

**MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ MOULOU D MAMMERI DE TIZI OUZOU
FACULTÉ DE MÉDECINE
THÈSE DE DOCTORAT EN SCIENCES MÈDICALES
DISCIPLINE HÈMATOLOGIE**

**ÈVALUATION DES RÈSULTATS DU PROTOCOLE RITUXIMAB
ASSOCIÈ À LA BENDAMUSTINE DANS LE TRAITEMENT DE LA
LEUCÈMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE DU SUJET ÂGÈ ET SUJET
NON ÈLIGIBLE À LA FLUDARABINE**

DOCTEUR Kamal AIT-SEDDIK

Maitre Assistant en Hèmatologie, CHU Tizi Ouzou

Directrice de thèse : Professeur Malika ALLOUDA

Jury :

Professeur Redhouane AHMED NACER Prèsidant

Professeur Naima ABDENNEBI Membre

Professeur Souad TAOUSSI Membre

Professeur Nadia DALI Membre

Annèe 2024

Remerciements

Je dédie ce travail à la mémoire de mon maître le Professeur AIT ALI Hocine, il était l'investigateur de ce projet de thèse, il m'a toujours guidé et encouragé. Je fais partie de ceux qui ont eu la grande chance de travailler avec lui, son immense générosité, son humour si délicat, son expertise, ses conseils judicieux ont contribué à faire progresser les objectifs de toute une équipe. Qu'il repose en paix.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance et mon profond respect à ma directrice de thèse le professeur Malika ALLOUDA qui a accepté de reprendre ce travail et m'a guidé durant ces deux années difficiles.

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 pour son investissement et son expertise lors de l'évaluation de mon travail.

Je remercie également le professeur Nadia DALI pour son aide précieuse et ses encouragements durant toutes les étapes de ce travail.

Je tiens à souligner ma reconnaissance envers le Professeur Souad TAOUSSI pour son implication dans la réalisation de l'analyse cytogénétique qui a contribué à la qualité de mon travail.

Je remercie le Professeur Naima ABDENNEBI de m'avoir fait l'honneur de faire partie du jury et d'avoir consacré du temps à l'évaluation de cette thèse.

Je remercie le Professeur TIBICHE Arezki, épidémiologiste, pour sa disponibilité et sa contribution dans les analyses statistiques de ce travail.

Je remercie aussi le Professeur Mohamed BRADAI et le Professeur Redhouane AHMED NACER de m'avoir permis de consulter les dossiers des patients dans leurs services respectifs.

Je remercie également tout le personnel médical et para médicale du service d'hématologie du CHU de Tizi ouzou pour leur aide et collaboration.

Je remercie chaleureusement ma mère, mes frères et sœurs qui m'ont toujours soutenu durant toutes mes années d'études en médecine.

Je remercie toutes les personnes qui m'ont aidées de près ou de loin dans la réalisation de ce travail.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Liste Des Abréviations

AC: anticorps

ADCC: Antibody Dependant Cell Cytotoxicity

AG : antigènes

AHAI : Anémie Hémolytique Auto immune

APRIL: A PRoliferation-Inducing Ligand

ASH: American Society of Hematology

ATM: Ataxia Telangiectasia Mutated

ATP: Adenosine Tri Phosphate

B2 M: Beta 2 microglobuline

BAFF: B-cell Activating Factor

Bax: BCL2-associated X protein

Bcl-2: B-cell lymphoma-2

Bcl6: B-cell lymphoma-6

Bcl-xL: B-cell lymphoma-extra large

BCR: B cell receptor

BMSC: Bone marrow stromal cell

BR: Bendamustine-Rituximab

BRAF: protéine B-Raf sérine/thréonine kinase B-Raf

BTK: Bruton Tyrosine Kinase

CAP: Cyclophosphamide, Doxorubicine et Prednisone

CCL3 et 4 : C-C motif chemokine 3 et 4

CCR5: C-C chemokine Receptor type 5

CD: Clusters of differentiation

CDC: Complement – dependent cytotoxicity

CDF: Cellules dendritiques folliculaires

CDR3: Complementary Determing Region 3

CHOP: Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone, Doxorubicine

CMF: cytométrie en flux

CMH: Complexe majeur d'histocompatibilité

C-MYC: Cellular myelocytomatosis oncogene

COP: Cyclophosphamide, Oncovin, Prednisone

CXCL12 :(C-X-C motif) chemokine ligand 12

CXCL13: (C-X-C motif) chemokine ligand 13

CXCR4: (C-X-C motif) chemokine receptor type 4

DBA44: Antibody raised against B cell centroblastic cell line

Del: délétion

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

EFS: Event Free Survival

EORTC: European organisation for research and treatment of cancer

Fab: Fragment Antigen-Binding

FAS: Fas cell Surface death receptor

FC: Fludarabine et Cyclophosphamide

FISH: Fluorescence IN Situ Hybridation

FNS: Formule Numeration Sanguine

FOXO: Forkhead Fox-O

FS: Frottis Sanguin

G-CSF: Granulocyte colony-stimulating factor

GIMEMA: Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Dell'Adulto

GCLLSG: German CLL study group

GVH: Graft Versus Host Disease

HAS : Haute autorité de Santé

HCDR3: Heavy chain Complementary-Determinant Region3

HCL: Hairy Cell Leukemia

Ig: Immunoglobuline

IgH: Immunoglobulin heavy chain

IgL: Immunoglobulin light chain

IgVH: Immunoglobulin variable region of heavy chain

IL4: interleukine 4

IPI: Index de pronostique international

ITAM: Immunoreceptor Tyrosine-based Activating Motif

IWCLL: International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia

LAM : Leucémie Aigue Myéloïde

LB: lymphocyte B

LDH: Lactico-Déshydrogénase

LDT: Lymphocyte Doubling Time

LF: Lymphome Folliculaire

LGL : Leucémie à Grand Lymphocytes Granuleux

LH : Lymphome de Hodgkin

LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique

LNH : Lymphome non hodgkinien

LPL : Lipoprotéine lipase

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: Myeloid Cell Leukemia 1

MCL: Mantle Cell Lymphoma

MDS: Myelodysplastic Syndromes

MGG: May-Grunwald Geimsa

miR : micro ARN

MO : Moelle Osseuse

MRD: Minimal residual disease

MW: Maladie de Waldenström

MYD88: Myeloid differentiation primary response gene 88

NCI: National Cancer Institute

NF- κ B: Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

NGS: Next Generation Sequencing

NK: Natural Killer

NLC: Nurse-like cell

NOTCH1: Notch1

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCR: Polymérase Chain Réaction

PDGF: Platelet –Derived Growth Factor

PI3K: Phosphoinositide 3-kinase

PTAI: purpura Thrombopénique Auto Immun

PKB: Proteine Kinase B

ROR1: Receptor tyrosine kinase-like Orphan Receptor 1

RAI : Recherche Agglutinines irrégulières

RB : Rituximab Bendamustine

RBAC : Rituximab, Bendamustine et Aracytine

RCD : Rituximab, cyclophosphamide et dexamethasone

RC : Rémission Complète

RChl : Rituximab Chloraminophène

RCVP : Rituximab, Cyclophosphamide, Vincristine et Prednisone

R-DHAP : Rituximab, Cytarabine, Cisplatine et dexamethasone

RF : Rituximab et Fludarabine

RFC : Rituximab, Fludarabine et Cyclophosphamide

Region FC : Fragment Crystallizable Region

RG: Réponse Globale

RNA: Ribonucleic Acid

ROR: Vaccin rougeole-oreillon-rubeole

RP : Rémission Partielle

RPn : Rémission Partielle nodulaire

SDF1: Stromal cell derived factor-1 (=CXCL12)

SF3B1: Splicing Factor 3b, Subunit 1

SG: Survie Globale

SLL: Small Lymphocytic Lymphoma

SLP : Syndromes Lymphoprolifératifs

SLPC : Syndromes Lymphoprolifératifs Chroniques

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: Standardized Uptake Value

Syk: Spleen Tyrosine Kinase

TAI : Thrombopénie auto- immune

TCR : T cell receptor

TCD : Test de Coombs Direct

TDL : Temps de doublement des lymphocytes

TGF- β : Transforming Growth Factor β

TNF: Tumor Necrosis Factor

TP53: Tumor Protein p53

TRM: Treatment related mortality

TTT: Time to Treatment

TTR: Time to Retreatment

VCAM -1: Vascular cell adhesion molécule 1

VEGF: Vascular endothelial growth factor

VLA-4: Very Late antigen-4

WHO: World Health Organization

XIAP: X-linked inhibitor of apoptosis protein

ZAP70 : Zeta-associated protein -70

ZML : Zone marginal lymphoma

SOMMAIRE

I.INTRODUCTION	1
PARTIE THEORIQUE	4
1. DEFINITION	5
2. HISTORIQUE	5
3. EPIDEMIOLOGIE	6
4. FACTEURS DE RISQUE	7
5. CLASSIFICATION	7
II.PHYSIOPATHOLOGIE	7
1. Origine de la cellule leucémique	7
2. Résistance à l'apoptose	9
3. Rôle de la prolifération cellulaire	10
4. Rôle du microenvironnement	10
5. Rôle de la stimulation antigénique du récepteur des cellules B(BCR)	12
6. Déficit immunitaire et auto-immunité	13
III.DIAGNOSTIC	14
1. DIAGNOSTIC POSITIF	14
1.1. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE	14
1.2. TABLEAU CLINIQUE	14
1.3. SIGNES BIOLOGIQUES	15
1.3.1. Hémogramme	15
1.3.2. Aspect cytologique des lymphocytes	15
1.3.3. Etude immunophénotypique par CMF	17
1.3.4. Autres examens	18

2. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL	18
2.1. Les hyperlymphocytoses réactionnelles	18
2.2. Les syndromes lymphoprolifératifs B à conversion leucémique	19
2.2.1. Les syndromes lymphoprolifératifs B potentiellement à conversion leucémique	19
2.2.1.1. Le lymphome folliculaire (LF)	19
2.2.1.2. Lymphome à cellules du manteau	19
2.2.1.3. Lymphome de la zone marginale	19
2.2.1.4. Le lymphome lymphoplasmocytaire	20
2.2.1.5. La Macroglobulinémie de Waldenström	20
2.2.1.6. Leucémie à tricholeucocytes (HCL)	20
2.2.1.7. Leucémie Prolymphocytaire B (LPL-B)	20
2.2.2. Autres syndrome lymphoprolifératifs B	21
2.2.2.1. Lymphome Lymphocytaire	21
2.2.2.2. LLC CD5-	21
2.2.2.3. Lymphocytose B monoclonal (MBL)	22
2.3. Les syndromes lymphoprolifératifs T chroniques	22
2.3.1. Leucémie à grands lymphocytes granuleux (LGL-T)	22
2.3.2. Syndrome de Sezary	22
3. EVOLUTION –COMPLICATIONS	22
3.1. Complications infectieuses	22
3.2. Complications hématologiques	23
3.3. Les transformations agressives	23
3.4. Les cancers secondaires	24
IV. LES FACTEURS PRONOSTIQUES	24
1. Facteurs pronostiques classiques	24

1.1. Classification anatomo-clinique de Binet et Rai	24
2. Age et Sexe	26
3. Facteurs pronostiques biologiques	26
3.1. Le temps de doublement des lymphocytes	26
3.2. Aspect de l'envahissement médullaire	27
3.3. Le taux des LDH	27
4. Réponse au traitement (maladie résiduelle)	27
5. Anomalies Cytogénétiques	27
5.1. La délétion 17p13	27
5.2. Caryotype complexe	27
5.3. La délétion 11q22-23	28
5.4. La trisomie 12	28
5.5. La délétion 13q14	28
5.6. La délétion 6q	28
6. Statut mutationnel des gènes IGVH	29
7. Les nouvelles mutations récurrentes	30
8. Les marqueurs immunophénotypiques	30
8.1. Expression du CD38	30
8.2. ZAP -70	30
9. Autres facteurs pronostiques	30
9.1. Marqueurs sériques	30
9.1.1. Le taux de B2microglobuline	30
9.1.2. Le taux de CD23 soluble	30
9.1.3. Thymidine Kinase	31
9.2. Marqueurs de l'angiogenèse et expression du gène anti apoptotique MCL-1	31
10. Catégorie de risque du CLL- IPI	31
V.TRAITEMENT	33

1. Moyens thérapeutiques conventionnels	33
1.1. Monochimiothérapie	33
1.1.1. Le Chlorambucil	33
1.1.2. Les corticoïdes	33
1.1.3. Le cyclophosphamide	34
1.2. Les Polychimiothérapies	34
2. Traitements actuels	34
2.1. Moyens thérapeutiques non ciblés	34
2.2.1. Les analogues des purines	34
2.2.2. La Bendamustine	35
2.2.3. Les anticorps monoclonaux	35
2.2.3.1. Le Rituximab (anti CD20)	35
2.2.3.2. L'OFATUMUMAB	37
2.2.3.3. Le GA101 (Obinutuzumab)	37
2.3. Les polychimiothérapie	37
2.3.1. Le protocole RFC	37
2.3.2. FCR lite	38
2.3.3. Rituximab associée à la Bendamustine(RB)	38
2.3.4. Bendamustine suivi de l'ibrutinib et ofatumumab	42
2.3.5. Bendamustine et rituximab associée à l'ibrutinib	43
4 2.4. Les inhibiteurs de la voie de signalisation du récepteur des cellules B (BCR)	43
2.4.1. Ibrutinib et Idelasilib	43
2.4.2. Acalabrutinib	44
4.3. Le Zanubrutinib (zanu)	45
2.5. Les molécules pro apoptotiques	45
2.6. Thérapie par lymphocytes T génétiquement modifiées	46
2.7. Intensification thérapeutique et allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	46

2.8. Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques	47
3. indications Thérapeutiques	47
3.1. La recherche de comorbidités préthérapeutiques	47
3.2. Traitement de première ligne	48
3.2.1. Traitement des stades A	48
3.2.2. Indications thérapeutiques des stades B et C	49
3.3. Traitement des rechutes	50
3. 4.Traitement des complications	51
4. Les critères de réponse	51

PARTIE PRATIQUE

I. Les objectifs de l'étude	56
1. L'objectif principal	56
2. Les objectifs secondaires	56
II. PATIENTS ET METHODES	56
1. Patients et critères d'inclusion	56
1.1. Critères d'inclusion	56
1.2. Critères d'exclusion	57
2. Méthodes	57
2.1. Les étapes diagnostiques	57
2.1.1. L'examen clinique	57
21.2. Le diagnostic Biologique	58
2.1.3. Classification de Binet	58
2.1.4. Autres bilan d'évolutivité et pronostique	58
2.1.5. Bilan des complications	59

2.16. Bilan préthérapeutique	59
2.2. Traitement	59
2.2.1. Protocole thérapeutique	59
2.1.2. Modalités de surveillance durant le traitement	60
2.2.3. Evaluation du traitement	61
2.2.3.1. Rythme et paramètres d'évaluation	61
2.2.3.2. Définition des réponses: les critères de l'IWCLL 2008	62
2.2.4. Surveillance post –thérapeutique	63
2.3. Analyses statistiques	63
III. Résultats	64
1. Patients éligibles au RB	64
2. Caractéristiques des patients	64
2.1. Données démographiques	64
2.2. Données cliniques	67
2.3. Caractéristiques biologiques des patients au diagnostic	70
2.4. Classification de Binet	72
2.5. Répartition des patients selon les facteurs pronostiques	72
2.6. Bilan des complications	74
2.7. Bilan pré thérapeutique	75
3. Résultats thérapeutiques	75
3.1. Le délai entre le diagnostic et le traitement	75
3.2. Traitement symptomatique	75
3.3. Nombre moyen de cures reçues	75
3.4. Causes d'arrêt du traitement et réduction de doses de Bendamustine	77
3.5. Evaluation thérapeutique	79
4. Devenir des patients	85
5. Evaluation de la toxicité du protocole R-BENDAMUSTINE	86

6. Courbes de survie	89
6.1. Courbe de survie globale	89
6.2. Courbe de Survie sans événements	90
6.3. Courbe de Survie sans progression	90
6.4. Courbes de survie selon l'âge	91
6.5. Courbes de survie selon le sexe	94
6.6. Courbes de survie selon la présence ou l'absence de comorbidités	96
6.7. Courbes de survie selon le score CIRS	97
6.8. Courbes de survie selon l'ECOG	99
6.9. Comparaison des survies selon la présence ou l'absence des signes généraux	100
6.10. Comparaison des survies selon les facteurs pronostiques	102
6.10.1. Survie selon le débord splénique	102
6.10.2. Comparaison des survies selon l'expression du facteur de prolifération (CD38)	104
6.10.3. Courbes de Survies selon le taux de B2 microglobuline	105
6.10.4. Comparaison des survies selon le stade de Binet	107
6.10.5. Comparaison des survies selon la cytogénétique	108
6.10.6. Comparaison des survies selon la réponse au traitement	108
7. Analyse univariée et multivariée des facteurs pronostiques	111
IV.DISCUSSION:	112
1. Comparaison des caractéristiques des patients	113
1.1. Comparaison des données épidémiologiques	113
1.2. Comparaison des données cliniques	114
1.3. Comparaison des données biologiques	115
1.4. Comparaison des stades de Binet	116
1.5. Comparaison des données cytogénétiques	117

2. Comparaison des modalités du traitement avec celles de la littérature	117
3. Comparaison des réponses du protocole RB avec celles de la littérature	118
4. Comparaison des toxicités	121
4.1. Toxicité hématologique	121
4.2. Toxicité extra hématologique	122
5. Comparaison des survies	123
6. Devenir des patients	126
V. Conclusion	127
VI. Recommandations	130
VII. Bibliographie	132
VIII. Annexes	158

I. INTRODUCTION

La Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) est la plus fréquente des leucémies dans le monde Occidental, c'est une maladie du sujet âgé. C'est une affection cliniquement et biologiquement très hétérogène, d'évolution chronique.

