shanafelt.**
How we treat Richter syndrome.
Blood 2014; 123: 1647-1657.

- 170. Sameer A. Parikh, Thomas M. Habermann, Kari G. Chaffee, et al.**
Hodgkin transformation of chronic lymphocytic leukemia: Incidence, outcomes, and comparison to de novo Hodgkin lymphoma.
Am J Hematol 2015; 90(4): 334-338
- 171. Maddocks-Christianson K, Slager SL, Zent CS, et al.**
Risk factors for development of a second lymphoid malignancy in patients with chronic lymphocytic leukemia.
Br J Haematol 2007, 139: 398-404.
- 172. A. D. Hamblin and T. J. Hamblin .**
The immunodeficiency of chronic lymphocytic leukemia.
British Medical Bulletin 2008; 87: 49-62.
- 173. S. Lachance md, A.L. Christofides msc, J.K. Lee md, et al.**
A Canadian perspective on the use of immunoglobulin therapy to reduce infectious complications in chronic lymphocytic leukemia.
Curr Oncol 2016; 23:42-51.
- 174. Clare Sun, Xin Tian, Yuh Shan Lee, et al.**
Partial reconstitution of humoral immunity and fewer infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib.
Blood 2015; 126(19): 2213-2219.
- 175. J Rossignol, A-S Michallet, L Oberic .**
Rituximab–cyclophosphamide–dexamethasone combination in the management of autoimmune cytopenias associated with chronic lymphocytic leukemia.
Leukemia 2011; 25: 473-478.
- 176. Sameer A. Parikh, Kari G. Rabe, Timothy G. Call, et al.**
Diffuse Large B-Cell Lymphoma (Richter Syndrome) in Patients with Chronic Lymphocytic Leukaemia: A Cohort Study of Newly Diagnosed Patients.
Br J Haematol 2013; 162(6): 774-782.
- 177. Dighiero G, Maloum K, Desablens B, et al.**
Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia.
N Engl J Med. 1998 ; 338 : 1506-1514.
- 178. Knospe, W., Loeb, V. and Huguley, C. Proceedings al.**
Bi-weekly chlorambucil treatment of chronic lymphocytic leukemia.
Cancer 1974 ; 33 : 555-562.
- 179. Montserrat, E., Alcalá, A., Parody, et al.**
Treatment of chronic lymphocytic leukemia in advanced stages: a randomized trial comparing chlorambucil plus prednisone versus cyclophosphamide vincristine, and prednisone.
Cancer 1985; 56: 2369-2375.
- 180. Peter Hillmen, John G. Gribben, George A. Follows, et al.**
Rituximab plus Chlorambucil as First-Line Treatment for Chronic Lymphocytic Leukemia: Final Analysis of an Open- Label Phase II Study
J Clin Oncol 2014; 32 (12):1236-1241.

181. Flinn IW, Grever MR.

Chronic Lymphocytic Leukemia.
Cancer Treat Rev 1996; 96: 1-13.

182. P-Travade, O Tournilhac, G,Dighiero.

Leucémie lymphoïde chronique
EMC hématologie 2000; 20: 1-12.

183. William Wierda, M.D., Susan O'Brien, Stefan Faderl, M , et al.

A Retrospective Comparison of Three Sequential Groups of Patients with Recurrent/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Treated with Fludarabine- Based Regimens.
Cancer 2006; 106: 337-345.

184. Keating, M., Kantarjian, H., O'Brien, S., Koller, et al.

Fludarabine: a new agent with marked cytoreductive activity in untreated chronic lymphocytic leukemia.
J Clin Oncol 1991; 9: 44-49.

185. Grever, M., Kopecky, K., Coltman, et al.

Fludarabine monophosphate: a potentially useful agent in chronic lymphocytic leukemia. Nouv Rev Fr Hematol 1988; 30: 457-459.

186. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, Koltz J, et al.

Fludarabine compared with Chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2000; 343: 1750-1757.

187. Leporrier M, Chevret S, Cazin B, et al.

Randomized comparison of fludarabine, CAP, and CHOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients.
Blood 2001 ; 98(8): 2319-2325.

188. Robak T, Blonski JZ, Kasznicki M, et al.

Cladribine with prednisone versus chlorambucil with prednisone as first-line therapy in chronic lymphocytic leukemia: report of a prospective, randomized, multicenter trial. Blood. 2000; 96: 2723-2729.

189. Michael Hallek

Treatment of chronic lymphocytic leukemia
ASH, Education Program Book 2009: 440-449.

190. Kanti R. Rai, Bercedis L. Peterson, et al.

Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2000; 343:1750-1757.

191. Altacilio Aparecido Nunes, Anderson Soares da Silva, Kathiaja Miranda Souza,et al.

Rituximab, fludarabine, and cyclophosphamide versus fludarabine and cyclophosphamide for treatment of chronic lymphocytic leukemia: A systematic review with meta-analysis .
Critical Reviews in Oncology/Hematology 2015; 94: 261-269.

192. O'Brien, S., Kantarjian, H., Cortes, et al.

Results of the fludarabine and cyclophosphamide combination regimen in chronic lymphocytic leukemia.

J Clin Oncol 2001; 19: 1414-1420.

193. Lan.W. Flinn, Neuberg DS, Grever MR, et al.

Phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide compared with fludarabine for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: US intergroup trial E2997.

J Clin Oncol 2007; 25: 793-798.

194. Catovsky D, Richards S, Matutes E, et al.

Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukemia (the LRF CLL4 Trial): a randomized controlled trial.

Lancet 2007; 370: 230-239.

195. John C.Byrd, Bercedis L .Peterson, Et al.

Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712).

Blood 2003; 101: 6-14.

196. Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al.

Chemo-immunotherapy with fludarabine and rituximab produces extended overall survival and progression-free survival in chronic lymphocytic leukemia: long-term follow-up of CALGB study 9712.

J Clin Oncol 2011; 29:1349-55.

197. Wierda, W., O'Brien, S., Wen, S., Faderl, S., et al.

Chemo-immunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia.

J Clin Oncol 2005; 23: 4070-4078.

198. Badoux, X., Keating, M., Wang, X., O'Brien,S., Ferrajoli, A., Faderl, S. et al.

Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab chemo-immunotherapy is highly effective treatment for relapsed patients with CLL.

Blood 2011; 117:3016-3024.

199. Keating, M., O'Brien, S., Albitar, M., et al.

Early results of a chemo-immunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia.

J Clin Oncol 2005; 23: 4079-4088.

200. Tam, C., O'Brien, S., Wierda, W., Kantarjian, H.,Wen, S., Do, K. et al.

Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia.

Blood 2008; 112: 975-980.

201. Constantine S. Tam, Susan O'Brien, William Plunkett,et al .

Long-term results of first salvage treatment in CLL patients treated initially with FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab).

Blood 2014; 24(20):3059-3064.

202. M Hallek, K Fischer, G Fingerle-Rowson, et al.

Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial.

Lancet 2010; 376: 1164-1174.

203. Kirsten Fischer, Jasmin Bahlo, Anna Maria Fink, et al.

Long-term remissions after FCR chemo-immunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial.

Blood 2016; 127(3): 303-309.

204. Michael Hallek, Guenter Fingerle-Rowson, Anna- Maria Fink, et al .

First-Line Treatment with Fludarabine (F), Cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) Improves Overall Survival (OS) in Previously Untreated Patients (pts) with Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Results of a Randomized Phase III Trial On Behalf of An International Group of Investigators and the German CLL Study Group.

Blood 2009 ;114: 535.