Les Classifications pronostiques et les progrès de l'immunologie ont permis une meilleure caractérisation de la maladie.

L'apparition de nouvelles thérapeutiques comme les analogues des purines, les anticorps monoclonaux et des inhibiteurs de la voie du BCR et Bcl2 ont amélioré le pronostic de la maladie qui reste cependant incurable.

De multiples facteurs pronostiques biologiques, cytogénétiques et moléculaires ont permis d'individualiser les patients ayant un bon pronostic et qui ne nécessitent pas de traitement, de ceux ayant un mauvais pronostic et nécessitant un traitement adapté, en fonction de l'âge et des comorbidités.

L'utilisation de la FISH et de la biologie moléculaire ont permis de caractériser la LLC avec anomalies cytogénétiques, comme la présence de la del 17p (et/ou la mutation P53), la délétion 11q et un statut non muté des IGVH qui sont associés à une maladie plus grave.

L'immuno-chimiothérapie est inefficace en termes de réponse, de survie sans progression (PFS) dans les formes cytogénétiques avec del 17p (et/ ou mutation p 53) et en cas de statut IGVH non muté. La recherche du statut IGVH n'est pas de pratique courante.

Parmi les protocoles d'immuno-chimiothérapies, on distingue :

- Le protocole FCR indiqué chez les sujets jeunes
- Le protocole RB chez les sujets âgés et sujets non éligibles à la fludarabine
- Le protocole R-chl pour les sujets très âgés et très fragiles.

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

L'Objectif principal :

- Evaluer la survie sans progression chez le sujet âgé de plus de 65 ans du protocole R-Bendamustine et le sujet jeune non éligible à la Fludarabine, ne présentant pas de délétion 17p et la comparer aux données nationales et à celles de la littérature.

Les objectifs secondaires :

- Déterminer le taux de réponse globale (remissions complètes et partielles) selon les critères de l'IWCLL 2008, la survie globale et la survie sans événements. Déterminer le taux de patients ayant une maladie stable, le taux d'échec et de progression.
- Déterminer le profil de tolérance et les effets secondaires liés au traitement :
 - ✓ Le syndrome de lyse tumoral en particulier dans les formes tumorales et le syndrome de relargage des cytokines.

- ✓ Apprécier la toxicité rénale et hépatique par un dosage de la créatinémie et des transaminases avant chaque cure.
 - ✓ Evaluer la toxicité hématologique après chaque cure et après la fin du traitement.
 - ✓ Rechercher les complications infectieuses après chaque cure.
- Comparer les résultats aux données nationales et à celles de la littérature.

PARTIE THEORIQUE

1. DÉFINITION

La LLC est une hémopathie maligne entrant dans le cadre des syndromes lymphoprolifératifs, elle fait partie des tumeurs à cellules lymphoïdes B matures de la classification OMS 2022 (elle est classée dans le groupe LLC/lymphome lymphocytaire) [1].

Elle est cliniquement très hétérogène, caractérisée par l'accumulation et la prolifération des cellules B monoclonales CD5+ et CD23+ dans le sang, la moelle osseuse et les organes lymphoïdes secondaires [2].

Le diagnostic de certitude repose sur l'immunophénotypage des lymphocytes circulants par cytométrie en flux. Les cellules B de la LLC présentent des marqueurs caractéristiques qui associent l'expression des antigènes de la lignée B en particulier le CD19, marqueur panB et le CD 20 marqueur des cellules B matures qui est plus faiblement exprimé que sur les cellules B normales.

La monotypie de la prolifération est révélée par l'expression à la surface de la membrane d'une seule chaîne légère d'immunoglobuline, kappa ou lambda.

Dans la LLC le score de Matutes est à 4 ou 5.

2. HISTORIQUE

La leucémie lymphoïde chronique a été individualisée au 19^{ème} siècle grâce aux colorations cytologiques d'Ehrlich vers 1880 [3]. L'entité clinique, leucémie a été décrite pour la première fois de manière simultanée par Craigie, Bennett et Virchow après le travail de Donné en France. En octobre 1845, Bennet, Écossais, a publié deux cas associant adénopathies, splénomégalie et présence de «pus» dans le sang. Six semaines plus tard, Virchow a qualifié de «leucémie» un tableau identique dans sa célèbre publication de 1845[4].

En 1928, Richter décrivit l'apparition de lymphomes à grandes cellules chez des patients atteints de LLC. À l'époque, cette entité était surnommée « sarcome à cellules réticulaires ». Vers la fin des années 60, les travaux de Wintrobe, Galton et Dameshek permirent d'identifier pour la première fois la grande variabilité de l'évolution clinique de la LLC en distinguant les LLC prolifératives des LLC stables. Parallèlement, ils établirent que la LLC correspondait à une accumulation progressive de lymphocytes « non fonctionnels », bien qu'à cette époque le rôle des lymphocytes dans l'immunité n'était pas connu [5].

Le phénotype B des cellules de LLC fut établi dans les années 70 par Immunomarquage avec des anticorps anti-IgM. Dès lors, il a été démontré que les cellules de LLC exprimaient faiblement l'IgM par rapport aux lymphocytes B normaux.

En 1975 et 1981, Rai et Binet mettaient au point respectivement 2 systèmes de classification clinico-biologique des patients atteints de LLC. Parallèlement, les complications auto-immunes de la LLC (anémie hémolytique, thrombopénie, neutropénie, aplasie, ...) étaient décrites. Les complications infectieuses ont été également établies au milieu du XX^{ème} siècle [5].

En 1939 Wintrobe et Hasenbush reconnaissaient que les patients étaient particulièrement sensibles aux infections. L'hypogammaglobulinémie a été reconnue pour la première fois par

Bruton en 1952 ; Fairley et Scott ont publié sur le risque infectieux lié à l'hypogammaglobulinémie en 1961 [5, 6].

La publication en 1999 du rôle pronostique majeur des mutations somatiques (Damle et al. et Hamblin et al.) et de la classification pronostique des anomalies cytogénétiques (Döhner et al.) marquèrent l'entrée dans le XXI^{ème} siècle [7].

Enfin, depuis 2010, le séquençage haut-débit met en lumière l'hétérogénéité moléculaire de la maladie [7].

L'utilisation du chlorambucil depuis 1955 (Galton et al) et des corticoïdes (Shaw et al, 1961) a montré son efficacité dans le traitement de la LLC. Le cyclophosphamide et le busulfan en monothérapie ont été utilisés vers les années 1970. Cependant, dans aucune étude, cette efficacité du chlorambucil ne s'est traduite par un allongement de la survie, d'où l'introduction des polychimiothérapies COP- CHOP- CAP [8].

Depuis les années 90, l'introduction des analogues des purines telle que la Fludarabine a permis d'améliorer le taux et la qualité de la réponse [9].

Au cours des années 2000 l'association FC (Fludarabine –Endoxan) a donné de meilleurs résultats que la Fludarabine ou chlorambucil en monothérapie [10].

L'arrivée des anticorps monoclonaux a bouleversé l'évolution de la maladie [11], notamment l'association Rituximab - Fludarabine – Endoxan, donnant de meilleures réponses et une amélioration de la survie sans progression [12].

L'identification de la délétion 17p comme facteur de mauvais pronostic, conférant une résistance aux analogues des purines et une meilleure connaissance du rôle du BCR dans la physiopathologie ont permis l'avènement de molécules inhibitrices de la voie de signalisation du BCR tel que l'Ibrutinib et des inhibiteurs du Bcl2 tel que le venetoclax [13].

3. EPIDEMIOLOGIE

La LLC est la plus fréquente des leucémies de l'adulte dans les pays Occidentaux, elle représente 30% de toutes les leucémies et 12.5% de l'ensemble des hémopathies malignes. Elle est rare en Asie avec un taux de 2,5% de toutes les leucémies au Japon [14]. Sa fréquence augmente avec l'âge, l'incidence est de 5 cas /100000 habitants après 50 ans et de 30 cas /100000 après 80 ans.

L'âge médian est de 72 ans en France avec moins de 1 % entre 40 et 50ans, 7% entre 51 et 60 ans, 23% entre 61 et 70 ans, 37% entre 71et 75 ans [14,15]. La répartition hommes et femmes est respectivement de 65% et 35%.

En France pour l'année 2011, le nombre de nouveaux cas incidents est estimé à 3800, l'incidence annuelle est estimée à 3.6 cas / 100000 habitants chez l'homme et 2.1 cas /100000 chez la femme. Aux Etats unis, son incidence est estimée à 7.9 cas /100000 dans la population blanche [16].

En Algérie son incidence est faible, elle est estimée à 0.66 cas /100000 habitants selon une approche épidémiologique nationale faite sur 05ans de 2009 à 2013 avec un pic de fréquence

après 70 ans. Elle est moins fréquente que le myélome multiple dont l'incidence est de 1.1 cas /100000 habitants et elle est plus fréquente que la leucémie myéloïde chronique dont l'incidence est de 0.4 cas /100000 habitants [17,18].

4. FACTEURS DE RISQUES

La cause de survenue de la LLC est inconnue. Les facteurs environnementaux ne semblent pas jouer un rôle important dans la pathogénie de la maladie, bien qu'une augmentation du risque ait été évoquée dans différentes professions (producteurs de soja, utilisateurs d'herbicides, industrie du caoutchouc). Par contre il n'y a aucune corrélation avec l'irradiation [19].

Des facteurs de prédisposition génétiques semblent jouer un rôle dans la pathogénie de la maladie. En effet, l'incidence varie selon les pays, de plus il existe une prédisposition familiale avec un risque accru de 2 à 7 fois pour la famille au premier degré avec un phénomène d'anticipation (apparition de plus en plus tôt de la maladie au cours des générations suivantes) [19, 20, 21,22].

5. CLASSIFICATION DES HEMOPATHIES LYMPHOÏDES

La LLC fait partie des tumeurs à cellules lymphoïdes B matures selon la classification OMS 2022 des hémopathies lymphoïdes et elle est classée dans le groupe LLC/ lymphome Lymphocytaire : 75% des patients ont une LLC et 25% un lymphome lymphocytaire [23].

II.PHYSIOPATHOLOGIE

1. ORIGINE DE LA CELLULE LEUCEMIQUE (figure 1 et 2)

Le plus grand mystère qui entoure la LLC est celui de son origine, qui reste encore débattue. Le lymphocyte de la LLC est de type B monoclonal dont l'origine n'est pas entièrement établie. Une phase préalable au développement de la maladie est suggérée, ainsi un événement primaire a sans doute eu lieu lors de la différenciation de la cellule souche hématopoïétique en cellule lymphoïde B, qui a sensibilisé quelques lymphocytes B dont l'expansion en présence d'Ag particuliers (auto-Ag ou xéno-Ag) a provoqué la sélection clonale de quelques uns de ces lymphocytes B (phase de MBL : monoclonal B lymphocytosis) [24, 25,26].

Des événements oncogéniques complémentaires ont provoqué l'expansion de cette MBL.

Le lymphocyte B de la LLC a été pendant longtemps considéré comme dérivant d'un lymphocyte B naïf au repos. Les études génétiques et immunophénotypiques de ces dernières années ont bouleversé ce concept et ont démontré que les cellules de la LLC ont expérimenté un antigène.

Les premières publications suggèrent que les LB de la LLC trouvent leur origine parmi les LB CD5+ (B1) situés dans la zone du manteau des organes lymphoïdes secondaires [27,28].

Chiorazzi et al ont quant à eux associé dès 2003 l'origine des LB de la LLC aux cellules B de la zone marginale IgM+, IgD faible, capables d'acquérir les marqueurs de surface CD5 et CD23 après activation antigénique T-indépendante [29].

Les études du génome ont permis de découvrir une sous-population CD5+ CD27+ (1% des LB totaux) présentant une mutation des gènes IGVH et Bcl6, caractéristique des cellules post-centre germinatif dont la signature serait proche des LB de la LLC ayant un statut IGVH muté [30]. Les LB de la LLC à IGVH non-muté dériveraient des LB matures CD5+ CD27- .

Les avancées récentes ont permis de définir la LLC comme 2 entités distinctes d'évolutions cliniques différentes. Ainsi, les cellules B mutés d'origine post germinatif dont le mécanisme de maturation dépend des cellules T, de pronostic favorable, tandis que les cellules B naïves d'origine pré-centre germinatif dont le mécanisme de maturation est indépendant des cellules T, d'évolution agressive [31].

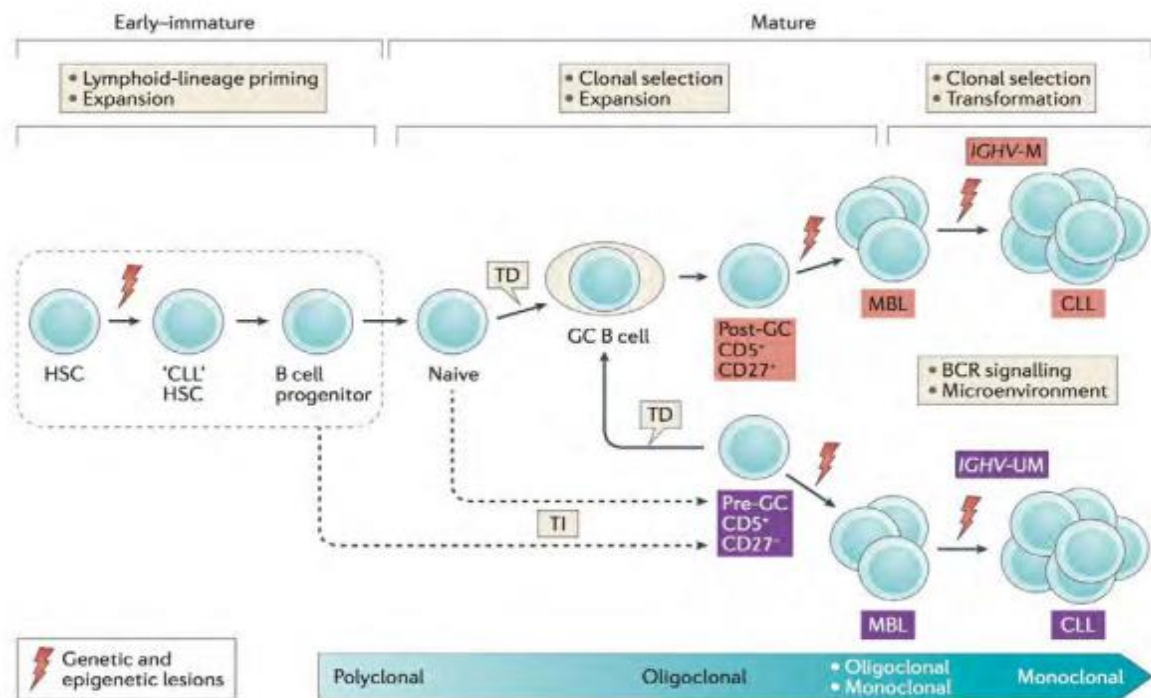


Figure 1 : Le modèle de développement de la LLC [32].

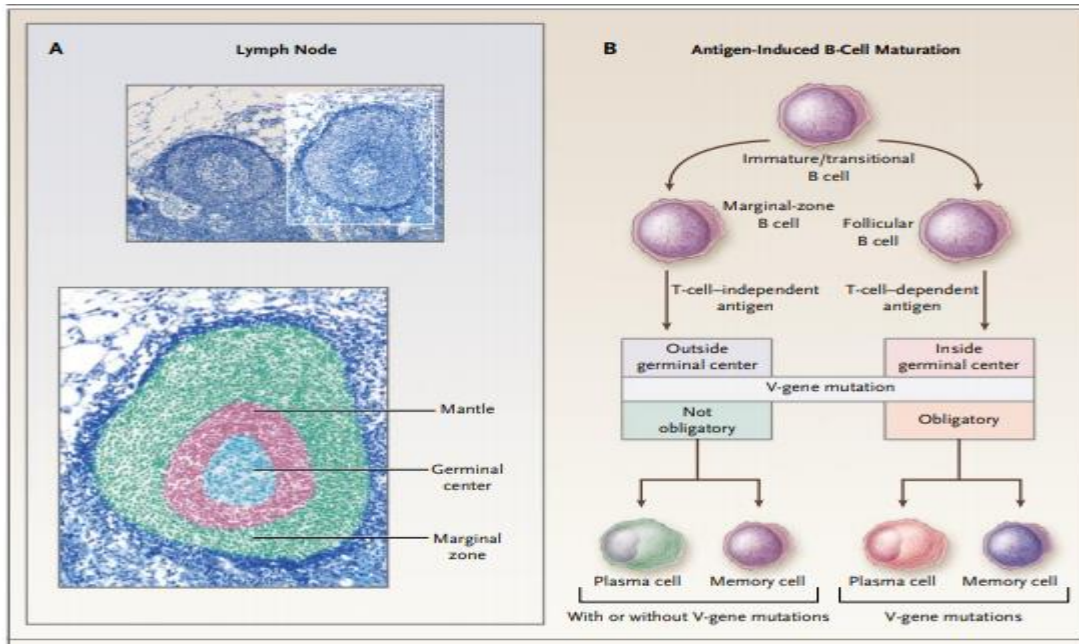


Figure 2 : Voie de signalisation cellulaire de la maturation B [33].

2. Résistance à l'apoptose de la cellule LLC (figure 3)

Il est admis que dans la LLC, il existe une dérégulation de l'apoptose documentée par des altérations génétiques et des changements dans l'expression de nombreux régulateurs apoptotiques.

Les phénomènes d'apoptose sont sous la dépendance de nombreux gènes, qui aboutissent à l'activation des caspases qui vont fragmenter l'ADN. Le gène BCL2 situé sur le chromosome 18 est le gène inhibiteur de l'apoptose qui a été le plus étudié [34,35]. Dans la LLC il existe une surexpression de BCL2 ; une hypométhylation du promoteur du gène BCL2 a été pendant longtemps considéré comme étant à l'origine de la surexpression de BCL2 [36,37].

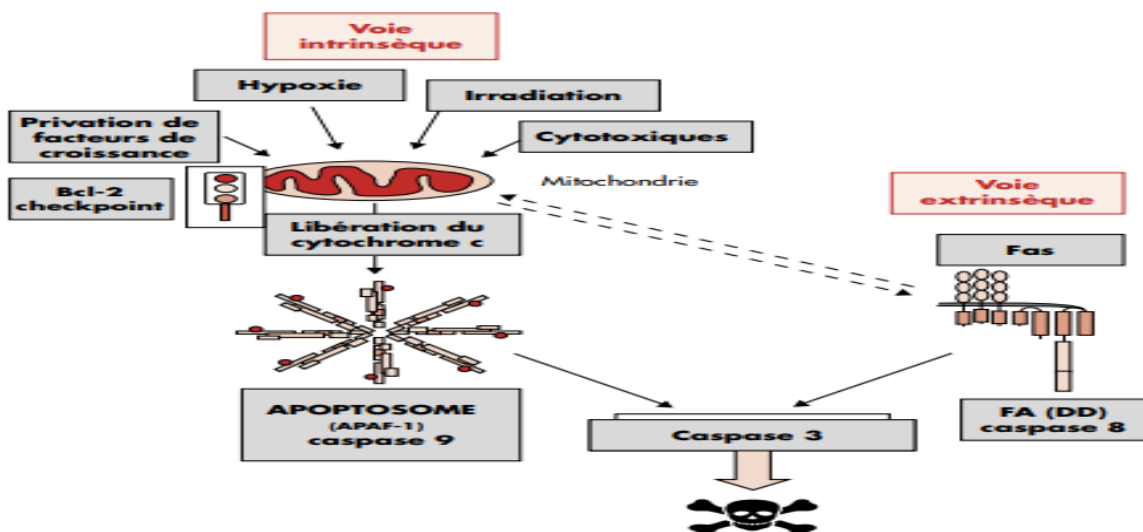


Figure 3 : Schema des 02 voies principales de l'apoptose[38].

3. Rôle de la prolifération cellulaire

Outre un dysfonctionnement des mécanismes de l'apoptose observé chez tous les patients atteints de LLC, plusieurs constatations témoignent de l'existence d'une part proliférative dans la population B leucémique. Celle-ci se traduit par la variabilité des présentations cliniques et de l'hétérogénéité des marqueurs biologiques à valeur pronostique qui lui sont reliés comme la présence du CD38, l'expression de ZAP 70, le temps de doublement de la lymphocytose et l'augmentation du taux sérique du CD23 soluble.

Cette prolifération est mise en évidence au niveau des pseudofollicules des ganglions et des niches médullaires [39,40].

Des études ont démontré qu'il existe au sein du clone de la LLC, une sous-population de cellules lymphoïdes qui surexpriment des gènes pro-survie et anti-apoptotique [41]. Il existe deux sites potentiels de prolifération des cellules de la LLC chez le patient : la moelle et les ganglions lymphatiques.

Des données récentes indiquent que les ganglions constitueraient le site préférentiel de prolifération des cellules de la LLC.

Il existe une corrélation entre le taux de la croissance cellulaire et celui de la progression de la maladie. Par conséquent, le temps de dédoublement des lymphocytes est significatif, car il reflète la capacité proliférative des cellules et leur potentiel à promouvoir la survenue de lésions de l'ADN.

4. Rôle du microenvironnement (figure 4)

La résistance des cellules à l'apoptose *in vivo*, qui définit la maladie, contraste avec l'augmentation de l'apoptose spontanée lorsque les cellules sont cultivées *ex vivo*. Cela suggère l'intervention de facteurs environnementaux nécessaires à leur survie [42].

Au sein de la moelle osseuse et des organes lymphoïdes secondaires, les cellules B de la LLC sont engagées dans des interactions moléculaires et cellulaires complexes et mal définies avec les cellules stromales, les cellules environnantes et la matrice qui déterminent le microenvironnement [43 ,44].

Au niveau des centres de prolifération pseudofolliculaires qui sont spécifiques de la LLC, les lymphocytes B vont s'entourer des cellules accessoires favorables à leur propre survie [45,46].

a. Cellules stromales

Les cellules stromales de la moelle osseuse Bone Marrow Stromal Cells (BMSCs) ont été les premières cellules caractérisées comme interagissant avec les cellules de la LLC. Dans la LLC, ces cellules vont créer des niches où les cellules vont être logées, nourries et protégées des agents cytotoxiques. Les cellules leucémiques ont une grande affinité pour les BMSCs.

Les cellules de la LLC vont également interagir avec ces MSCs (Mesenchymal Stem Cells) que l'on retrouve notamment dans les tissus lymphatiques secondaires. Il est ainsi possible d'observer chez les patients LLC de très denses infiltrations de cellules leucémiques dans les organes lymphoïdes secondaires [46].

b. Les cellules dendritiques folliculaires

Elles produisent des chemokines comme CXCL13 responsables de la localisation des lymphocytes B dans les follicules des organes lymphoïdes secondaires et pourraient jouer un rôle dans le recrutement des cellules leucémiques [47].

c. Les cellules « nurse-like » (NLCs) sont des cellules larges, rondes, adhérentes, capables d'attirer les cellules de LLC. In vitro, elles sont issues de la différenciation des monocytes et peuvent être retrouvées In vivo dans la rate et les organes lymphoïdes secondaires.

Ces cellules sont capables d'activer le BCR et la voie NF- κ B et entraînent l'augmentation de l'expression de plusieurs gènes cibles du BCR tels que CCL3 et CCL4 [48,49].

d. Les lymphocytes T : Dès les premiers stades de la maladie, on observe une expansion polyclonale de lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ dans le sang périphérique. Ces lymphocytes T sont également retrouvés dans la moelle osseuse et les ganglions périphériques. Les lymphocytes T sont capables de produire des cytokines, comme l'interleukine (IL-4) ou l'interféron (INF α et γ) pouvant induire une résistance des cellules leucémiques à l'apoptose [50,51].

e. Les facteurs solubles et autres récepteurs

- **BAFF et APRIL :** La liaison de BAFF (B-cell activating factor of the TNF family) et APRIL (a Prolifération inducing ligand) à leurs récepteurs membranaires induit l'activation de la voie NF- κ B [52], l'expression de la protéine anti-apoptotique MCL-1 [53] et celle de c-MYC aboutissant à l'augmentation de la survie cellulaire.

- **Ang2 et VEGF :** Il existe une néovascularisation anormale de la moelle osseuse et des ganglions périphériques chez les patients atteints de LLC. En effet, les cellules de LLC sont capables de sécréter de l'Ang2 (Angiopoietin 2) et du VEGF (vascular endothelial growth factor). Cette production est encore plus forte en condition d'hypoxie [54].

Ce mécanisme contribue probablement à la vascularisation de la tumeur.

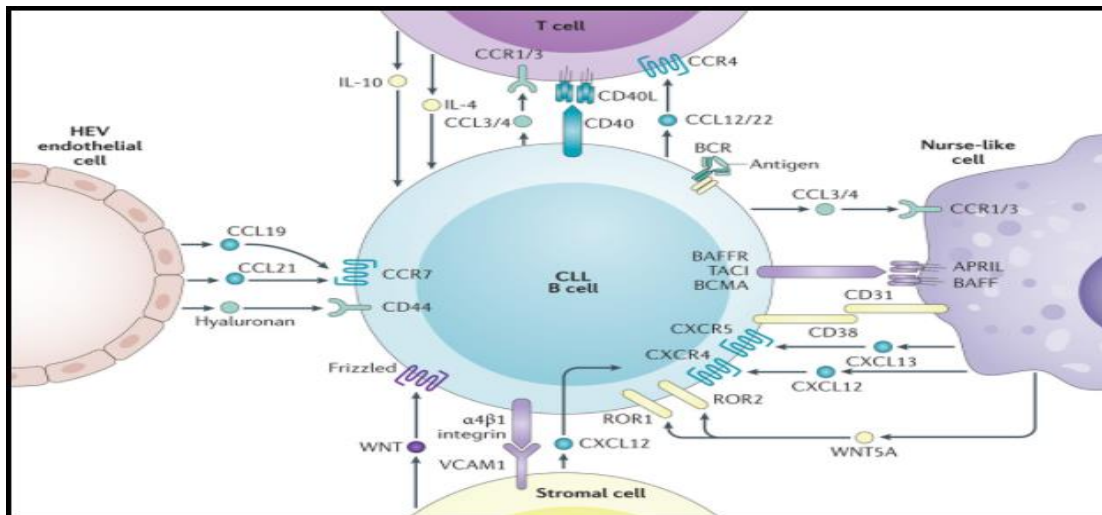


Figure 4 : Microenvironnement dans la LLC [55].

5. Rôle de la stimulation antigénique du BCR (figure 5)

Plusieurs constatations issues de l'analyse de la structure des IgVH, plaident en faveur d'une cellule originelle ayant expérimenté l'antigène et étayent le rôle fort de l'antigène dans la physiopathologie de la LLC. La nature de ces antigènes reste à ce jour encore inconnue [56,57].

Les cellules non mutées expriment un BCR polyréactif de faible affinité pour l'antigène, qui reconnaît principalement les antigènes bactériens ou des auto antigènes issus des cellules leucémiques (apoptose) qui entretiennent la stimulation de BTK et PI3K. Par contre les cellules mutées expriment un BCR mono- ou oligoréactif de forte affinité pour l'antigène souvent d'origine protéique. La stimulation du BCR par un anticorps anti-IgM, induit la phosphorylation des motifs ITAM des sous-unités α et β par la protéine Lyn. Cela permet le recrutement et la phosphorylation de ZAP-70 et de Syk. Syk, ainsi activée, recrute et phosphoryle l'adaptateur BLNK (B cell linker), ce qui permet la formation d'un complexe de signalisation, appelé "signalosome", contenant plusieurs protéines dont Btk. Cette phosphorylation intervient dans la transduction du signal du BCR et entraîne la phosphorylation et le recrutement de protéines adaptatrices et des molécules de signalisation en aval, notamment la BTK et la sous unité régulatrice de la PI3K [58,59].

Le signal généré au niveau du BCR par un antigène est capable de réguler la prolifération, la survie et l'apoptose dans les cellules B en développement [59].

ZAP-70 est fortement exprimé dans les cellules T et est connu pour son rôle de la transduction du signal du TCR. Dans la LLC, sa présence est un marqueur de mauvais pronostic et fréquemment relié au statut CD38+ et IgVH non mutées [60, 61].

Ainsi, la LLC est la plus commune des hémopathies B en occident, cliniquement très hétérogène, elle est caractérisée par une accumulation de cellules B monoclonales CD5+ dans

le sang. Longtemps considérée comme une maladie accumulative par défaut d'apoptose et blocage des cellules en phase G0/G1, il est admis actuellement qu'un petit clone est capable de proliférer, dont la proportion la plus importante est située dans les pseudo-follicules des ganglions lymphatiques. Ces données expliquent la présence de deux formes de la maladie une plus agressive CD38+, ZAP70+, statut non muté des IGVH et augmentation de l'expression des gènes associée à l'activation du BCR et une forme indolente avec une faible expression de CD38 et ZAP 70 et un statut IGVH muté.