205. Barbara Eichhorst, Anna-Maria Fink, Jasmin Bahlo, et al.

First-line chemo-immunotherapy 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; 17: 928-942.

206. Robak T.

Rituximab, fludarabine and cyclophosphamide (RFC) prolong progression free survival in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL) compared with FC alone: results from the international randomized phase III REACH.

ASH 2008, Hematology, Blood 2008; Abstract 15742.

207. John C. Byrd, Shinichi Kitada, Ian W. Flinn, et al. Jennifer L.

The mechanism of tumor cell clearance by rituximab in vivo in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: evidence of caspase activation and apoptosis induction

Blood 2002; 99: 1038-1043.

208. Dranoff G.

Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy.

Nat Rev Cancer 2004 ; 4 : 11-22.

209. Capietto AH, Keirallah S, Gross E, Dauguet N, Laprévotte E, Jean C, et al.

Emerging concepts for the treatment of hematological malignancies with therapeutic monoclonal antibodies.

Curr Drug Targets 2010; 11: 790-800.

210. Amoroso A, Hafsi S, Militello L, Russo AE, Souza Z, Mazzarino MC, et al.

Understanding rituximab function and resistance: implications for tailored therapy.

Front Biosci (Landmark Ed) 2011 ; 16: 770-782.

211. Samantha M. Jaglowski, Lapo Alinari, Rosa Lapalombella, et al.

The clinical application of monoclonal antibodies in chronic lymphocytic leukemia

Blood. 2010 ;116(19): 3705-3714.

212. Eva Kimby.

Tolerability and safety of rituximab (mabtera).
Cancer treatment reviews 2005; 31: 456-473.

213. By Hartmut Dohner, Konstanze Fischer, Martin Bentz, et al.

p53 Gene Deletion Predicts for Poor Survival and Non-Response to Therapy with Purine Analogs in Chronic B-Cell Leukemias.
Blood 1995 ; 6(15) : 1580-1589.

214. Davide Rossi, Marco Fangazio, Silvia Rasi, et al.

Disruption of BIRC3 associates with fludarabine chemo refractoriness in TP53 wild-type chronic lymphocytic leukemia.
Blood 2012; 119(12): 2854-2862.

215. Manshour T, Do KA, Wang X, Giles FJ, O'Brien SM, Saffer H, et al.

Circulating CD20 is detectable in the plasma of patients with chronic lymphocytic leukemia and is of prognostic significance.
Blood 2003; 101:2507-2513.

216. Brigitte Poirot Hicham Chedani Karim Abbed

Traitement par Rituximab et perte d'expression du CD20 dans la leucémie lymphoïde chronique
Hématologie 2010 ; 16(1) : 92-95.

217. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka P, et al.

Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial.
Blood 2014; 123(21): 3247-3254.

218. Zhen-Shu Xu, Ju-Shun Zhang, Jing-Yan Zhang, et al .

Constitutive activation of NF-κB signaling by NOTCH1 mutations in chronic lymphocytic Leukemia
Oncology Reports 2015; 33: 1609-1614.

219. Tournamille JF, Huguet F, Pathak, et al.

Effets cardiaques des cytokines relarguées lors de l'administration du Rituximab.
Bulletin du cancer 2005 ; 92 : 769-771.

220. Winkler U, Jensen M, Manzke O, et al.

Cytokine -release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and high lymphocyte counts after treatment with an anti -CD20 monoclonal antibody.
Blood 1999 ; 94 : 2217-2224.

221. Cazin B, Chaibi P, Cymbalista, et al.

Prise en charge de la leucémie lymphoïde chronique chez les patients âgés.
Revue d'hématologie 2012 ; 19 : 10-21.

222 .Paolo Strati, William Wierda, Jan Burger, et al.

Myelosuppression after Frontline Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab in Patients with Chronic Lymphocytic.
Leukemia American Cancer Society 2013; 119: 3805-3811.

223. Hallek M, Schmitt B, Wilhelm M, et al.

Fludarabine plus cyclophosphamide is an effective treatment for advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL): results of a phase II study of the German CLL Study Group.

Br J Haematol 2001; 114: 342-348.

224. Claire Dearden, Rachel Wade, Monica Else, et al .

The prognostic significance of a positive direct antiglobulin test in chronic lymphocytic leukemia: a beneficial effect of the combination of fludarabine and cyclophosphamide on the incidence of hemolytic anemia.

Blood 2008; 111: 1820-1826.

225- Borthakur G, O'Briens, Wierda WG, Thomas DA, et al.

Immune anemias in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab--incidence and predictors.

Br J Haematol 2007; 136: 800-805.

226. DA Carney, DA Westerman, CS Tam, et al.

Therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia following fludarabine combination chemotherapy.

Leukemia 2010; 24: 2056-2062 .

227. Francesco Paolo Tambaro, Guillermo Garcia-Manero, Susan M. O'Brien,

Outcomes for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) and Acute Leukemia or Myelodysplastic Syndrome.

Leukemia 2016; 30: 325-330.

228. Ohad Benjamini, Preetesh Jain, Long Trinh.

Second cancers in patients with Chronic Lymphocytic Leukemia who received frontline FCR therapy - Distribution and clinical outcomes.

Leuk Lymphoma 2015; 56: 1643-1650.

229. Benjamin M Solomon, Kari .G .Rabe, Susan L.Slager.

Overall and Cancer-Specific Survival of Patients with Breast, Colon, Kidney, and Lung Cancers With and Without Chronic Lymphocytic Leukemia: A SEER Population-Based Study

J.Clin .Oncol 2013; 31: 930-937.

230. Paolo Ghia

A look into the future: can minimal residual disease guide therapy and predict prognosis in chronic lymphocytic leukemia?

American Society of Hematology 2012; Education Program: 77-104.

231. Paolo Strati, Michael J. Keating, Susan M. OBrien, et al.

Eradication of bone marrow minimal residual disease may prompt early treatment discontinuation in CLL.

Blood 2014; 123(24): 3727-3732.

232. Ulrich Richard Kleberg, Hartmut Linde, Georg Gunther, et al.

Bendamustine–Rituximab Combination Is a Safe and Effective, Ambulatory Treatment for Elderly Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: Retrospective Real-world Analysis by Age from a German Registry and Review of the Literature

Anticancer Research 2016; 36: 2827-2838.

- 233. Nitin Jain and Susan O'Brien.**
Initial treatment of CLL: integrating biology and functional status.
Blood 2015 ; 126(4) : 463-470.
- 234. Jacqueline C. Barrientos, MD.**
Management of Chronic Lymphocytic Leukemia in the Elderly.
Cancer Control 2015; 22(40): 17-23.
- 235. Iwona Hus, Jacek Roliński.**
Current concepts in diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia.
Contemp Oncol (Pozn) 2015; 19(5): 361-367
- 236. Emilio Iannitto, 1 Fortunato Morabito, 2 Salvatrice Mancuso, et al .**
Bendamustine with or without rituximab in the treatment of relapsed chronic lymphocytic leukaemia: an Italian retrospective study
British Journal of Haematology 2011; 153: 351-357.
- 237. Lukáš Smolej, Martin Šimkovič.**
Practical approach to management of chronic lymphocytic leukemia.
Arch Med Sci 2016; 2(12): 448-456.
- 238. Paolo Ghia, and Michael Halle.**
Management of chronic lymphocytic leukemia.
Haematologica 2014; 99 (6): 966-972.
- 239. Carlo Visco, Silvia Finotto, Fabrizio Pomponi, et al.**
The combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for heavily pretreated relapsed/refractory cytogenetically high-risk patients with chronic lymphocytic leukemia Am. J. Hematol 2013; 88: 289-293.
- 240. Francesco Forconi.**
Three years of ibrutinib in CLL.
Blood 2015; 16: 2455-2456.
- 241. Prof John F Seymour, Shuo Ma, Danielle M Brander, et al.**
Venetoclax plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1b study
Lancet Oncol 2017 February; 18(2): 230-240
- 242. Leslie A. Andritsos, Amy J. Johnson, Gerard Lozanski**
Higher Doses of Lenalidomide Are Associated With Unacceptable Toxicity Including Life-Threatening Tumor Flare in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia J Clin Oncol 2008; 26: 2519-2525.
- 243. Christian P. Pallasch and Michael Hallek**
Incorporating Targeted Agents into Future Therapy of Chronic Lymphocytic Leukemia Semin Hemato 2014; 151: 235-248.
- 244. Milligan DW, Fernandes S, Dasgupta R, Davies FE, Matutes E, Fegan CD et al.**
Results of the MRC pilot study show autografting for younger patients with chronic lymphocytic leukemia is safe and achieves a high percentage of molecular responses.
Blood 2005; 105: 397-404.