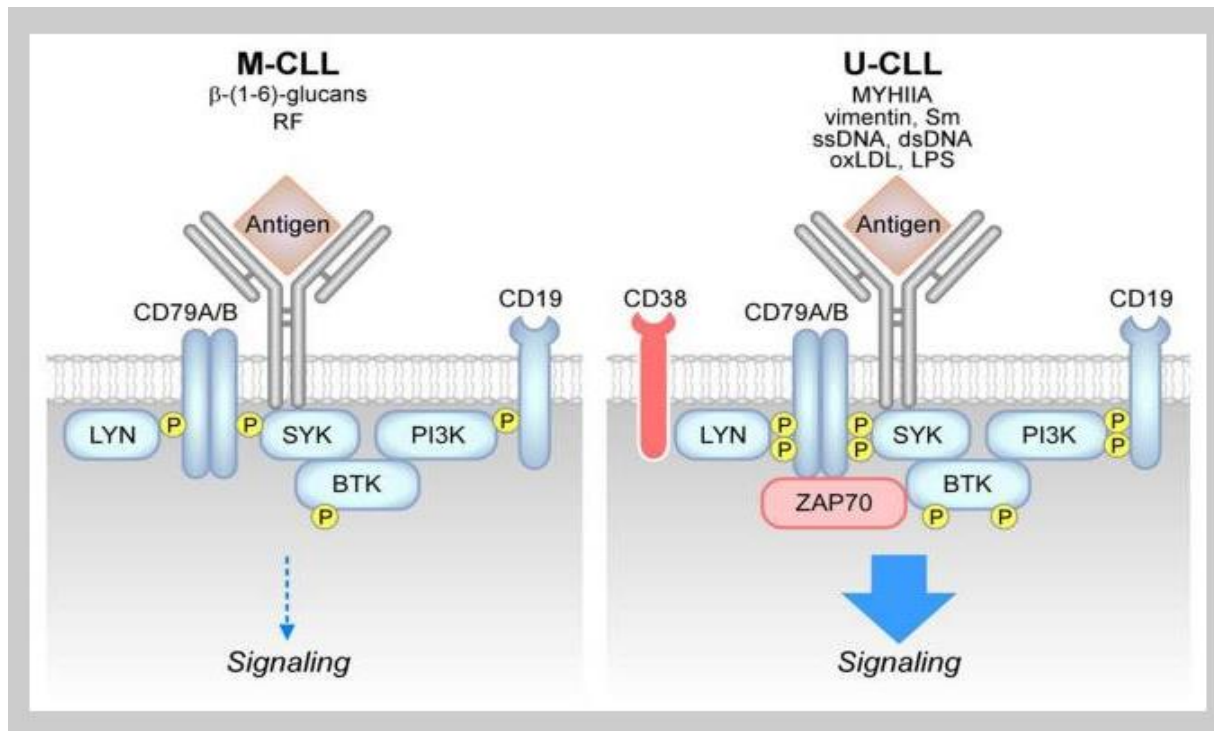


Figure 5 : La stimulation antigénique du BCR chez les patients atteints de LLC [62].

6. Déficit Immunitaire et auto immunité (figure 6)

Une hypogammaglobulinémie est fréquente dans la LLC jusqu'à 60% des cas, avec un défaut de réponse par des anticorps spécifique à de nouveaux antigènes. Une anomalie de régulation des lymphocytes T a été évoquée mais également une diminution des lymphocytes B normaux [63,64].

L'hypogammaglobulinémie pourrait entraîner un dysfonctionnement du réseau idiotypique. Les anticorps anti idiotypes dirigés contre les clones auto immuns ne sont plus sécrétés. Une déplétion de certaines sous populations T inhibitrices des clones B auto réactifs en présence de cellules de la LLC, induit la production d'auto anticorps polyclonaux par les lymphocytes B normaux (acquisition par les cellules tumorales d'antigènes érythrocytaires ou mégacaryocytaires et production par les cellules B normales d'anticorps) [65,66].

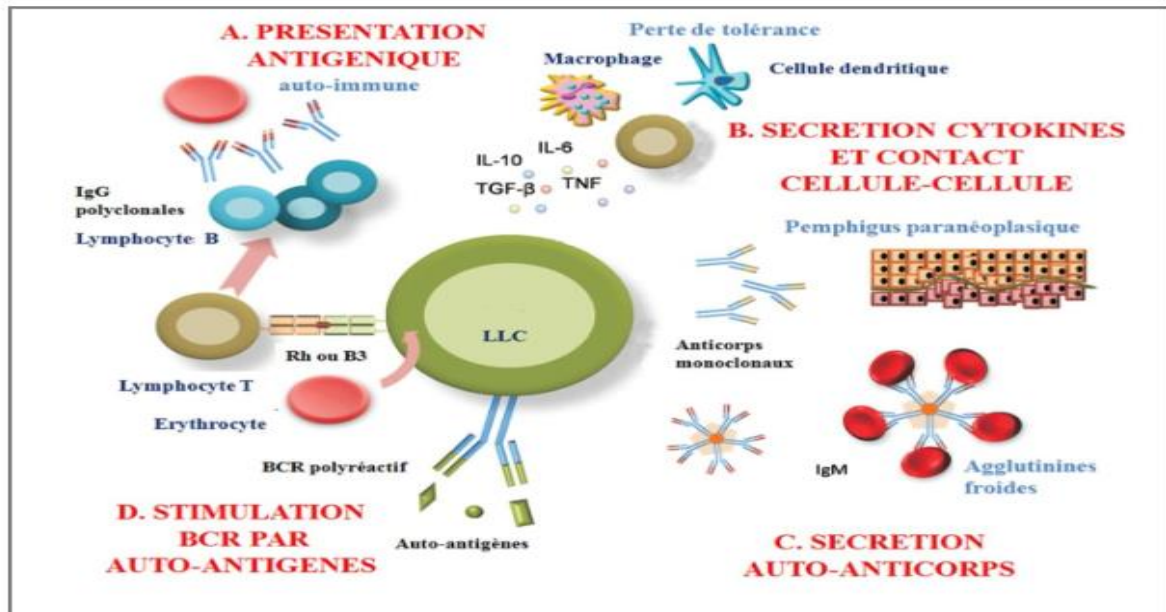


Figure 6 : Physiopathologie de la dysimmunité liée à la LLC [67].

III. DIAGNOSTIC

1. DIAGNOSTIC POSITIF

1.1. Circonstances de découverte

La découverte de la maladie est le plus souvent fortuite lors d'un hémogramme demandé à titre systématique. Parfois c'est la constatation d'adénopathies superficielles par le patient ou le médecin, beaucoup plus rarement une complication infectieuse ou une anémie hémolytique auto-immune permettent de déceler la maladie [68].

Il faut toujours rechercher l'existence d'une lymphopathie dans la famille à l'interrogatoire, vu l'existence de formes familiales [69,70].

1.2. Tableau clinique

Etat général : L'état général est le plus souvent conservé, plusieurs échelles chiffrées permettent d'évaluer l'état général par un indice de performance. Pour la plupart des patients, il se situe entre 80 à 100% selon l'échelle de KARNOFSKY et de 0 à 1 selon l'ECOG [70,71]. (Tableau des échelles : voir annexe 2)

Adénopathies :

Les adénopathies superficielles sont présentes dans environ 70% des cas. Elles sont généralement bilatérales, symétriques, indolores mobiles par rapport aux plans superficiels et profonds.

Leur répartition est variable et l'importance de l'atteinte des différents territoires à une valeur pronostique dans la classification de Binet [72,73].

Splénomégalie :

Elle est retrouvée dans 20% des cas et prise en compte dans la classification de Binet. Elle est de taille modérée. Des formes purement spléniques de bon pronostic ont été individualisées.

Hépatomégalie :

Présente dans 5 à 10% des cas, de mauvais pronostic, comptabilisée comme territoire ganglionnaire dans la classification de Binet.

D'autres atteintes sont rarement retrouvées : peau, amygdales, tube digestif, plèvre, poumon, système nerveux et les reins [74 ,75].

1.3. SIGNES BIOLOGIQUES

1.3.1. Hémogramme :

Il est indispensable au diagnostic, il met en évidence l'hyperleucocytose avec une hyperlymphocytose. Il permet aussi l'étude morphologique des lymphocytes. Le seuil retenu pour évoquer une LLC est de 5 G/L, elle doit persister plusieurs mois avant de porter le diagnostic. Cette lymphocytose est variable d'un patient à un autre, elle est en moyenne de 30 G/L mais pouvant dépasser le seuil des 200 G/L [76].

Une anémie < à 10g/dl est observée dans 8 à 10% des cas. Elle est liée le plus souvent à l'infiltration médullaire [77].

Une thrombopénie < à 100 G/L est également présente dans 10% des cas, souvent en rapport avec l'infiltration médullaire [78].

L'anémie et la thrombopénie ont une valeur pronostique considérable, elles apparaissent comme un critère de gravité majeure dans les classifications de Rai et de Binet [78].

1.3.2. Aspect cytologique des lymphocytes : (figure 7)

1.3.2.1. Les différents aspects morphologiques des lymphocytes observés au frottis sanguin :

Le petit lymphocyte mature : Il est caractérisé par un diamètre de 6 à 9 microns avec un noyau rond qui occupe le neuf dixième de la cellule. La chromatine est sombre et condensée sans nucléole. Le cytoplasme est étroit, homogène, discrètement basophile et dépourvu de granulations.

Le grand lymphocyte mature : il est caractérisé par un diamètre de 12 à 15 microns à noyau ovalaire ou quadrangulaire, avec une chromatine dense. Le rapport nucléo cytoplasmique est faible ; le cytoplasme translucide est parfois discrètement basophile.

Le prolymphocyte : est une cellule de grande taille. Le noyau est régulier, arrondi avec une chromatine dense présentant un volumineux nucléole bien visible, caractéristique. Le cytoplasme est modérément abondant peu basophile.

1.3.2.2. Les ombres de Gümprecht : On retrouve souvent sur le frottis sanguin des cellules altérées et des noyaux nus, appelés ombres de Gümprecht, une anomalie d'une protéine du cytosquelette est en cause (la vimentine) [76,79]. Un nombre de cellules éclatées > 30% a été avancé comme facteur de bon pronostic [80]. Il s'agit de lymphocytes lysés présents sur le frottis sanguin appelés ombres nucléaires ou ombres de Gümprecht. Ils sont quantifiés lors du décompte de 100 cellules lymphoïdes au frottis sanguin.

1.3.2.3. Les différents types morphologiques :

a. Forme typique : l'aspect est monomorphe, composés de petits lymphocytes matures et sans atypie. Les cellules sont de petite taille, d'aspect mature proche du lymphocyte normal. Le rapport nucléocytoplasmique est élevé. Le noyau est régulier, la chromatine est dense sans nucléole. Le cytoplasme est homogène faiblement basophile et dépourvu de granulations. Le noyau présente des renforcements sombres nettement séparés par des espaces plus clairs, donnant l'impression de mottes chromatiniennes.

b. Formes variantes : il existe des variants cytologiques avec présence de cellules aux noyaux irréguliers, encochés, parfois présence de cellules aux noyaux excentrés (forme lymphoplasmocytaire). En général ces cellules représentent moins de 15% des lymphocytes. Lorsque le taux est > 15% et prolymphocytes <55% on parle de LLC atypique.

LLC mixte à petits et grands lymphocytes : composé de lymphocytes dont au moins 15% sont de grande taille avec un cytoplasme abondant.

Un variant atypique : un polymorphisme cellulaire est observé, caractérisé par la présence de lymphocytes à grand cytoplasme d'aspect prolymphocytoïde et de lymphocytes présentant des noyaux au contour irrégulier dont quelques uns en forme de cœur et souvent associé une trisomie 12

LLC prolymphocytoïde ou LLC/LPL : cette forme se caractérise par la présence d'un mélange de petits lymphocytes matures et de prolymphocytes de 10 à 55% de l'ensemble des cellules lymphoïdes. Au-dessus de 55%, il s'agit d'une leucémie Prolymphocytaire [81,82].

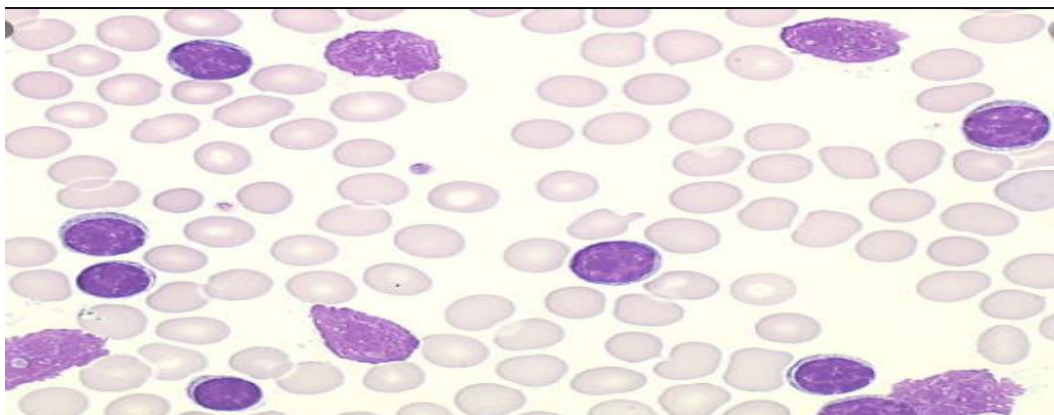


Figure 7 : Lymphocyte typique et ombre de Gümprecht [76]

1.3.3. Etude immunophénotypique par cytométrie en flux (CMF) :(TableauI)

C'est un examen indispensable pour porter le diagnostic de LLC. Il permet l'étude des marqueurs de surface des différentes cellules sanguines.

Sur le lymphocyte de la LLC, la CMF montre l'existence de cellules B (CD19, CD20), monoclonales. Le caractère monotypique est révélé par l'expression d'une seule chaîne légère d'immunoglobuline kappa ou lambda.

Par rapport aux cellules B normales ou à celles des autres syndromes lymphoprolifératifs chroniques B, l'expression des immunoglobulines de surface est de densité faible ou absente. La molécule CD5 exprimée par les cellules lymphoïdes T, est retrouvée de façon constante.

Le CD23, marqueur d'activation des lymphocytes B est aussi exprimé de façon constante mais le FMC7, le CD22 et le CD79b sont peu exprimés ou absents.

Matutes a proposé un score (score du Royal Marsden Hospital-Londres 1994) prenant en compte la présence de faibles taux d'IgS, l'expression du CD5 (marqueur des lymphocytes T), du CD 23 la très faible expression du CD79b et l'absence d'expression du FMC7. La présence de 4 ou 5 de ces critères affirme le diagnostic de la LLC [83,84].

Un score égal à 3 avec un CD5 et un CD 23 positifs peut correspondre à une LLC atypique, la positivité des marqueurs supplémentaires tels que CD20 (faible intensité), CD 43(+), CD200 (forte intensité) et CD 81 (-) soutient le diagnostic de la LLC en l'absence de la translocation t(11,14) ou d'expression de la cycline D1. [85, 86,87, 88]

Tableau I : Système de score du Royal Marsden Hospital (score de Matutes) [83]

	Score
Chaîne légère monotypique de faible intensité	1 point
CD5 positif	1 point
CD23 positif	1 point
CD79b (ou CD22) négatif ou faible	1 point
FMC7 négatif ou faible	1 point

1.3.4. Autres examens :

- **Médullogramme** : il n'est plus indispensable au diagnostic, il montre une infiltration de la moelle par de petits lymphocytes matures, cette infiltration est supérieure à 30%. Il peut être prescrit pour déterminer l'origine d'une cytopénie [89].
- **Biopsie ostéomédullaire** : les seules indications sont les rares cas de diagnostic difficile, ou lorsqu'une évaluation complète de la maladie est nécessaire. Elle a aussi un intérêt pronostic en fonction de la topographie de l'infiltration [89].
- **La ponction et la biopsie ganglionnaire** : elles ne sont pas indispensables au diagnostic, elles gardent leur intérêt en cas de suspicion d'une transformation en lymphome de haut grade [90].
- **L'électrophorèse des protéines** à la recherche d'une hypogammaglobulinémie, parfois un pic monoclonal à immunoglobuline de type IgM est retrouvé (< à 5g/L) [91,92].
- **Un test de Coombs direct** à la recherche d'une hémolyse, est positif dans 05% des cas [93].
- **Un télé thorax de face** fait partie du bilan systématique, il existe une corrélation entre le volume des adénopathies profondes et celui des adénopathies superficielles [94].
- **L'échographie abdominale** : la présence d'adénopathies profondes est fréquente, elle n'a pas de valeur pronostique, mais nécessaire pour l'évaluation de la réponse au traitement [95].
- **La tomодensitométrie thoraco-abdominale** : n'est pas un examen systématique, il n'est généralement pas requis dans l'évaluation initiale ou le suivi de la maladie [96].

2. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Il repose sur l'étude morphologique des cellules au frottis sanguin et il est souvent complété par un immunophénotypage par cytométrie en flux.

L'apport de l'étude des marqueurs de surface des cellules par immunophénotypage a été déterminant dans le démembrement des différents syndromes lymphoprolifératifs chroniques.

2.1. Les hyperlymphocytoses réactionnelles :

La coqueluche et la maladie de Carl Smith sont essentiellement des maladies de l'enfant.

Les infections virales : souvent aspect cytologique évocateur : lymphocytes hyperbasophiles (syndrome mononucléosique) [97,98].

Lymphocytose polyclonale à lymphocytes binucléés : Il s'agit d'une entité rare, le plus souvent observée chez la femme jeune (30 à 50 ans), dans un contexte d'intoxication tabagique sévère. On observe parfois un syndrome tumoral (splénomégalie et/ou adénopathies) avec hyper-gammaglobulinémie polyclonale de type IgM [99].

2.2. Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques B à conversion leucémique : (Tableau II)

2.2.1. Les syndromes lymphoprolifératifs B potentiellement à conversion leucémique :

2.2.1.1. Le lymphome folliculaire (LF) :

Le lymphome folliculaire est un lymphome fréquent (1/3 des LNH-B), qui touche l'adulte autour de 60 ans avec une prédominance féminine. Il se présente souvent avec un tableau de polyadénopathies profondes et superficielles avec atteinte médullaire fréquente.

Les cellules lymphoïdes sont de taille petite à moyenne, au noyau incisé (incision profonde et étroite en « grain de café »), à la chromatine dense, au cytoplasme à peine visible. Les cellules lymphoïdes sont classiquement CD19+, CD5-, CD10+, CD23-, CD43-, FMC7+, CD79b+, avec expression monotypique des Ig de surface de forte intensité kappa ou lambda .

La translocation t (14 ; 18) est caractéristique du lymphome Folliculaire [100].

2.2.1.2. Lymphome à cellules du manteau (MCL) :

Le lymphome à cellules du manteau est une entité rare (environ 6 % des LNH-B) survenant chez le sujet de plus de 60 ans avec une nette prédominance masculine.

Il existe différentes présentations cytologiques :

La forme typique, les cellules lymphoïdes sont de taille petite à moyenne, au noyau plus ou moins régulier, encoché, à la chromatine dense à dispersée, souvent nucléolée, au cytoplasme peu abondant, faiblement basophile.

La forme variante blastique, les cellules lymphoïdes sont de plus grande taille, au noyau plus ou moins régulier, à la chromatine relâchée, déliée à fine, se rapprochant de celle du lymphoblaste. Il est fréquent d'observer un mélange de petites et grandes cellules.

Les cellules lymphoïdes sont CD19+, CD5+, CD23-, CD43+, FMC7+, CD 200- et CD79b+ avec expression monotypique modérée à forte des Ig de surface kappa ou lambda. Le MCL est caractérisé par la présence de la translocation t (11 ; 14) et l'expression de la cycline D1.

La difficulté diagnostique repose sur l'existence de rares MCL à cycline D1 négatifs, pathologies caractérisées par la translocation t (2 ; 12) (p12 ; p13) responsable d'une surexpression de la cycline D2. Ces derniers cas peuvent être distingués des autres lymphopathies à petites cellules par la démonstration de l'expression du facteur de transcription SOX11 [101].

2.2.1.3. Lymphome de la zone marginale (LZM) :

Le terme lymphome de la zone marginale regroupe trois entités distinctes en fonction du site d'envahissement. Il s'agit du lymphome du MALT développé à partir du tissu lymphoïde associé aux muqueuses, du lymphome de la zone marginale splénique (LSZM) avec ou sans lymphocytes villeux (SLVL) et du lymphome de la zone marginale ganglionnaire.

Ils représentent environ 10% des LNH-B et touchent le plus souvent l'adulte de plus de 60 ans. Les cellules lymphoïdes sont CD19+, CD5-, CD23-, CD43-, FMC7+ et CD79b+ [102].

2.2.1.4. Le lymphome lymphoplasmocytaire :

Il correspond à une prolifération composée de lymphocytes, de lymphoplasmocytes et de plasmocytes envahissant le plus souvent la moelle, parfois les ganglions et la rate. Il est souvent associé à une IgM monoclonale mais pas de façon constante. Les cellules sont CD 138 + [103].

2.2.1.5. La Macroglobulinémie de Waldenström :

Est une entité à part entière du lymphome lymphoplasmocytaire avec envahissement médullaire par des lymphoplasmocytes, toujours accompagnée d'une gammopathie monoclonale de type IgM, quelle qu'en soit la concentration.

Les cellules lymphoïdes sont CD19+, CD5-, CD23-, CD43-, CD79b+, IgM+, CD10-, CD20+, CD22+, CD25+, CD27+, FMC7+, CD103- [103].

2.2.1.6. Leucémie à tricholeucocytes :

La leucémie à tricholeucocytes est une hémopathie rare qui représente environ 2% de l'ensemble des hémopathies lymphoïdes B.

Elle se caractérise par la présence d'une splénomégalie (3/4 cas) avec le plus souvent au niveau de l'hémogramme une neutropénie avec monocytopenie et parfois thrombopénie.

Le tricholeucocyte est une cellule lymphoïde de taille moyenne, au noyau ovalaire ou plus rarement réniforme, au cytoplasme clair ayant la particularité de présenter des villosités fines et plus ou moins longues sur tout le pourtour de la cellule. Les tricholeucocytes sont CD19+, CD5-, CD23±, FMC7+, CD79b+.

La coexpression des trois marqueurs CD103, CD11c et CD25 est spécifique de la maladie. Dans la HCL forme variante, le CD103 et le CD11c sont également le plus souvent positifs, mais le CD25 n'est pas exprimé. Annexine 1 [(ANXA1) et DBA 44(CD 76)] sont fortement exprimés par tous les tricholeucocytes.

La Mutation du gène BRAF V600E le plus souvent hétérozygote est présente dans plus de 97% des leucémies à tricholeucocytes [104,105].

2.2.1.7. Leucémie Prolymphocytaire B (LPL-B) :

La leucémie prolymphocytaire B est une pathologie très rare qui survient chez l'adulte vers 50 ans. Classiquement, on retrouve une splénomégalie volumineuse avec parfois des adénopathies, associées à une hyperlymphocytose importante souvent supérieure à 100 G/l.

Elle est définie cytologiquement selon les classifications FAB puis OMS par la présence dans le sang de plus de 55 % de prolymphocytes. Le prolymphocyte est une cellule lymphoïde de taille moyenne à grande, au noyau régulier, arrondi, à la chromatine dense présentant un

volumineux nucléole bien visible qui le caractérise. Le cytoplasme est modérément abondant et peu basophile.

Les cellules lymphoïdes sont CD19+, CD5±, CD23±, CD43-, FMC7+ fort, CD79b+, CD20+ fort, avec expression monotypique modérée à forte des Ig de surface kappa ou lambda [106].

2.2.2. Autres syndromes lymphoprolifératifs B :

2.2.2.1. Lymphome Lymphocytaire :

Il est classé avec la LLC comme une seule et même entité selon la classification OMS 2016 où il représente 25% des cas de l'entité LLC/lymphome lymphocytaire. Il est considéré comme la forme aleucémique de la LLC, essentiellement localisé au niveau des ganglions ou de la rate. Les cellules tumorales présentent les mêmes caractéristiques immunophénotypiques que la LLC mais le taux de lymphocytes circulantes est inférieur à 5 G/L. La confirmation diagnostic nécessite un examen anatomopathologique d'une biopsie ganglionnaire [107].

2.2.2.2. LLC CD5- :

Sa fréquence varie de 7 à 20%, elle exprime souvent des niveaux plus élevés d'immunoglobulines de surface et parfois du CD20 et une expression variable du CD11c, CD23 et du CD25. Il existe souvent une hyperleucocytose élevée et une présence fréquente d'une splénomégalie. L'évolution est souvent indolente. Elle est considérée comme une forme frontière avec les lymphomes de la zone marginale [108,109].

Tableau II : Caractéristiques phénotypiques des syndromes lymphoprolifératifs chroniques B [110]

CD	LLC ^a	MCL ^b	FL ^c	MZL ^d	LPL-B ^e	HCL ^f	SLVL ^g
CD19	+	+	+	+	+	+	+
CD5	+	+	-	-	+/-	-	-/+
CD22	-/+ faible	+	+	+	+	++	++
CD23	+	-	-/+	-	-	-	-/+
slgh	+ faible	++	++	++	++	+++	+++
FMC7	-/+ faible	++	++	++	++	+++	+++
CD79b	-/+ faible	++	++	++	++	+++	+++
CD10	-	-	+/-	-	-/+	-	-
CD25	-/+	-	-/+	-/+	-	+ (- variant)	-
CD11c	-/+	-	-/+	-/+	-	+	+
CD103	-	-	-	-	-	+	-

2.2.2.3. Lymphocytose B monoclonal (MBL) :

Une phase préalable de MBL précède pratiquement toutes les LLC. Elle correspond à la présence dans le sang d'une population B monoclonale de phénotype LLC. Elle est observée au-delà de 40 –50 ans avec une lymphocytose inférieure à 5 G/L. Le risque d'évoluer vers une LLC est de 2% par an [111].

2.3. Les syndromes lymphoprolifératifs T chroniques :

2.3.1. Leucémie à grands lymphocytes granuleux (LGL-T) :

La LGL-T est définie par la persistance pendant plus de 6 mois de grands lymphocytes granuleux (LGL) supérieurs à 2 G/l, en l'absence de causes réactionnelles identifiées. Elle représente 2 à 3 % des syndromes lymphoprolifératifs [112]

2.3.2. Syndrome de Sézary :

Le syndrome de Sézary est une pathologie rare (moins de 5 % des lymphomes T cutanés). Il est caractérisé par une prolifération clonale de cellules lymphoïdes T à la morphologie très particulière (cellules de Sézary) dans la peau, les ganglions lymphatiques et le sang périphérique.

Le tableau clinique montre un lymphome avec atteinte cutanée (érythrodermie), syndrome tumoral (adénopathies), atteintes viscérales dans les stades évolués et dissémination sanguine.

L'hémogramme est le plus souvent normal, sans hyperlymphocytose. Le frottis sanguin devra être réalisé pour mettre en évidence des cellules de petite taille ou de grande taille, aux noyaux « cérébriforme » avec incisures en « coup d'ongles », à la chromatine dense, sans nucléole [113].

3. EVOLUTION-COMPLICATIONS

La prescription fréquente d'hémogramme à titre systématique a permis le diagnostic précoce de la LLC, et dans environ 60% des cas, les patients sont asymptomatiques.

Au moins 50% des stades A restent stables pendant longtemps, alors que d'autres patients vont avoir une maladie agressive et une progression rapide de leurs symptômes.

3.1. Complications infectieuses :

Les complications infectieuses sont les plus fréquentes et représentent la première cause de mortalité. Elles peuvent survenir à tout moment de l'évolution de la maladie, elles sont plus fréquentes aux stades avancés de la maladie ou en cours de traitement.

Ces infections sont le plus souvent bactériennes, touchant préférentiellement la sphère ORL et broncho-pulmonaire : sinusites, pharyngites, bronchites, pneumopathies notamment à pneumocoque et hemophilus influenzae. Plus rarement ces infections sont virales (herpes, zona). Les infections fongiques et opportunistes sont rares chez les patients non traités [114].

Les infections sont la conséquence de l'hypogammaglobulinémie, d'une altération de

l'immunité cellulaire, de la neutropénie post chimiothérapie (FCR, BR) et d'un défaut d'opsonisation [115].

Le Rituximab a été responsable d'infection liée à la neutropénie récurrente due à des cycles de chimiothérapie mais il est surtout responsable d'une fréquence accrue de réactivation de l'hépatite B /ou hépatite C.

Les patients traités avec des schémas à base d'Alkylants (Chlorambucil) ont des infections fréquentes des voies respiratoires le plus souvent dues au Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae et Pseudomonas aeruginosa [116].

3.2. Complications hématologiques

3.2.1. Les cytopénies :

Elles sont dues soit à une insuffisance médullaire par infiltration, soit d'origine auto-immune ou post chimiothérapique.

L'anémie hémolytique auto immune est la plus fréquente des cytopénies immunologiques, environ 5% à 10% des patients. La prévalence de l'AHAI est liée au stade avancé de la maladie et à la présence ou l'absence de la mutation des IGVH [117].

Elle est mise en évidence par la pratique d'un test de Coombs direct, le plus souvent positif à IgG et ou C3d dans 90% des cas, rarement on a une positivité des agglutinines froides.

L'utilisation des analogues des purines favorisent la survenue des complications auto immunes.

La thrombopénie comme l'anémie peut résulter soit d'une baisse de production par l'infiltration lymphocytaire ou d'un mécanisme auto immun. La thrombopénie auto immune complique la LLC dans 1 à 5% des cas.

L'anémie < 10 g/dl et la thrombopénie < 100 G/L sont considérées de mauvais pronostic.

On peut avoir l'association d'une AHAI et d'une thrombopénie auto immune (syndrome d'Evans) [118].

L'érythroblastopénie beaucoup plus rare est caractérisée par une anémie arégénérative avec un taux d'érythroblastes < à 05% dans la moelle osseuse ; elles sont souvent sensibles aux corticoïdes et à la ciclosporine.

La neutropénie immune est plus rare. Elle est souvent observée après traitement par Immunochimiothérapie [119].

3.3. Les transformations agressives :

La survenue d'un lymphome de haut grade de malignité est peu fréquente dans la LLC, on parle alors de syndrome de Richter.

Il se voit dans 5 à 10% des cas. Il est évoqué devant l'augmentation du volume des adénopathies, une altération de l'état général, une fièvre inexplicquée et un taux de LDH élevé.

L'examen de premier choix dans le cadre d'une suspicion clinique et afin de guider la biopsie, est le PET-scanner. Une SUV supérieure à 5 présente une haute sensibilité pour détecter la transformation en syndrome de Richter.

Il s'agit dans 90% des cas de la transformation d'une leucémie lymphoïde chronique en un lymphome B diffus à grandes cellules de type ABC (profil post germinatif). Dans les 5 à 10% restants la transformation est de type lymphome Hodgkinien [120].

3.4. Les cancers secondaires :

L'incidence des cancers chez les sujets atteints de LLC est plus importante par rapport aux sujets sains de même âge. Les cancers les plus fréquents sont ceux de la peau, colon, sein, poumon, pancréas, œsophage et de l'endomètre [121].

IV. LES FACTEURS PRONOSTIQUES

Le pronostic de la LLC est imprévisible. De nombreux facteurs pronostiques cliniques et biologiques ont été pris en considération tels que l'âge, le sexe masculin, la présence d'une anémie et ou une thrombopénie, le taux de lymphocytes, le volume et le nombre des adénopathies, la présence d'une splénomégalie et la non réponse au traitement. Mais aucun des facteurs à lui seul ne peut prédire l'évolution de la maladie.

1. Facteurs pronostiques classiques :

Les facteurs pronostiques reflètent essentiellement la masse tumorale et /ou sa capacité proliférative.