- 245. Michallet M, Dreger P, Sutton L, Brand R, Richards S, van Os M et al.**
Autologous hematopoietic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: results of European intergroup randomized trial-comparing autografting versus observation.
Blood 2011 ; 117 : 1516-1521.
- 246. M Magni, M Di Nicola, C Patti, et al .**
Results of a randomized trial comparing high-dose chemotherapy plus Auto-SCT and R-FC in CLL at diagnosis Bone Marrow Transplantation 2014; 49: 485-491.
- 247. Peter Dreger, 1 Johannes Schetelig, 2, 3 Niels Andersen,**
Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents?
Blood 2014; 124(26): 3841-3849.
- 248. Khouri IF, Bassett R, Poindexter N, et al.**
Non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: long-term follow-up, prognostic factors, and effect of human leukocyte histocompatibility antigen subtype on outcome.
Cancer 2011; 117(20): 4679-4688.
- 249. Dreger M, Corradini P, E Kimby, et al.**
Indication for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EMT transplant consensus Leukemia 2007; 21: 12-17.
- 250. Hamladji RM, Ahmed Nacer R, Benakli M, et al.**
Intensification thérapeutique suivie d'autogreffe de cellules souches périphériques (CPS) dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC)
Abstract 9 p11
IXème Congrès National d'hématologie 10-12 mai 2012 Tlemcen.
- 251. Luca Lanrenti, Laura De Padua, Michela Tarnani et al.**
Comparison between oral and intravenous fludarabine and cyclophosphamide regime as front-line therapy in patients affected by chronic lymphocytic leukemia: influence of biological parameters on the clinical outcome.
Ann Hematol 2011; 90: 59-65.
- 252. Leporrier .M.**
Leucémie lymphoïde chronique : comment la prendre en charge en 2013.
Revue Algérienne d'Hématologie 2013/2014 ; 8-9.
- 253. S.Taoussi, H. Brahimi, M.T Abad, et al .**
Evaluation du protocole Rituximab, Fludarabine et Cyclophosphamide (RFC) en première ligne dans la Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC). Etude multicentrique nationale.
Revue Algérienne d'Hématologie 2015 ; 10 et 11 : 62-65.
- 254. Ait-Ali H et al, pour le groupe GALLC.**
Approche épidémiologique de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) en Algérie.
IXème Congrès National d'hématologie, 10-12 Mai 2012.

255. H.Moussaoui , F .Belhadri , RM,Hamladji.

Tolérance et réponse précoce du traitement de la leucémie lymphoïde chronique sous fludarabine, cyclophosphamide et Rituximab (RFC). À propos de 14 cas.

Revue d'hématologie 2013 ; 19 : Abstract 05-72 : 124.

256. S. Taoussi.

Évaluation des examens immunocytologiques et cytogénétiques à visée diagnostique et pronostique dans la leucémie lymphoïde chronique

Thèse 2012, Université Saad Dahleb de Blida

257. Emmanuelle Bouvet, Cécile Borel, Lucie Obéric, et al.

Impact of dose intensity on outcome of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen given in the first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia.

Hematologica 2013; 98(1): 65-70.

258. Eichhorst B et al.

Chemo immunotherapy with Fludarabine (F), Cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) versus Bendamustine and Rituximab (BR) in Previously Untreated and Physically Fit Patients (pts) with Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Results of a Planned Interim Analysis of the CLL10 Trial, an International, Randomized Study of the German CLL Study Group (GCLLSG). Blood, Annual Meeting Abstracts, (ASH) 2013; Abstract 526.

259. Hallek M, Fingerle-Rowson G, Fink A- M, et al.

Immunochemotherapy with Fludarabine (F), Cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) Versus Fludarabine and Cyclophosphamide (FC) Improves Response Rates and Progression-Free Survival (PFS) of Previously Untreated Patients (pts) with Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL).

Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2008; 112: 325.

260. Sameer A. Parikh, Kari G. Rabe, Neil E. Kay, et al.

Chronic lymphocytic leukemia in young (≤ 55 years) patients: a comprehensive analysis of prognostic factors and outcomes.

Heamatologica 2014; 99(1): 140-147.

261. Philip A. Thompson, Constantine S. Tam, Susan M. O'Brien, et al.

Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia.

Blood 2016; 127(3): 303-309.

262. Eichhorst B et al.

Frontline Chemoimmunotherapy with Fludarabine (F), Cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) Shows Superior Efficacy in Comparison to Bendamustine (B) and Rituximab (BR) in Previously Untreated and Physically Fit Patients (pts) with Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Final Analysis of an International, Randomized Study of the German CLL Study Group (GCLLSG) (CLL10-Study).

ASH 2014; Abstract 19.

263. Iwona Hus, Jacek Roliński.

Current concepts in diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia.

Contemp Oncol (Pozn) 2015; 19(5): 361-367

ANNEXES

Annexe 1

FICHE TECHNIQUE LLC (collectes des données)

N° de Dossier :

N° Fiche de Consultation :

- **Identification** :

- Nom Prénom : Sexe : Profession : Pds :
- Taille : BMI :
- Date et lieu de naissance (âge au diagnostic) :
- Adresse :
- Hôpital :
- Date du diagnostic :
- Délai moyen diagnostic + 1^{er} symptôme :

- **Antécédents personnels** :

- Cancers associés : oui non NP type kc :
- Maladies associées : non cœur HTA diabète autres

- **Antécédents familiaux** : oui non degré de parenté : type kc

- **Examen clinique** : date :

* motif de la 1^{ère} consultation : date du début :

*état général selon ECOG : 0 1 2

* SG : fièvre > 38°C sueurs : amaigrissement : asthénie :

* siège et taille des adénopathies :

Cervicales : H M B G Dt plus grand diamètre : cm

Sus claviculaire : G Dt plus grand diamètre : cm

Axillaires : G Dt plus grand diamètre : cm

Inguino-crurale :

Autres localisations :

* SPM : oui non DS : HPMG : oui non FH :

* Amygdales :

* Autres :

* Infection initiale : oui non type : localisation : nbre d'épisode :

• **Bilan biologique :**

* Hg : Hb : GB : Plq :

FS	PN	Lymph	prolymph	grandlymph	Ombre de gump	Atypie lymphocytaire
% ()						

Type LLC : typique mixte LLC/LP

* MO : R MGK Lymph % : Erythr % : Prolymphocytes :

* Cytométrie en flux : oui non

CD	CD5	CD19	CD20	CD23	FMC7	Igs		CD79b	CD10	CD38
						kappa	lambda			
%										
intensité										

* Critères de Matutès : / 5

• **Stade de Binet** : LLC stade : B

• **Autres examens** :

* PBO (type d'infiltration) : oui NF nodulaire diffus interstitielle

CD	CD10	Bcl2	CycleD1	CD23	CD20	CD79a	CD19	CD3
IHC								

* B2 micro-globuline : CRP : LDH :

* TCD : TX Rétic : VS :

* EPP : PT : Gamma globuline : ALB : Pic M= Pic poly =

* TLT :

* Echographie abdominale :

* Sérologies virales : Ag HBS : HIV : AgHC :

* Urée : Créatinémie : Clearance :

* Bilan hépatique : SGOT/SGPT : Gamma GT : PA : BT/BI :

* Autres + Bilan préthérapeutique :

- **Analyse cytogénétique** : Del 17P : ATM :
- **Traitement** :
 - * Prophylaxie : Bactrim : oui non Aciclovir : oui non CGR : nbre :
irradié non irradié
 - * Chimiothérapie : RFC : IV : ou oral :
 - * Date du début du trt : au (fin TRT) date :
 - Etagement entre 1^{ère} et 6^{ème} cure :
 - * Nombres de cures :
 - * Doses :

Doses	1 ^{ère} cure	2 ^{ème} cure	3 ^{ème} cure	4 ^{ème} cure	5 ^{ème} cure	6 ^{ème} cure
	Date :	D :	D :	D :	D :	D :
<i>Rituximab</i>						
<i>Fludarabine</i>	1 2 3 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 2 3 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 2 3 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 2 3 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 2 3 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	1 2 3 <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<i>Cyclophosphamide</i>						

1 : dose complète

2 : - 25% DC

3 : - 50% DC

- **Evaluation fin de traitement** : selon les critères de NCI (malades ayant reçus 03 à 06 cures).
Date :
- * Signes généraux :
- * Clinique :
- * Radiologie : TLT :
Echographie abdominale :
- * Hg : GB : PN : lymph : Hb : Plq :
- * MO : oui non R % Lympho : Prolymphocytes :
- * PBO (02 à 03 mois après fin de TRT) : Date :

RC	RCi	RPn	RP
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

* IHC :

CD20	CD5	CD23
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Surveillance du traitement :

* Toxicité hématologique :

* Hg : GB :	nadir PN :	nbre de cycles :	G	1	2	3	4
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	nadir Lym :	nbre de cycles :	G	1	2	3	4
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	nadir Hb :	nbre de cycles :	G	1	2	3	4
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	nadir Plq :	nbre de cycles :	G	1	2	3	4
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

* Durée moyenne d'aplasie :

Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3
Date : Nadir GB : Hb : plq : Nadir : PN 1 2 3 4 G <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Nadir : lym 1 2 3 4 G <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Date : Nadir GB : Hb : plq : Nadir : PN 1 2 3 4 G <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Nadir : lym 1 2 3 4 G <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Date : Nadir GB : Hb : plq : Nadir : PN 1 2 3 4 G <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Nadir : lym 1 2 3 4 G <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Cycle 4	Cycle 5	Cycle 6
Date : Nadir GB : Hb : plq : Nadir : PN 1 2 3 4 G <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Nadir : lym 1 2 3 4 G <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Date : Nadir GB : Hb : plq : Nadir : PN 1 2 3 4 G <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Nadir : lym 1 2 3 4 G <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Date : Nadir GB : Hb : plq : Nadir : PN 1 2 3 4 G <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Nadir : lym 1 2 3 4 G <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

* Infection :

Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3
Date : Infection: B V F P <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ATB: H A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Granocytes : Oui Non <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Nbre d'ampoules :	Date : Infection: B V F P <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ATB: H A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Granocytes : Oui Non <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Nbre d'ampoules :	Date : Infection: B V F P <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ATB: H A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Granocytes : Oui Non <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Nbre d'ampoules :
Cycle 4	Cycle 5	Cycle 6
Date : Infection: B V F P <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ATB: H A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Granocytes : Oui Non <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Nbre d'ampoules :	Date : Infection: B V F P <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ATB: H A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Granocytes : Oui Non <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Nbre d'ampoules :	Date : Infection: B V F P <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> ATB: H A <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Granocytes : Oui Non <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Nbre d'ampoules :

*Erythroblastopénie :

*Nombres d'épisodes fébriles : (neutropénies fébriles)

* Facteurs de croissance : (GCSP) oui non nbre d'amp :

* Nombre de GR transfusés : oui non irradié non irradié nbreCGR :

• Toxicité extra-hématologique : B V F P

* Infections : oui non Type :

* Localisations : Nombre d'épisodes :

* Traitement ATB : hospitalisation ambulatoire

* Cutanés : Réaction cutanée :

* IR : Clearance : Dialyse : oui non

* Toxicité hépatique : oui non Taux :

* syndrome de lyse tumorale : oui non

* Syndrome de relargage des cytokines: oui non

- Toxicités tardives :

* Hématologiques + Infections :

02 mois après la fin du TRT : GB Hb : plq : PN : Lym :
 Infection Type : siège :

03 mois après la fin du TRT : GB Hb : plq : PN : Lym :
 Infection Type : siège :

06 mois après la fin du TRT : GB Hb : plq : PN : Lym :
 Infection Type : siège :

09 mois après la fin du TRT : GB Hb : plq : PN : Lym :
 Infection Type : siège :

12 mois après la fin du TRT : GB Hb : plq : PN : Lym :
 Infection Type : siège :

* Cancers secondaires après le début du TRT : oui non type de Kc :

- Arrêt précoce du traitement : oui non nbre de cycles :

* Causes d'arrêt précoce du RFC :

Cytopénie profonde grade 4 prolongée > 2 mois (neutropénie). B V F P
 Infections grave (siège) type :
 Toxicité rénale
 AHAI
 Toxicité hépatique
 Maladie stable ou en progression après 02 cures

- Résultats :

RC	RC	RPN	RP	ECHEC / PROGRESSION	RECHUTE
Date					

- Devenir :

* PV : Date :

* Décès : Causes : Date de décès : RC RPN RIC Eched

* Vivants : V RC V RPN V RIC V Progression

* Date des dernières nouvelles :

* Rechute : Date :

Annexe 2 : Échelle de statut de performance- ECOG

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

Annexe 3 : Description du Score CIRS

Description des scores

0. **Aucun problème:** Aucune pathologie n'affecte ce système ou problèmes médicaux antérieurs sans importance clinique
1. **Problème léger:** Problème actuel léger ou problème antérieur important
2. **Problème modéré:** Atteinte ou morbidité modéré/e et/ou nécessitant un traitement (de première ligne).
3. **Problème sévère:** Pathologie sévère et/ou atteinte constante et invalidante et/ou maîtrise des problèmes chroniques difficile (schéma thérapeutique complexe).
4. **Problème très grave:** Pathologie extrêmement sévère et/ou traitement immédiat requis et/ou défaillance d'un organe et /ou incapacité fonctionnelle grave.