1.1. Classification anatomo-clinique de Binet et Rai :

1.1.1. Classification de Rai : (Tableau III)

Elle a été publiée en 1975, elle repose sur des critères cliniques (adénopathies, splénomégalie) et biologiques (taux d'hémoglobine et plaquettes) [122,123 ,124]. Elle permet d'individualiser 5 stades.

Tableau III : Classification de Rai[124].

Stade	Caractéristiques	Survie médiane en 1975 (en mois)
0	Lymphocytose sanguine et médullaire isolée	>150
I	Lymphocytose + adénopathies	101
II	Lymphocytose + splénomégalie et/ ou hépatomégalie	71
III	Lymphocytose + anémie < 11 g/dl	19
IV	Lymphocytose + thrombopénie < 100 G/L	19

Une modification de la classification en 3 groupes à risque (faible,intermédiaire et élevé) a été introduite en 1980 (**Tableau IV**).

Tableau IV : Classification de Rai modifiée. [124]

Risque	Caractéristiques
Faible	Lymphocytose sanguine et médullaire isolée
Intermédiaire	Lymphocytose et adénopathies et ou hépatosplénomégalie
Elevé	Lymphocytose et anémie et ou thrombopénie

1.1.2. Classification de Binet : [125,126] (Tableau V)

Etablie en 1981, elle est utilisée en Europe et au Maghreb, elle identifié avec un examen clinique et un hémogramme trois stades d'évolution différente :

Tableau V : Classification de Binet [126].

Stade	Syndrome tumoral	Hématopoïèse	%	Espérance de vie
A	< 3 aires lymphoïdes	Hémoglobine ≥ 10 g/dl et	63	Idem pop. même âge
B	>3aires lymphoïdes atteintes	Plaquettes ≥ 100000 /mm ³		
C	Quelque soit le nombre d'aires lymphoïdes atteintes	Hémoglobine < 10 g/dl et ou plaquettes < 100000 /mm ³	7	médiane : 18 mois

Les 02 classifications discriminent très bien les formes graves de la maladie, mais pour les stades A, certains vont rester stables pendant des années, alors que d'autres vont évoluer en stade B ou C plus ou moins rapidement (**figure 8**).

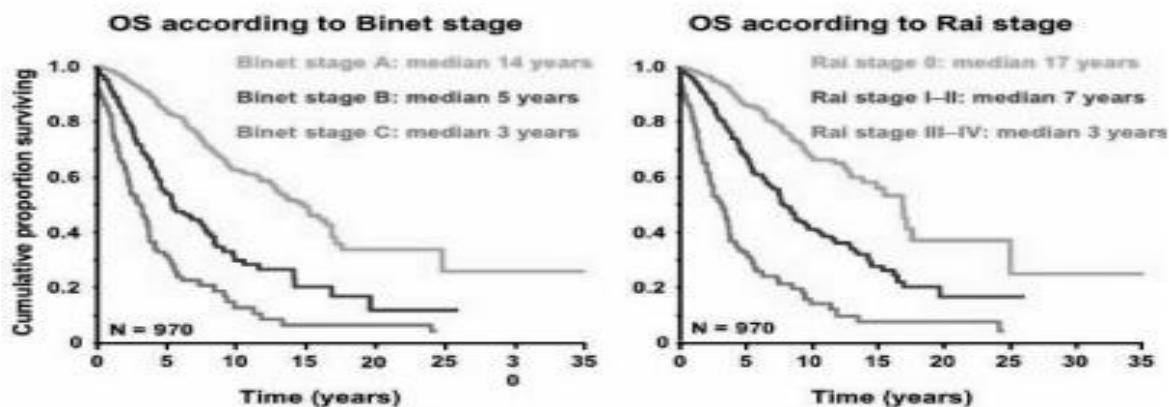


Figure 8 : Survie globale selon le stade de Binet et de Rai [127].

Le groupe coopératif Français a établi une classification pour les stades A en fonction du taux d'hémoglobine et de la lymphocytose, elle permet de les scinder en stade A' et A". Les stades A' qui représentent 80% des stades A, ont un taux d'hémoglobine supérieur ou égal à 12 g/dl et une lymphocytose inférieure ou égale à 30 G/L.

Les stades A" ont un taux d'hémoglobine inférieur à 12 g/dl et ou une lymphocytose supérieure à 30G/L et représentent 20% des stades A. Cette classification permet de définir les stades A qui nécessitent un traitement de ceux qui vont rester stables pendant longtemps [128].

En Algérie, le groupe pronostique de stade A est le plus fréquent (40,7%), suivi du stade C (33,5%) et le stade B ne représente que 24,7% des cas.

2. Age et Sexe :

L'âge avancé reste un facteur défavorable beaucoup plus en raison des comorbidités et de la vulnérabilité qu'il peut engendrer. Un âge supérieur à 70 ans est considéré comme de mauvais pronostic. Il conditionne aussi le choix thérapeutique [129 ,130].

Les femmes ont un meilleur pronostic : les femmes ont moins de LLC que les hommes, mais elles sont plus souvent de stade A et répondent mieux aux traitements. Elles ont moins d'anomalies 17p, de 11q et une moindre expression de CD38 [131].

3. Facteurs pronostiques biologiques :

3.1. Le temps de doublement des lymphocytes :

Le temps de doublement des lymphocytes (TDL) est calculé à partir du nombre de mois nécessaire pour que le nombre absolu de lymphocytes sanguins double. Il est admis qu'un dédoublement du taux de lymphocytes inférieur à 12 mois est associé à un mauvais pronostic [132,133]. C'est un facteur discriminatif au sein des stades A. Il fait partie des critères de définition des smouldering LLC selon Montserrat, avec une médiane de survie de 118 mois pour les patients ayant un TDL supérieur à 12 mois versus 61 mois pour ceux ayant une TDL inférieure à 12 mois [134,135].

3.2. Aspect de l'envahissement médullaire :

L'aspect histologique de l'envahissement à la biopsie médullaire est corrélé au pronostic. L'infiltration diffuse est de plus mauvais pronostic [136].

3.3. Le taux des LDH :

Il est rarement élevé dans la LLC, en dehors de quelques situations comme l'hémolyse ou un syndrome de Richter. Ce n'est pas un paramètre fiable pour évaluer le risque évolutif des stades A [137].

4. Réponse au traitement (maladie résiduelle) :

L'éradication complète de la LLC est l'objectif du traitement. La MRD déterminée par cytométrie en flux est un marqueur prédictif important dont va dépendre la survie globale et la survie sans progression dans la LLC. Un faible niveau de la maladie résiduelle pendant et après le traitement a été associé à une survie sans événement et une survie globale prolongée (médiane de la PFS de 68 mois si MRD inférieure à 10^{-4} versus 15 mois si MRD supérieure à 10^{-2}) [138,139].

5. Anomalies Cytogénétiques : (figure 9)

Les anomalies clonales sont retrouvées dans 80% des cas ; les plus fréquentes sont les délétions 13q (55%), del 11q (18%), trisomie 12(16%), del17p (7%) et la del 6q (6%) [140] (figure 9)

5.1. La délétion 17p13 :

La délétion du bras court du chromosome 17 se voit dans moins de 10% des patients au diagnostic. En revanche elle est retrouvée dans 30 à 50% des patients réfractaires au traitement par Fludarabine et particulièrement en cas de syndrome de Richter et en cas de rechute. Elle est corrélée à une médiane de survie courte (32 mois) [141].

La recherche de la mutation TP53 associé ou non à la del 17p est retrouvée dans 4.5% des cas. Elle est associée à un stade avancé de la maladie, une inactivation de TP53 et un profil non muté des IGVH. Elle a un impact défavorable sur l'évolution de la LLC, elle fait partie des marqueurs pronostiques les plus pertinents. C'est un des marqueurs puissant et prédictif dont va dépendre le choix thérapeutique en raison de l'inefficacité de l'immuno-chimiothérapie dans ces formes. [142].

5.2. Caryotype complexe :

Les caryotypes complexes (≥ 3 anomalies chromosomiques) sont détectés chez près de 16 % des patients, un caryotype hypercomplexe avec plus de 05 aberrations chromosomiques est de pronostic défavorable, indépendamment des autres biomarqueurs. Plusieurs études ont montré que la présence d'un caryotype complexe (CK) défini par au moins 3 anomalies structurelles et/ou numériques est suggérée comme étant associée à un pronostic sombre et à une mauvaise réponse à l'immuno-chimiothérapie [143, 144].

5.3. La délétion 11q22-23 :

La délétion du bras long du chromosome 11 est retrouvée dans 13 à 19% des cas. Elle est souvent associée à de volumineuses adénopathies, un âge inférieur à 50ans et à des facteurs de mauvais pronostic comme le statut non muté des IGVH. Elle contient le gène ATM codant pour une protéine qui agit en amont de P53 dans l'identification et la réparation des dommages de l'ADN [145]. Les mutations du gène ATM ont été largement étudiées chez les patients atteints de LLC avec del (11q) ; cependant elles ont été trouvées chez seulement 8 à 30% des patients 11q- . Elles sont considérées de mauvais pronostic.

5.4. La trisomie 12 :

C'est l'anomalie la plus anciennement décrite, présente dans 20% des cas, elle est associée à une morphologie atypique des lymphocytes, à une maladie plus agressive et à l'expression de gènes des immunoglobulines non mutés. La trisomie 12 isolée dans la LLC confère un risque pronostic intermédiaire, avec un délai médian avant le premier traitement de 33 mois et une durée de survie globale médiane de 114 mois [146,147].

5.5. La délétion 13q14 :

Elle est retrouvée dans plus de 50% des cas de LLC. C'est l'anomalie la plus fréquente et associée à un meilleur pronostic lorsqu'elle est isolée, elle a une médiane de survie de 133 mois [148,149].

5.6. La délétion 6q :

Elle est retrouvée dans 5% des cas. Les gènes spécifiques de cette délétion n'ont pas encore été mis en évidence. Elle est associée à une forte hyperleucocytose et un syndrome tumoral important et ne semble pas avoir d'impact sur la survie globale [150].

Les mutations défavorables telles que (17p, 11q) sont souvent associées à des gènes IGVH non mutés, les anomalies favorables sont associées à des gènes IGVH mutés. Cependant 2/3 des LLC avec des gènes IGVH non mutés n'ont pas d'anomalies cytogénétiques défavorables, ce qui suggère une influence indépendante de chaque facteur.

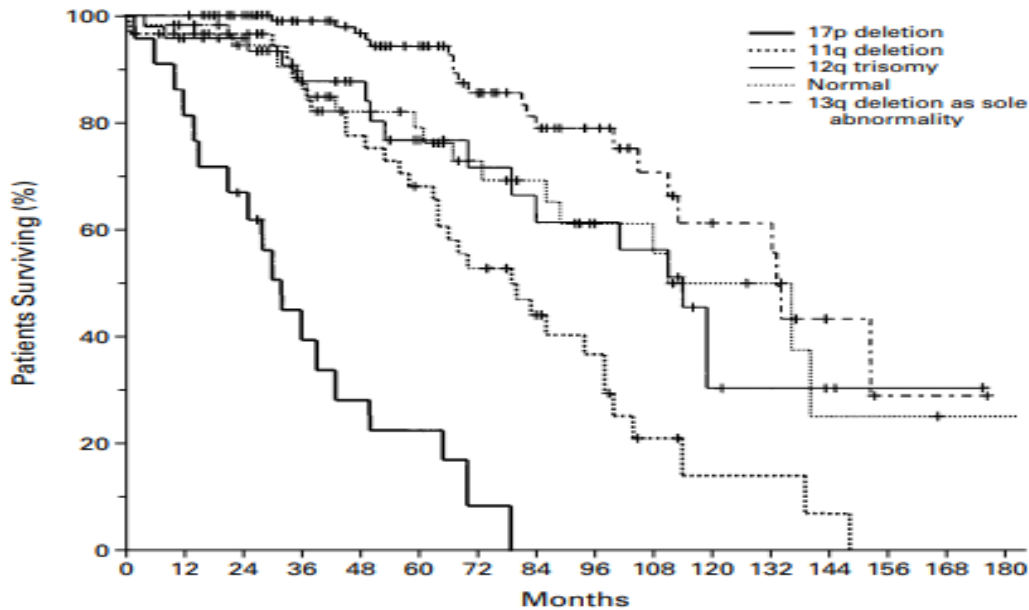


Figure 9 : Courbe de survie globale en fonction des anomalies génétiques dans la LLC [151].

6. Statut mutationnel des gènes IGVH :(figure 10)

L'un des marqueurs le plus important pour déterminer le pronostic des patients atteints de LLC est le statut muté ou non muté des gènes de la partie variable des chaînes lourdes des immunoglobulines [152].

L'absence de mutation des gènes des IGVH se définit par un pourcentage d'homologie supérieur à 98% .Ces formes non mutées sont associées à une maladie avancée, des cellules sanguines périphériques de morphologie atypique, des anomalies cytogénétiques défavorables (del 17p, del 11q), une évolution clonale et une résistance au traitement [153].

Selon Hamblin, le séquençage des IGVH chez 84patients a montré dans 45,2% des cas une homologie supérieure ou égale à 98% des séquences avec la lignée germinale (non mutée) associée à une maladie progressive, une médiane de survie raccourcie (95 mois pour les stades A) et une deuxième population qui montrés plus de 2% de mutations somatiques (dite mutée), de meilleur pronostic avec une médiane de survie des stades A de 293 mois [154].

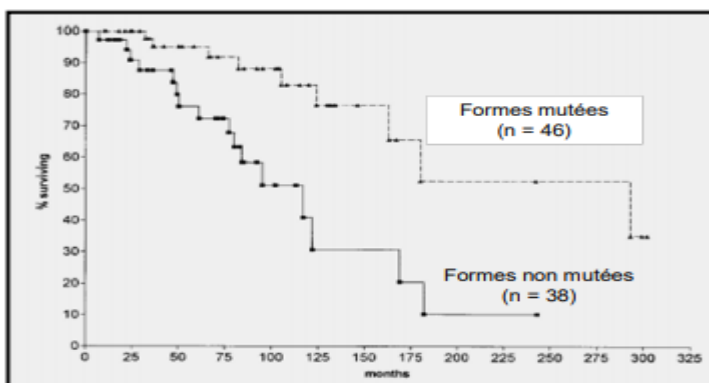


Figure 10 : Survie des patients selon le statut mutationnel [154].

7. Les nouvelles mutations récurrentes :

Plus récemment D'autres mutations ont été mises en évidence grâce aux nouvelles techniques de séquençage à haut débit.

7.1. La mutation TP 53 : la P53 est un gène suppresseur de tumeur situé sur le chromosome 17, il est détecté dans 05% des cas en l'absence de del 17p, elle est de pronostic péjoratif [155].

7.2. La mutation ATM : la mutation ATM (Ataxia Telangietasia Mutated) est retrouvée dans 8 à 30% de del 11q, elle est de mauvais pronostic [155].

7.3. La mutation NOTCH 1 : elle est retrouvée chez 10% des patients, elle est associée à une survie globale raccourcie .Elle est souvent associée à un syndrome de Richter, une trisomie 12 et une positivité du CD38 [156].

8. Les marqueurs immunophénotypiques :

8.1. Expression du CD38 :

Un taux élevé de CD38 est associé à une cytologie atypique, une infiltration médullaire diffuse, un taux élevé de lymphocytes périphériques, un syndrome tumoral important et à un taux élevé de B2 microglobuline. Le pronostic est mauvais et la survie raccourcie [156,157].

8.2. ZAP -70 :

Il s'agit d'un facteur de mauvais pronostic. C'est une tyrosine kinase intracellulaire de la famille Syk impliquée dans la signalisation des récepteurs des lymphocytes T, des cellules NK et des cellules B activées amygdaliennes et spléniques [158,159].

Le ZAP-70 est recherché par cytométrie en flux sur les cellules T et les cellules leucémiques ; il est positif si supérieur à 20%. Des études ont démontré que la protéine ZAP-70 était majoritairement exprimée chez les patients avec un statut IGVH non muté [160,161].

9. Autres facteurs pronostiques :

9.1. Marqueurs sériques :

9.1.1. Le taux de B2 microglobuline :

Son taux est corrélé à l'importance de la masse de la tumeur et au stade de la maladie chez les patients présentant une LLC. Plusieurs études ont démontré qu'un taux élevé de B2 microglobuline est associé à une survie raccourcie [162].

9.1.2. Le taux de CD23 soluble :

C'est un marqueur sérique qui évalue la prolifération tumorale et l'évolutivité de la maladie. L'élévation du taux sérique du CD23s est un élément important du pronostic. Dans les stades A, le temps de progression est lié au taux de CD23 initial. Ainsi une augmentation du taux

supérieur à 574 U/ml précède de 42 mois la progression de la maladie, comparée à 88 mois lorsque le taux de CD23s est inférieur à 574U/ml [163].

9.1.3. Thymidine Kinase :

C'est un marqueur de prolifération, elle reflète la transformation d'une cellule quiescente vers une cellule active. Son taux élevé est corrélé avec un stade avancé et une progression de la maladie.

Dans les stades A, son augmentation supérieure à 10 u/l est synonyme d'une progression plus rapide [164].

9.2. Marqueurs de l'angiogenèse et expression du gène anti apoptotique MCL-1 :

9.2.1. VEGF :

Un niveau sérique élevé du vascular Endothelial Growth Factor serait prédictif du risque de progression des formes précoces de LLC. Il existe une corrélation positive entre le niveau de VEGF circulant et l'expression de ZAP-70, du CD38 et le statut mutationnel des IGVH [165].

9.2.2. L'expression du gène anti apoptotique MCL-1 :

Évalué par RT-PCR quantitative en temps réel, le gène MCL-1 est un indicateur du pronostic pour tous les patients, quelque soit le stade. Les patients exprimant faiblement MCL-1 ont une survie globale prolongée [166].

10. Catégorie de risque du CLL- IPI (tableau VI et VII) :

Un nouveau modèle pronostique combinant des paramètres génétiques, biochimiques et cliniques peut permettre une gestion plus ciblée de la LLC dans la pratique. Ce système de stadification révisé, appelé CLL-International Prognostic Index (CLL-IPI) est déterminé à partir de 5 facteurs [167] :

- statut TP53 (avec ou sans del 17p)
- Statut mutationnel de l'IGVH (muté vs non muté)
- Concentration sérique de la B2 microglobuline(B2M) ($\leq 3,5$ mg/L vs $>3,5$ mg/L)
- stade clinique (Binet A ou Rai 0 vs Binet B-C ou Rai I-IV)
- Age (≤ 65 ans vs > 65 ans)

Tableau VI : Critères et calcul du CLL-IPI

Facteurs pronostiques	Points
Del (17p) et/ou mutation <i>TP53</i>	4
Statut IGVH non muté	2
$\beta 2$ microglobuline > 3,5 mg/L	2
RAI I à IV ou Binet B ou C	1
Age > 65 ans	1

Tableau VII : Catégories de risque et survie sans traitement selon le score CLL-IPI [167]

Score CLL-IPI	Catégorie de risque	SG à 5 ans (%)
0-1	Faible	93,2
2-3	Intermédiaire	79,3
4-6	Elevé	63,3
7-10	Très élevé	23,3

A l'heure actuelle, le diagnostic biologique de la LLC est facile mais le pronostic à long terme des patients de stade clinico- biologique précoce est encore difficile à déterminer. De nouveaux marqueurs prédictifs du risque d'évolution de la maladie sont donc indispensables pour évaluer chez chaque patient le risque de progression rapide et de fixer ainsi un rythme de surveillance (**figure11**).

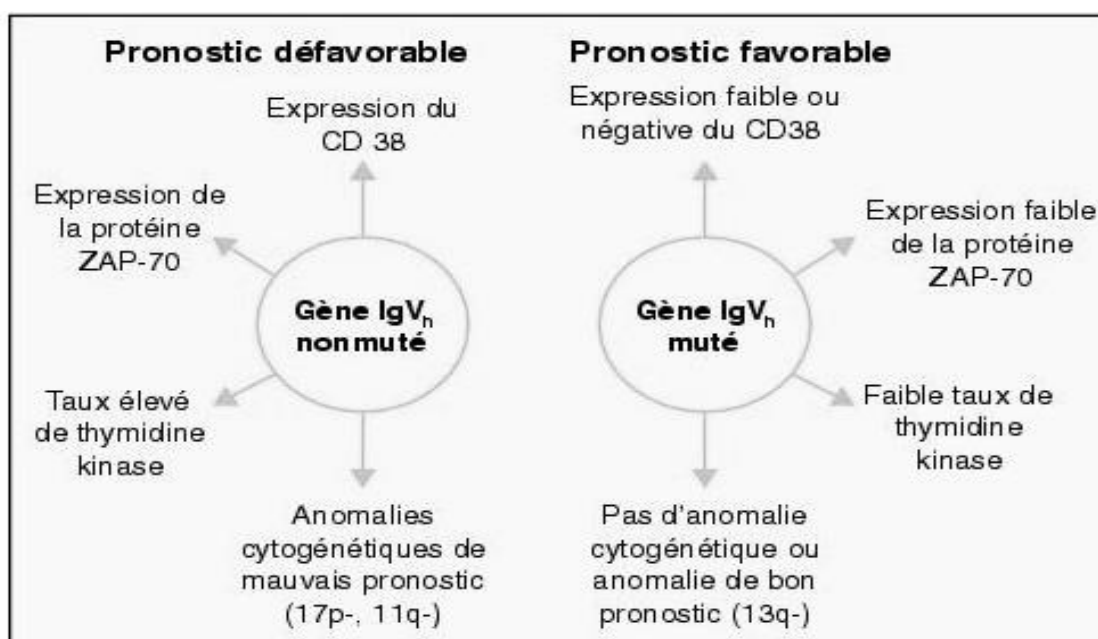


Figure 11 : représentation schématique des marqueurs pronostiques [168].

V.TRAITEMENT

La LLC reste une maladie incurable, aucun des traitements actuels ne permet de guérir la maladie. Seule la greffe de moelle osseuse permet d'obtenir une guérison, mais elle est envisageable que pour quelques patients en raison du risque de mortalité liée à la procédure et de l'avènement de nouvelles thérapeutiques. Les progrès observés durant ces 20 dernières années concernent essentiellement l'apparition de nouvelles molécules (**figure 12**), et surtout une meilleure définition des groupes de patients à traiter, en fonction des stades anatomoclinique et des différents facteurs pronostiques permettant de définir les groupes à haut risque de progression et ceux nécessitant une simple surveillance.

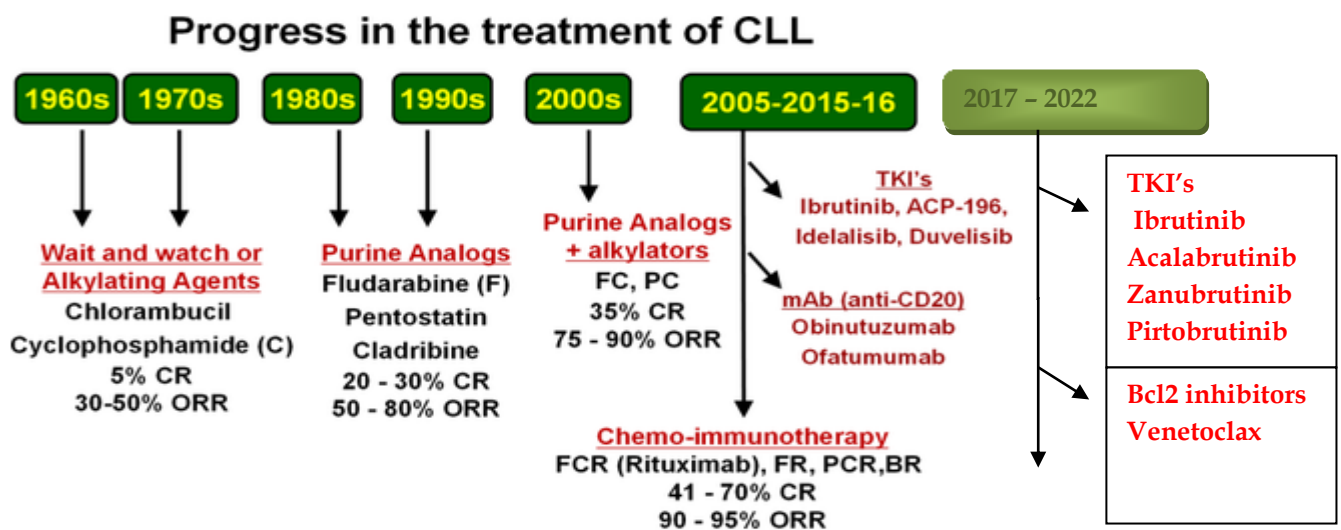


Figure 12 : L'évolution du traitement de la LLC [169]

1. Moyens thérapeutiques conventionnels :

1.1. Monochimiothérapie :

1.1.1. Le Chlorambucil :

C'est l'agent alkylant quia été le premier et le plus largement utilisé dans la LLC. Utilisé soit en continu 0.1mg/kg/j seul, soit en discontinu souvent associé aux corticoïdes. La durée du traitement varie de 12 à 24 mois. Il donne des réponses entre 27 à 100%, le taux de réponse est d'environ 70% dans les stades A et de 60% dans les stades B, mais les remissions complètes sont rares [170, 171,172].

1.1.2. Les corticoïdes :

Utilisés seuls, un effet tumoral de courte durée a été obtenu dans 40% des cas, ils ont été souvent associés au chlorambucil mais sans amélioration de la survie par rapport au chlorambucil seul.ils sont classiquement prescrit à fortes doses dans les complications immunologiques de la maladie [173].

1.1.3. Le cyclophosphamide :

Utilisé seul, avec une efficacité voisine de celle du chlorambucil, mais il est souvent utilisé en association avec la Fludarabine [174].

1.2. Les Polychimiothérapies :

La difficulté d'obtenir un allongement de la survie avec le chlorambucil a conduit à proposer des associations de plusieurs agents : COP (endoxan-oncovin-prednisone), CAP (endoxan-adriamycine-prednisone), CHOP (COP + Adriamycine). Ils donnent des résultats semblables au chlorambucil, sans bénéfice en termes de survie [175 ,176].

2. Traitements actuels :

2.1. Moyens thérapeutiques non ciblés :

2.2.1. Les analogues des purines :

La fludarabine est largement utilisée dans la LLC depuis les années 1990. Elle inhibe la DNA polymérase et la ribonucleotide réductase inhibant ainsi la synthèse de l'ADN. Le schéma classique est de 25 mg/m² /j, 05 jours consécutifs, une fois par mois pendant 06 mois. Les taux de réponse sont de l'ordre de 80% pour les patients naïfs de tout traitement. Le temps médian de rechute après l'arrêt du traitement est de 30 mois [177].

La tolérance est globalement meilleure que celle des schémas de polychimiothérapie. L'adjonction du cyclophosphamide semble améliorer le taux de rémission globale (94% versus 83% pour fludarabine seule) (**figure 13**), une médiane de survie sans progression de 48 mois versus 20 mois (p= 0.001) et un taux de rémission complète de 24% versus 07% pour fludarabine seule, selon l'étude d'Eichhorst publiée dans le Blood en 2006 [178].

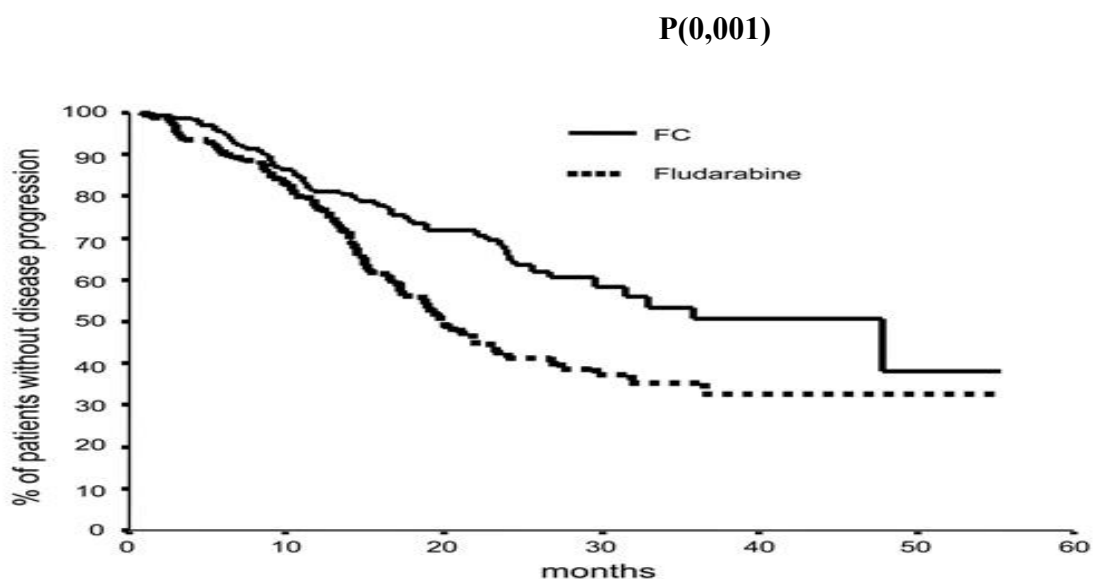


Figure 13 : Survie sans progression FC versus Fludarabine en monothérapie [178]

2.2.2. La Bendamustine :

C'est une molécule synthétisée en Allemagne durant les années soixante, c'est un agent appartenant à la famille des moutardes azotées (alkylant), dont la structure comprend un groupement Méchlorethamine, un cycle benzimidazole purine et une chaîne acide butyrique, lui conférant les propriétés cytotoxiques d'un agent alkylant (anti ADN) et des analogues des purines (anti métabolite en inhibant l'ADN polymérase) [179,180].

Une étude de phase III comparant la Bendamustine 100 mg/m²/j1 et j2 tous les 28 jours (162 patients) au chloraminophène 0.8 mg/kg/j1 et j15 (157 patients) pour 06 cycles, a montré une supériorité de la Bendamustine (**figure 14**). Le taux de réponse globale est de 68% pour Bendamustine versus 31% pour Chlorambucil ($p < 0.0001$), la médiane de survie sans progression est de 21,6 mois pour Bendamustine versus 8,3 mois pour chloraminophène ($p < 0.0001$) [181].

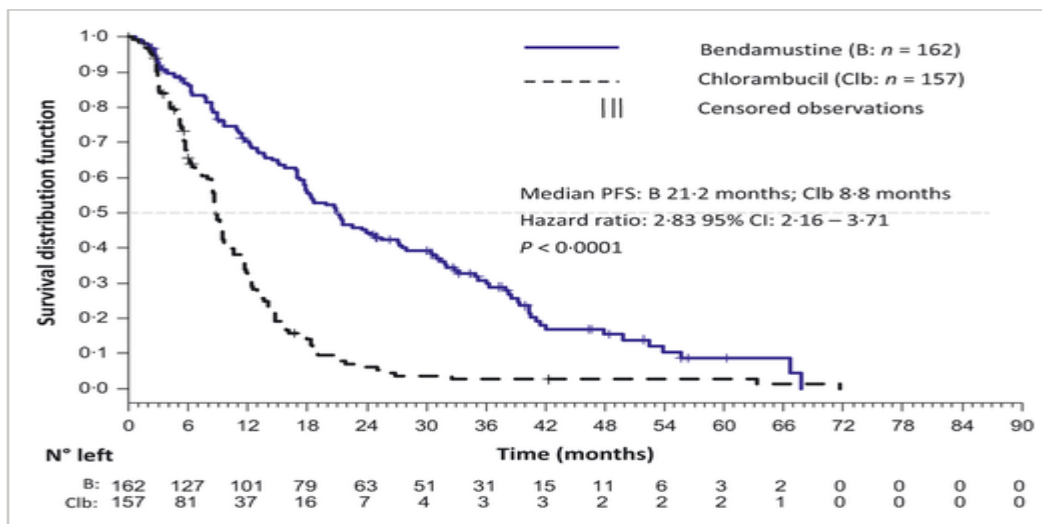


Figure 14 : Survie sans progression Bendamustine versus Chloraminophène [181].