Annexe 3 bis : Description du Score CIRS

Système d'organes	Score				
	aucun problème	léger problème	problème modéré	problème sévère	problème très grave
1. Cardiaque (cœur uniquement)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
2. Hypertension artérielle (score basé sur la sévérité; les lésions organiques sont cotées séparément)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
3. Vasculo-hématopoïétique (sang, vaisseaux sanguins et cellules sanguines, moelle osseuse, rate, ganglions).....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
4. Appareil respiratoire (poumons, bronches, trachée sous le larynx)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
5. Ophtalmologique et ORL (yeux, oreilles, nez, pharynx, larynx).....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
6. Appareil gastro-intestinal supérieur (oesophage, estomac et duodénum; r	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
7. Appareil gastro-intestinal inférieur (intestins, hernies).....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
8. Hépatique (foie et voies biliaires)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
9. Rénal (uniquement les reins)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
10. Appareil génito-urinaire (uretères, vessie, urètre, prostate, appareil génital)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
11. Téguments musculo-squelettiques (muscles, os, peau).....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
12. Nerveux central et périphérique (cerveau, moelle épinière, nerfs; hors démence)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
13. Endocrino-métabolique (y compris diabète, thyroïde ; seins ; infections systémiques ; intoxications)	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
14. Troubles psychiatriques / comportementaux (y compris démence, dépression, anxiété, agitation/délire, psychose).....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4

Annexe 4 : Classement OMS des grades de toxicité

Toxicité	grade 0	grade 1	grade 2	grade 3	grade 4
Hématologique					
(Adulte) Hémoglobine	ε 11 g/100 ml ou ε 6,8 mmol/l	9,5-10,9 g/100 ml ou 5,6-6,7 mmol/l	8-9,4 g/100 ml ou 4,95-5,5 mmol/l	6,5-7,9 g/100 ml ou 4-4,9 mmol/l	< 6,5 g/100ml ou < 4 mmol/l
Leucocytes (× 1000/mm ³)	ε 4	3-3,9	2-2,9	1-1,9	< 1
Polyneutrophiles (× 1000/mm ³)	ε 2	1,5-1,9	1-1,4	0,5-0,9	< 0,5
Plaquettes (× 1000/mm ³)	ε 100	75-99	50-74	25-49	< 25
Hémorragie	Absence	Pétéchies	Modérée	Moyenne	Très importante
Gastro-intestinale					
Bilirubine	< 1,25 × N(a)	1,25-2,5 × N	2,6-5 × N	5,1-10 × N	> 10 × N
Transaminases	< 1,25 × N(a)	1,25-2,5 × N	2,6-5 × N	5,1-10 × N	> 10 × N
Phosphatases alcalines	< 1,25 × N(a)	1,25-2,5 × N	2,6-5 × N	5,1-10 × N	> 10 × N
Muqueuse buccale	Sans changement	Douleurs, ulcères	Érythèmes, ulcères Alimentation impossible	Ulcération Alimentation liquide seulement	Alimentation impossible
Nausées vomissements	Absence	Nausées	Vomissements transitoires	Vomissements nécessitant traitement antiémétique	Vomissements incoercibles
Urinaire					
Protéinurie	Absence	1 + < 0,3 g/100 ml	2 + 3 + 0,3-1 g/100 ml	4 + > 1 g/100 ml	Syndrome néphrotique
Hématurie	Absence	Microscopique	Macroscopique	Macroscopique + caillot	Anurie
Pulmonaire	Absence	Léger symptôme	Dyspnée d'effort	Dyspnée de repos	Repos au lit complet
Fièvre médicamenteuse	Absence	< 38 °C	38 °C- 40 °C	> 40 °C	Fièvre avec hypotension
Réaction allergique	Absence	Oedème	Bronchospasme n'appelant pas réanimation	Bronchospasme appelant réanimation	Choc anaphylactique

Annexe 5 : liste des tableaux

Tableau 1 : Le score de Matutés.

Tableau 2 : La classification de Rai.

Tableau 3 : La classification de Binet.

Tableau 4 : Les différentes catégories IPI dans la LLC.

Tableau 5 : schéma d'adaptation des doses de fludarabine et cyclophosphamide en fonction de la clairance

Tableau 6 : Répartition des patients éligibles au protocole RFC selon les critères d'inclusions par année et selon la structure d'hospitalisation.

Tableau 7 : Répartition selon les tranches d'âge.

Tableau 8 : Répartition du score de CIRS.

Tableau 9 : Variation de l'hyperleucocytose.

Tableau 10 : Les critères de Matutés de la cohorte.

Tableau 11 : Répartition des stades de Binet selon les cytopénies

Tableau 12 : Caractéristiques biologiques des patients selon le stade de Binet.

Tableau 13 : Caractéristiques de la LLC typique et la LLC atypique

Tableau 14 : Répartition des patients selon le nombre de cures.

Tableau 15 : Nombre de cures selon le stade de Binet.

Tableau 16 : Nombre de cures selon l'âge

Tableau 17 : Doses reçues de FC selon le stade de Binet

Tableau 18 : Doses reçues de FC selon l'âge < 60 ans et ≥ 60 ans

Tableau 19 : Réponse au traitement des patients évaluable.

Tableau 20 : Réponses selon l'âge et le sexe

Tableau 21 : Réponses selon l'ECOG et les signes généraux

Tableau 22 : Les taux de réponses selon les formes bulky ganglionnaires et spléniques.

Tableau 23 : Les taux de réponses selon les facteurs pronostiques biologiques.

Tableau 24 : Réponses selon le stade de Binet.

Tableau 25 : Réponses selon des anomalies cytogénétiques.

Tableau 26 : Réponses selon la LLC typique et LLC atypique.

- Tableau 27** : Caractéristiques des rechutes selon les facteurs pronostiques.
- Tableau 28** : Répartition des neutropénies selon les grades au cours des 6 cycles de RFC.
- Tableau 29** : Corrélation entre les cytopénies post -RFC et infections
- Tableau 30** : Caractéristiques des infections
- Tableau 31** : Toxicités hématologiques tardives
- Tableau 32** : Le type d'infections tardives
- Tableau 33** : Analyse uni variée de la RC.
- Tableau 34** : Analyse multivariée de la RC.
- Tableau 35** : Analyse multi variée de la SG.
- Tableau 36** : Analyse multi variée de la SSP.
- Tableau 37** : Comparaison de nos réponses du RFC à celles du RFC de la littérature.
- Tableau 38** : Comparaison des réponses selon les anomalies cytogénétiques.
- Tableau 39** : Comparaison des thrombocytopénies.
- Tableau 40** : Comparaison de la SG à celle de la littérature et nationale.
- Tableau 41** : Comparaison de la SSP.

Annexe 6 : liste des figures

Figure 1 : L'évolution du traitement de la LLC.

Figure 2 : Le modèle de développement de la LLC.

Figure 3 : Stimulation antigénique, survie, prolifération, adhésion et migration des cellules leucémiques

Figure 4 : Mécanisme d'activation ou stimulation tonic du BCR dans la LLC

Figure 5 : Les principales voies de signalisation régulant les interactions entre les cellules leucémiques et le microenvironnement

Figure 6 : diagnostic différentiel des lymphocytoses à CD19+.

Figure 7 : L'évolution de la rémission complète de la LLC.

Figure 8 : Mécanisme d'action du Rituximab

Figure 9 : Schéma d'évaluation des patients au cours du traitement par RFC.

Figure 10 : Patients éligibles au RFC.

Figure 11 : Corrélation entre le nombre d'ombres de Gümprecht et le CD 38 selon le Cut-off de $\leq 30\%$.

Figure 12 : Correspondance entre le score de Matutés et le type cytologique.

Figure 13 : Évolution de la RC et de la RCi au cours du temps (2 à 12 mois).

Figure 14 : Corrélation entre le taux de RC/RCi et la forme bulky ganglionnaire $\geq 5\text{cm}$.

Figure 14 bis : Corrélation entre le taux de RC/RCi et le débord splénique ($\geq 6\text{cm}$).

Figure 15 : Algorithme du devenir des patients

Figure 16 : Survie globale de tous les patients à 55 mois.

Figure 17 : Survie sans événements de tous les patients

Figure 18 : Survie sans progression de tous les patients

Figure 19 : Survie globale selon l'ECOG 0-1 versus ECOG 2.

Figure 20 : Survie sans événements selon l'ECOG 0-1 versus ECOG 2.

Figure 21 : Survie sans progression selon l'ECOG 0-1 versus ECOG 2.

Figure 22 : Survie globale selon les signes généraux.

Figure 23 : Survie sans événements selon les signes généraux.

Figure 24 : Survie sans progression selon les signes généraux.

Figure 25 : Survie globale selon le score CIRS 0-1 versus score CIRS 2-5.
selon le score CIRS 0-1 versus score CIRS 2-5.

Figure 26 : Survie globale selon l'expression du facteur de prolifération, le CD38 .

Figure 27 : Survie sans évènements selon l'expression du facteur de prolifération, le CD38.

Figure 28 : Survie sans progression selon l'expression du facteur de prolifération, le CD38.

Figure 29 : Survie globale selon le stade de Binet.

Figure 30 : Survie sans évènements selon le stade de Binet.

Figure 31 : Survie sans progression selon le stade de Binet.

Figure 32 : Survie globale à 55 mois selon le type cytologique de la LLC.

Figure 33 : Survie sans évènements selon le type cytologique de la LLC : LLC typique et forme variante

Figure 34 : Survie sans progression selon le type cytologique de la LLC : LLC typique et forme variante

Figure 35 : Survie globale selon le taux de la $\beta 2$ microglobuline.

Figure 36 : Survie sans évènements selon le taux de $\beta 2$ microglobuline.

Figure 37 : Survie sans progression selon le taux de $\beta 2$ microglobuline.

Figure 38 : Survie globale selon les anomalies cytogénétiques.

Figure 39 : Survie sans évènements selon les anomalies cytogénétiques.

Figure 40 : Survie sans progression selon les anomalies cytogénétiques.

Figure 41 : Survie globale selon la réponse au traitement.

Figure 42 : Survie sans évènements selon la réponse au traitement.

Figure 43 : Survie sans progression selon la réponse au traitement.

Annexe 7 : Caractéristiques initiales et évolution des patients

N°	Age	Sexe	ECOG	Signes Généraux	Score CIRC	HypoGamma Globulinemie	ADP Bulky ≥5cm	DS ≥6cm SPM Bulky	GB / mm ³	Hb g /dl	Plq / mm ³	Type Cytologique	Score de Matutes	Stade de Binet	Taux de GUMP	CD38	β2M	LDH	PBO	DL 11q	Nombre de Cures
1	51	M	1	Non	0	Nle	-	6	172 000	13,7	166 000	Typique	4	B	8	Positif		Nle	Diffuse	Absente	6
2	64	M	1	Non	2	Nle	6		152 000	14,9	166 000	Typique	5	B	24	Positif		Nle	Diffuse	Présente	6
3	66	M	2	Oui	2	Nle		13	324 000	8,7	353 000	Mixte	4	C	27	Negatif		↑	Diffuse	Absente	6
4	52	M	2	Oui	2	Hypoδ	-		283 000	7,6	75 000	Typique	5	C	26	Positif		Nle	Diffuse	Absente	6
5	65	M	1	Non	0	Nle		9	411 000	11	110 000	Typique	5	B	43	Positif		Nle	Diffuse	Absente	4
6	57	M	2	Non	0	Pic Polyclo	6	13	101 000	13,3	89 000	Typique	4	C	41	Negatif		Nle	Non Diffuse	Absente	6
7	47	M	0	Oui	5	Pic Polyclo	-	30	163 000	7,4	152 000	Typique	4	C	7	Positif	6,2 ↑	Nle	Diffuse	Absente	6
8	59	F	1	Non	3	Nle	-	-	642 000	9,2	171 000	Typique	5	C	16	Positif	5,22↑	Nle	Non Diffuse	Absente	6
9	68	M	1	Non	0	Nle	-	-	170 800	10,7	66 000	Typique	5	C	28	Negatif	4,93↑	Nle	Diffuse	Absente	2
10	65	M	1	Non	0	Hypoδ	11	-	124 800	13,9	223 000	Typique	4	B	32	Negatif	48,6↑	↑	Diffuse	Absente	6
11	55	M	1	Non	0	Nle	-	-	818 000	12,9	85 000	Typique	5	C	12	Positif	2,12	Nle	Diffuse	Présente	4
12	61	M	1	Non	1	Nle	7,5	-	263 000	12,6	257 000	Typique	5	B	47	Negatif	5,9↑	Nle	Diffuse	Absente	6
13	68	F	1	Oui	0	Nle	-	-	236 100	11,9	296 000	Typique	5	B	38	Negatif	5,42↑	Nle	Diffuse	Absente	6
14	58	M	1	Non	5	Hypoδ	7,5	-	218 000	14,7	256 000	Typique	5	B	17	Negatif	3,36	Ne	Diffuse	Présente	6
15	60	M	2	Non	2	Nle	-	13	687 000	5,8	57 000	Mixte	4	C	14	Positif	2,86	Nle	Diffuse	Absente	1
16	59	M	1	Non	2	Hypoδ	-	-	135 400	11,7	92 000	Typique	4	C	17	Positif		Nle	Diffuse	Absente	6
17	66	M	1	Non	0	Nle	-	11	441 500	8,4	102 000	Typique	5	C	32	Negatif	2,77	↑	Diffuse	Absente	2
18	57	M	2	Oui	2	Nle	-	23	102 000	7,1	44 000	Mixte	4	C	19	Negatif		Nle	Diffuse	Présente	3
19	63	M	1	Oui	2	Nle	-	14	128 000	12,5	113 000	Typique	4	B	28	Positif	5,07↑	↑	Diffuse	Absente	5
20	62	M	1	Non	2	Nle	-		229 000	11,5	179 000	Typique	5	B	9	Negatif		Nle	Diffuse	Présente	4
21	55	M	2	Oui	0	Pic Polyclo	-	-	437 000	9,9	140 000	Typique	5	C	1	Positif	5,7↑	↑	Diffuse	Présente	6
22	56	M	2	Oui	0	Pic Monoclo	-	13	173 000	9	139 000	Typique	5	C	34	Positif	5,26↑	↑	Diffuse	Absente	6
23	54	M	2	Oui	0	Nle	-	8	124 000	10,6	155 000	LLC / LP	5	B	23	Positif		↑	Diffuse	Présente	6
24	69	M	2	Oui	4	Nle	-	-	991 000	14,2	160 000	Typique	5	B	15	Positif	8,3↑	Nle	Non Diffuse	Présente	6
25	49	M	1	Non	0	Hypoδ	-	-	206 600	15	365 000	Typique	5	B	38	Negatif	10,1↑	Nle	Non Diffuse	Absente	6

Annexe 7 : Caractéristiques initiales et évolution des patients

N°	Age	Sexe	ECOG	Signes Généraux	Score CIRC	HypoGamma Globulinemie	ADP Bulky ≥5cm	DS ≥6cm SPM Bulky	GB/ mm ³	Hb g /dl	Plq / mm ³	Type Cytologique	Score de Matutes	Stade de Binet	Taux de GUMP	CD38	β2M	LDH	PBO	DI 11q	Nombre de Cures
26	61	F	1	Non	2	Hypoδ	-	-	435 800	5,8	104 000	Typique	5	C	16	Negatif	2,73	↑	Non Diffuse	Absente	4
27	46	M	0	Non	0	Nle	-	9	283 000	13,7	62 000	Typique	5	C	14	Negatif	4,8↑		Non Diffuse	Absente	6
28	58	M	1	Non	0	Hypoδ	5	-	260 000	11	146 000	Typique	5	B	32	Negatif	3,85↑	Nle	Non Diffuse	Présente	6
29	55	M	1	Non	0	Pic Polyclo	18	7	114 000	10,8	178 000	Mixte	5	B	5	Negatif	14,3↑	↑	Diffuse	Absente	6
30	55	M	1	Oui	2	Nle	-	-	415 000	14,1	182 000	Typique	5	B	36	Negatif	5,32	Nle	Non Diffuse	Absente	6
31	63	M	0	Non	0	Pic Polyclo	5	-	41000	13,3	134 000	Typique	4	B	11	Negatif	4,2↑	↑	Non Diffuse	Présente	6
32	55	M	0	Non	4	Nle	-	-	782 100	15,2	173 000	Typique	4	B	48	Negatif	10,7↑	↑		Absente	6
33	54	M	2	Oui	0	Pic Monoclo	-	13	888 000	10,6	125 000	Mixte	5	B	33	Positif	4,21↑	↑	Diffuse	Absente	6
34	54	M	0	Non	0	Nle	10	13	572 350	9,1	159 000	Typique	5	C	42	Negatif	5,47↑	↑	Non Diffuse	Absente	6
35	49	M	2	Oui	2	Nle	-	12	271 960	11,5	67 000	Mixte	3	C	12	Positif		Nle	Diffuse	Absente	6
36	45	M	0	Non	0	Pic Polyclo	-	11	754 500	13,1	98 000	Typique	5	C	3	Positif	6,57↑		Non Diffuse	Absente	6
37	68	M	1	Non	0	Nle	-	8	656 420	8,7	54 000	Typique	5	C	24	Negatif	8,56↑	↑	Non Diffuse	Absente	6
38	64	M	1	Non	0	Nle	5,5	15	154 600	9,8	20 000	Typique	5	C	27	Negatif	4,1↑	↑	Non Diffuse	Absente	6
39	55	F	0	Non	0	Nle	-	10	743 000	11,3	132 000	Mixte	4	B	38	Negatif	3,98↑	-	Non Diffuse	Absente	6
40	53	M	1	Non	1	Pic Polyclo	-	-	192 700	15,5	237 000	Typique	5	B	6	Positif	6,1↑	↑	Diffuse	Absente	6
41	61	M	2	Oui	1	Nle	-	6	141 050	14,3	89 000	Mixte	3	C	32	Negatif	4,09↑	↑	Diffuse	Absente	4
42	68	M	0	Non	2	Nle	-	9	249 000	10,9	154 000	Typique	5	B	32	Negatif	4,06↑	-	Diffuse	Absente	5
43	50	M	2	Oui	0	HypoGamma	7,5	14	717 400	10,8	77 000	Typique	5	C	18	Positif	7,5↑	Ne	Non Diffuse	Absente	6
44	51	M	1	Non	1	Nle	-	-	15 000	12,4	467 000	Typique	4	B	10	Positif		-	Diffuse	Présente	6
45	46	M	0	Non	2	Nle	-	9	654 100	14,7	120 000	Typique	4	B	2	Negatif	3,56↑	↑	NC	Présente	6
46	62	M	2	Oui	0	Nle	-	7	306 000	4,6	213 000	Typique	4	C	64	Negatif	6,8↑	Nle	Non Diffuse	Absente	5
47	53	F	0	Non	0	Nle	-	10	185 390	7,3	95 000	Typique	5	C	48	Negatif		Nle	Diffuse	Absente	6
48	38	M	0	Non	0	Nle	-	11	286 000	13,4	85 000	Typique	5	C	18	Negatif	3,3	Nle	Diffuse	Absente	6

Annexe 7 : Caractéristiques initiales et évolution des patients

N°	Age	Sexe	ECOG	Signes Généraux	Score CIRC	HypoGamma Globulinemie	ADP Bulky ≥5cm	DS ≥6cm SPM Bulky	GB/ mm ³	Hb g /dl	Plq / mm ³	Type Cytologique	Score de Matutes	Stade de Binet	Taux de GUMP	CD38	β2M	LDH	PBO	DI 11q	Nombre de Cures
49	47	M	0	Non	0	Hypo δ	-	-	364 190	7,3	84 000	Typique	5	C	2	Positif		↑	Non Diffuse	Présente	1
50	45	M	0	Non	0	Nle	11	-	725 000	11,4	137 000	Typique	5	B	15	Positif	5,3↑	Nle	Diffuse	Présente	6
51	60	F	2	Oui	4	Nle	-	8	176 800	8	79 000	Typique	5	C	48	Negatif	5,1↑	↑	Non Diffuse	Absente	5
52	66	M	2	Oui	3	Hypoδ	-	-	102 000	13,9	73 000	Typique	5	C	15	Negatif		Nle	Diffuse	Absente	6
53	48	M	0	Non	2	Nle	-	-	38 000	13	115 000	Typique	5	B	52	Negatif	2,6	Nle	Diffuse	Absente	6
54	47	F	2	Oui	0	HypoGamma	5	20	323 000	4,5	138 000	Mixte	5	C	10	Positif	6,7↑	Nle	Diffuse	Absente	5
55	63	M	0	Oui	0	Nle	5	16	74 000	10,4	56 000	Typique	4	C	8	Negatif	6,34↑	↑	Diffuse	Absente	1
56	58	M	2	Oui	0	HypoGamma	11	16	317 000	8,9	131 000	LLC /LP	5	C	10	Positif	8,32↑	↑	Diffuse	Absente	5
57	49	M	0	Non	0	Nle	-	6	639 000	14,4	176 000	Typique	5	B	7	Positif	3,19	Ne	Diffuse	Absente	6
58	64	M	2	Oui	0	Nle	12	8	198 000	11,6	103 000	Typique	4	B	8	Positif	11,5↑	↑	Diffuse	Présente	3
59	60	M	1	Non	0	Hypoδ	9		342 000	13,5	121 000	Typique	5	B	25	Positif	3,6↑	↑	Diffuse	Absente	6
60	66	M	1	Non	2	Pic Monoclo	15		81 000	9,3	131 000	Mixte	3	C	39	Negatif	6,7↑	↑	Diffuse	Absente	6
61	63	M	0	Non	0	Nle	-	8	201 000	13,5	134 000	Typique	5	B	17	Positif	1,48	↑	Diffuse	Absente	6
62	69	F	0	Non	2	Nle	6		395 000	13,5	190 000	Typique	5	B	25	Positif	2,66	↑	Diffuse	Absente	6
63	62	F	0	Non	0	Hypoδ	-	-	101 000	11,6	147 000	Mixte	4	B	18	Positif	3,51↑	↑	Diffuse	Absente	6
64	35	F	0	Non	0	Hypoδ	12		116 800	7,1	84 000	Typique	5	C	16	Positif	1,88	Nle	Diffuse	Absente	6
65	61	F	2	Oui	0	Pic Polyclo	-	14	735 600	6,9	431 000	Typique	4	C	14	Negatif	4,35↑	Elevée	Non Diffuse	Absente	6

Annexe 7 bis : Caractéristiques initiales et évolution des patients

N°	Nombre de Cures	Évaluation	Réponse	Rechutes	Devenir des patients	Survie Globale
1	6	Évaluable	RC		Vivant	29
2	6	Évaluable	RC		Vivant	28
3	6	Évaluable	RC		Décédé	14
4	6	Évaluable	RC		Vivant	33
5	4	Évaluable	RCi		Vivant	32
6	6	Évaluable	Echec		Vivant	24
7	6	Évaluable	RC		Vivant	35
8	6	Évaluable	RC		Vivant	23
9	2	Non Évaluable			Vivant	22
10	6	Évaluable	RCi		Vivant	15
11	4	Non Évaluable			Vivant	23
12	6	Évaluable	RC		Vivant	11
13	6	Évaluable	RCi		Vivant	12
14	6	Évaluable	RC		Vivant	9
15	1	Non Évaluable			Décédé	1
16	6	Évaluable	RC		Vivant	20
17	2	Non Évaluable			Vivant	13
18	3	Non Évaluable			Décédé	6
19	5	Évaluable	RPN		Vivant	47
20	4	Évaluable	RCi		Vivant	47
21	6	Évaluable	RCi	Rechute	Vivant	43
22	6	Évaluable	RCi	Rechute	Vivant	45
23	6	Évaluable	RC	Rechute	Décédé	42
24	6	Évaluable	Echec		Décédé	35
25	6	Évaluable	RC		Vivant	33
26	4	Évaluable	RC		Vivant	29
27	6	Évaluable	RC		Vivant	32
28	6	Évaluable	RP	Rechute	Vivant	31
29	6	Évaluable	RPN		Vivant	30
30	6	Évaluable	RCi		Vivant	28
31	6	Évaluable	RPN		Vivant	28
32	6	Évaluable	RP		Vivant	28

Annexe 7 bis : Caractéristiques initiales et évolution des patients

N°	Nombre de Cures	Évaluation	Réponse	Rechutes	Devenir des patients	Survie Globale
33	6	Évaluable	RPN		Vivant	29
34	6	Évaluable	RP	Rechute	Vivant	47
35	6	Évaluable	RCi		Vivant	23
36	6	Évaluable	RC		Vivant	22
37	6	Évaluable	RC		Vivant	23
38	6	Évaluable	RC		Vivant	28
39	6	Évaluable	RC		Vivant	21
40	6	Évaluable	RPN		Vivant	17
41	4	Non Évaluable			Décédé	7
42	5	Évaluable	RCi		Vivant	14
43	6	Évaluable	Echec		Vivant	15
44	6	Évaluable	RC		Vivant	13
45	6	Évaluable	RCi		Vivant	12
46	5	Évaluable	RCi		Vivant	12
47	6	Évaluable	RC		Vivant	11
48	6	Évaluable	RPN		Vivant	55
49	1	Non Évaluable			Vivant	18
50	6	Évaluable	RCi		Vivant	53
51	5	Non Évaluable			Décédé	8
52	6	Non Évaluable			Décédé	15
53	6	Évaluable	RC		Vivant	43
54	5	Évaluable	RP	Rechute	Vivant	39
55	1	Non Évaluable			Vivant	26
56	5	Évaluable	RC	Rechute	Vivant	23
57	6	Évaluable	RCi		Vivant	19
58	3	Évaluable	Echec		Décédé	24
59	6	Évaluable	RC		Vivant	23
60	6	Évaluable	RCi		Vivant	22
61	6	Évaluable	RC		Vivant	28
62	6	Évaluable	RC		Vivant	21
63	6	Évaluable	RC		Vivant	25
64	6	Évaluable	RP		Vivant	13
65	6	Évaluable	RPN		Vivant	11

Résumé :

L'efficacité et la tolérance de l'immunochimiothérapie RFC dans la LLC a été démontrée depuis la publication en 2005 des résultats encourageants de l'étude initiale de Houston qui a évalué le RFC en première ligne chez des patients âgés de 17 à 86 ans et a permis de définir les doses du RFC. Puis, elle a été suivie en 2008 par l'essai de phase III randomisé de CLL8 du groupe allemand menée par Hallek qui démontre pour la première fois un allongement de la survie globale des patients avec le RFC. Notre étude a porté sur l'évaluation du RFC dans la LLC chez 65 patients « fit », âgés de 35 à 69 ans qui ont été traités entre juin 2013 et décembre 2016. Le diagnostic a été confirmé chez tous nos patients par une cytométrie en flux et par la recherche de la translocation t(11,14) ou cycline D1 en cas de score de Matutes égal à 3. La del 17p qui est le critère d'exclusion dans notre travail a été recherchée systématiquement chez tous les patients.

L'évaluation a été faite en décembre 2017 avec un délai moyen de suivi de 23 mois, un recul maximal de 55 mois pour le premier patient et minimal de 12 mois pour le dernier. Sur les 65 patients, 31(48%) étaient au stade B et 34(52%) au stade C de Binet. Les patients présentaient majoritairement une forme bulky : 31% (20/65) des patients avaient des adénopathies > 5 cm, un débord splénique > 6 cm était noté chez 52%. 6 % des patients avaient des signes de compression. Les facteurs pronostiques biologiques défavorables étaient fréquents, notamment une hyperleucocytose $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$ chez 78% des patients, le CD38 dans 48%, la bêta2 microglobuline $\geq 3,5\text{mg/l}$ dans 78% des cas et l'infiltration lymphocytaire médullaire diffuse dans 70% des cas. La répartition des anomalies cytogénétiques ne diffère pas de celles relevées dans la littérature pour les del13q (48,27%), del 11q (23%) del 6q (3,7%), hormis la trisomie 12 (34,48%) qui est plus fréquente dans notre série.

Parmi les 65 pts, 72% d'entre eux ont reçu 6 cycles de RFC.

La réponse objective a été obtenue chez 51 patients parmi les 55 évaluables (93%) avec un taux de réponse complète (RC/RCi) de 71% (39/55). Le taux de RC (rémission complète) 45,45% corrobore celui de la série de l'étude CLL10(40,1%) par contre le taux de RCi (25,25%) est significativement plus élevé dans notre série par rapport à cette même série (7%). Le taux de RP et RPn est respectivement de 9% et 13% dans notre série, le taux de RP est plus important dans la série d'Eichhorst (50,4%) versus 9% de notre étude ; cela serait dû à une différence dans les âges des deux populations de patients. Les facteurs pronostiques identifiés comme défavorables sont confirmés dans notre série. Les toxicités hématologiques précoces, principalement les cytopénies G3-4, notamment la neutropénie, l'anémie et la thrombopénie ont été constatées respectivement dans 53,39%, 7,96% et 4,12% des cas.

Les toxicités hématologiques tardives corroborent celles de l'étude de Houston. Les taux d'infections ont été enregistrés dans 9% des cycles dont 3,17% étaient des infections graves fébriles. Le taux de mortalité (9,23%) lié au traitement est significativement plus élevé dans notre série par rapport à l'étude CLL 10, dominé par l'infection. Le taux de rechute a été observé dans 13,7% des cas.

La SG, la SSP et la SSE à 55 mois sont respectivement de 71,1%, 55,6% et 43,6%. Des différences significatives ont été retrouvées dans la SG, la SSE et la SSP selon l'ECOG, les signes généraux, le type cytologique, le stade de Binet et le type de réponse. Des différences significatives ont été retrouvées seulement dans la SG selon le score CIRS.

En analyse multivariée, le diamètre de l'adénopathie > 5cm paraît un facteur ayant un impact négatif sur l'obtention de la RC. L'âge > 65ans et le type cytologique sont des facteurs défavorables sur la SG. L'adénopathie > 5cm, les signes généraux et la del(11q) confèrent un désavantage en termes de la SSP.

Mots clés : LLC, Facteurs Pronostiques, Réponse, Rituximab, RFC, Survie.

Directeur de Thèse : Professeur H.AIT ALI
Chef De Service Hématologie
CHU Tizi-ouzou

Auteur : Docteur Nadia DALI - EL-KECHAI
Maitre assistante en Hématologie
Service Hématologie CHU Tizi Ouzou