2.2.3. Les anticorps monoclonaux :

2.2.3.1. Le Rituximab (anti CD20) :

La molécule CD20 est un marqueur spécifique des lymphocytes B normaux différenciés et des cellules pré B. Elle est faiblement exprimée par les cellules leucémiques de la LLC.

Le rituximab est un anticorps monoclonal de type 1 chimérique murin/humain obtenu par génie génétique. Il s'agit d'une immunoglobuline glycosylée associant d'une part les régions constantes d'une IgG1 humaine et d'autre part les régions variables des chaînes légères et lourdes d'origine murine.

La liaison du fragment Fab du rituximab à l'antigène CD20 déclenche une réponse qui se traduit par une déplétion rapide et durable des lymphocytes B normaux et malins via de multiples mécanismes qui incluent la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps

(ADCC), la cytotoxicité dépendante du complément (CDC), faisant intervenir la liaison du fragment C1q et l'induction directe de l'apoptose (**figure15**). Les cellules souches et les plasmocytes sont épargnées car elles sont dépourvues d'antigènes CD20 [182].

Il a été employé avec succès dans les lymphomes B. Son efficacité en monothérapie dans la LLC reste modeste, une réponse globale est observée dans 58% des cas avec 09% de RC, une PFS estimée à 02ans dans 49% des cas [183].

Les effets secondaires sont essentiellement de type allergique (fièvre, frissons, éruption cutanée (urticaire), hypotension, rigidité, œdème de Quincke).

Un syndrome de lyse tumorale qui se manifeste classiquement par des perturbations métaboliques (hyperphosphorémie, hyperuricémie), une augmentation des LDH et peut se compliquer d'une insuffisance rénale aiguë.

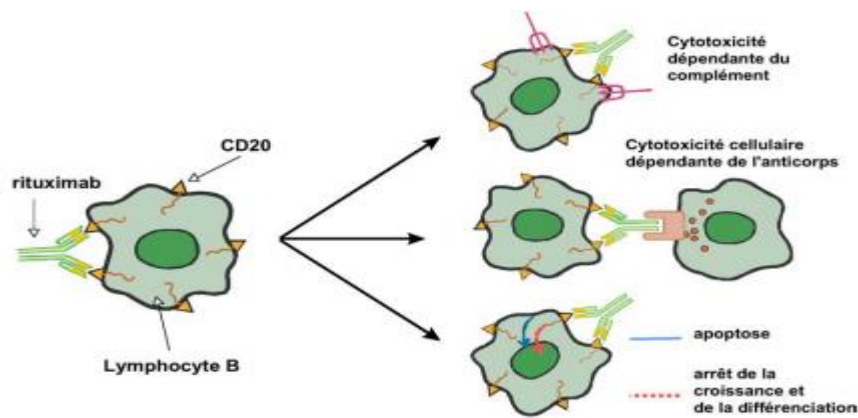
Le syndrome grave de relargage de cytokines est caractérisé par une dyspnée sévère, souvent accompagnée de bronchospasme et d'hypoxie, associés à de la fièvre, des frissons, des tremblements, de l'urticaire et des angio-œdèmes et peut être associé à une insuffisance respiratoire aiguë et entraîner le décès. Cette insuffisance respiratoire aiguë peut être accompagnée radiologiquement par un infiltrat pulmonaire interstitiel ou un œdème pulmonaire. Ce syndrome peut s'accompagner d'hyperuricémie, d'hyperkaliémie, d'hypocalcémie, d'hyperphosphatémie, d'insuffisance rénale aiguë et d'augmentation des lactates déshydrogénases [184]. Le syndrome apparaît fréquemment pendant la première ou la deuxième heure qui suit le début de la première perfusion.

Les patients ayant une masse tumorale importante ou un nombre élevé (≥ 25 G /L) de cellules malignes circulantes, doivent être très étroitement surveillés tout au long de la première perfusion, en envisageant de réduire la vitesse de cette perfusion ou de répartir la posologie sur deux jours pour le premier cycle et pour chaque cycle suivant si le nombre de lymphocytes est toujours > 25 G/L.

Une neutropénie sévère (grade 3/4) a été rapportée chez 4,2 % des patients, une anémie chez 1,1% des patients et une thrombopénie chez 1,7 % des patients.

Des complications cardiaques à type de trouble du rythme (fibrillation auriculaire et flutter, infarctus du myocarde, insuffisance ventriculaire gauche, ischémie cardiaque) ont été rapportées chez 3 % de patients [185].

De très rares cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) et des cas de réactivation d'hépatite B ont été rapportés chez les patients recevant du Rituximab.



Mécanismes d'action du rituximab

Figure 15 : Mécanismes d'action du Rituximab [185]

2.2.3.2. L'OFATUMUMAB :

C'est un nouvel anticorps monoclonal anti CD20 entièrement humanisé, utilisé en monothérapie chez les patients réfractaires à la fludarabine et à l'Alemtuzumab, le taux de réponse globale est de 58%, la PFS est de 04 à 06 mois [186].

2.2.3.3. Le GA101 (Obinutuzumab) :

C'est un anticorps monoclonal humain anti CD20 de type II. Il a été démontré que le GA101 est plus rapide et supérieur au rituximab pour induire la mort cellulaire directe dans les cellules B malignes. L'étude CLL11 (étude de phase III) a montré que GA101 associé au chlorambucil était supérieur au rituximab associé au chloraminophene, la médiane de survie sans progression était de 26,7 mois avec GA101-Clb contre 15,2 mois pour R-CLB, avec une meilleure survie globale [187].

2.3. Les polychimiothérapie :

2.3.1. Le protocole RFC :

L'association Fludarbine + Endoxan + Rituximab a déjà été rapportée en 2005, par l'équipe du MD Anderson. Une étude de phase II a évalué l'efficacité du protocole FCR chez 280 patients réfractaires ou en rechutes. Parmi ces patients 86 (30%) ont obtenu une RC, 41 (14%) une rémission partielle nodulaire (nPR) et 84 (30%) une rémission partielle (RP), pour un taux de réponse globale de 74%.

Une autre étude en première ligne faite sur 300 patients dont l'âge médian était de 57 ans, le taux de RC était de 70%, le taux de réponse globale était de 95%. La survie globale et sans progression après un suivi médian de 72 mois étaient de 77 et 51 %, respectivement. Donc cette association s'est avérée efficace dans la LLC en première ligne [188].

CLL8 était une étude prospective, randomisée, étude de phase 3 menée dans 190 centres répartis dans 11 pays. Le traitement de l'étude consistait en 6 cures (01cure / 28 jours) de Fludarabine intraveineux (25 mg / m² par jour) et de Cyclophosphamide (250 mg / m² par jour) pendant les 3 premiers jours de chaque cure, avec ou sans ajout du rituximab. Le rituximab a été administré à une dose de 375 mg / m² au jour 0 du premier cycle

et de 500 mg / m² au jour 1 des cycles 2 à 6. L'étude a inclus 817 patients répartis au hasard pour recevoir 6 cures de FC ou de FCR. Les patients avaient un âge médian de 61 ans, 31% avaient un stade C de Binet, 63% avaient un statut *IGHV* non muté et 8,2% avaient une del (17p). Sur une période d'observation médiane de 5,9 ans. Le protocole RFC a amélioré la survie sans progression de 20 mois (56,8 mois vs 32,9 mois) par rapport au protocole FC (p<0.001). La médiane de la survie globale était de 86 mois pour les patients traités par FC, alors que la médiane de SG n'était pas atteinte pour les patients traités par FCR (P < 0,001) (**figure 16**).

La thérapie RFC a entraîné une SSP et une SG significativement plus élevées dans la plupart des sous-groupes génétiques, y compris del (17p), del (11q), del (13q) et trisomie 12. Le sous-groupe del (17p) a montré la SSP médiane la plus courte, mais a toujours eu un bénéfice thérapeutique du RFC (RFC, 11,2 mois ; FC, 9,1 mois ; P = 0,03). La SG médiane pour les patients avec del (17p) traités par FCR était de 33,1 et 23 mois pour ceux traités par FC (P = 0,2). Ce protocole donne aussi des remissions prolongées chez les patients ayant un statut muté des IGVH. Une étude sur 300 patients a montré une survie sans progression de 79,8% à 12 ans de suivi chez les patients avec le statut muté, contre 8,7% pour les patients ayant un statut non muté [189].

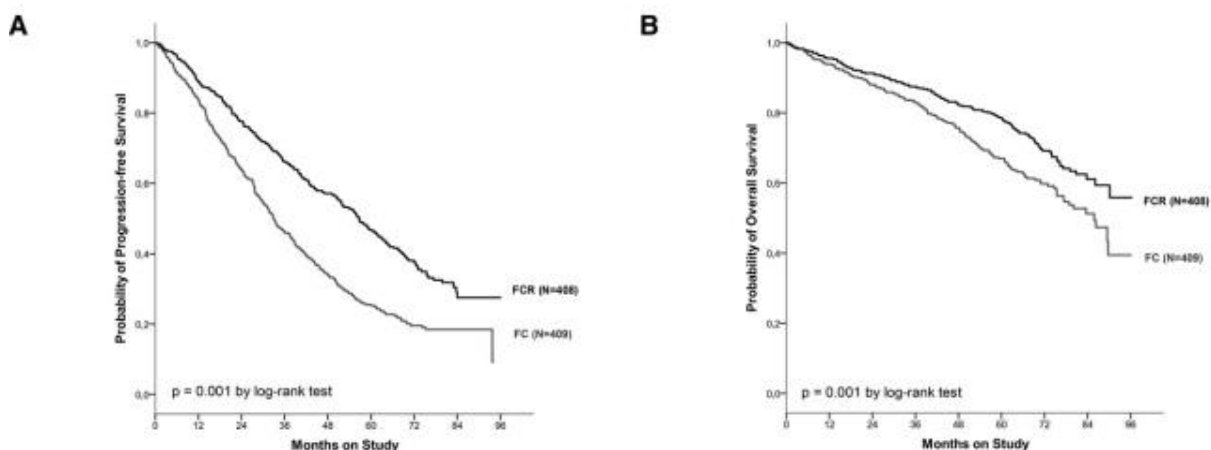


Figure 16 : Survie sans progression et survie globale FCR versus FC [189].

2.3.2. FCR lite :

Vu la toxicité du protocole FCR avec des neutropénies sévères dans 50% des cas, une réduction des doses de Fludaraine a été proposée, surtout chez les sujets plus âgés. [190,191].

2.3.3. Rituximab associé à la Bendamustine (BR) :

L'étude CLL10 effectuée par le groupe Allemand (GCLLS GROUP), a comparé 282 patients ayant reçu 06 cures RFC versus 279 patients avec 06 cures R-Bendamustine, le taux de rémission complète est meilleur dans le groupe RFC (39,7% vs 30,8%), le taux de réponse globale est identique dans les 2 groupes (95,4% pour FCR vs 95,7% pour RB) (**figure 17**).

La survie sans progression était de 57,6 mois vs 42,3 mois chez les sujets jeunes de moins de 65 ans avec un $p < 0.0001$, alors que la différence n'était pas statistiquement significative chez les personnes âgées 57,9 mois vs 48,5 mois ($p = 0,134$). La toxicité était plus importante dans le groupe RFC [192].

Le RFC reste le gold standard en première ligne chez les sujets fit de moins de 65 ans, RB est mieux indiqué chez le sujet de plus de 65 ans ou les patients avec comorbidités, car ce traitement est moins toxique que le FCR.

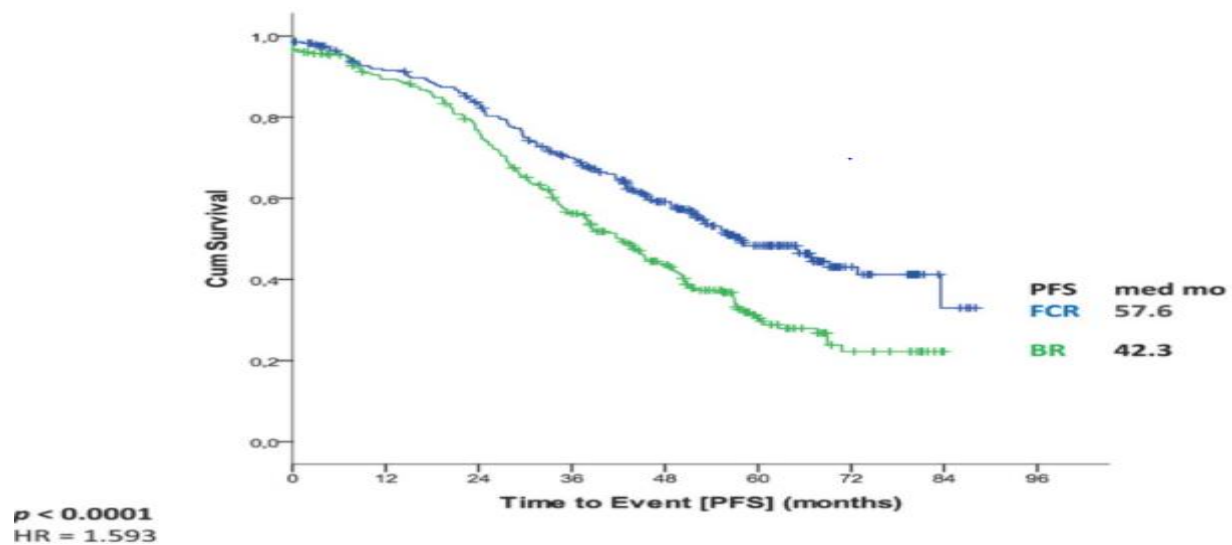


Figure 17 : Survie sans progression FCR versus RB [192].

L'étude Mable a démontré la supériorité du protocole BR par rapport au protocole rituximab associé au chlorambucil (R-Chl) dans une étude de phase III en première ligne pour les patients non éligibles à la fludarabine (âge, comorbidités, insuffisance rénale) (**figure 18**).

La Bendamustine à la dose de 90 mg/m^2 j2 et j3 en première ligne associée au Rituximab 375 mg/m^2 j1 du premier cycle puis 500 mg/m^2 j1 des autres cycles, à raison d'un cycle tous les 28 jours (06 cycles au total). Le Chlorambucil à la dose de 10 mg/m^2 de j1 à j7 et Rituximab 375 mg/m^2 j1 du premier cycle puis 500 mg/m^2 les autres cycles, un cycle tous les 28 jours (total de 06 cycles).

Au total 241 patients sont inclus : 121 patients pour BR et 120 patients pour R Chlorambucil, l'âge médian des patients est de 72 ans.

La durée moyenne de suivi était de 24 mois. A la fin des 06 cycles, 24 % ont obtenu une rémission complète pour le groupe BR versus 09% pour R-Chl ($p = 0.002$). [193].

La médiane de la survie sans progression était nettement supérieure dans le groupe BR : 39,6 mois versus 29,9 mois pour R-Chl ($p = 0.003$).

Les effets secondaires de grade 3 ou 4 étaient plus importants pour le groupe BR (74,6%) par rapport au groupe R-Chl (63,5%) : les infections sévères : 19% versus 10% pour R-Chl. Les

infections pulmonaires graves étaient la complication la plus fréquente 7% pour RB versus 2% pour R-Chl. La neutropénie sévère était de 42,9% pour BR et 36,5% pour R-Chl. [193].

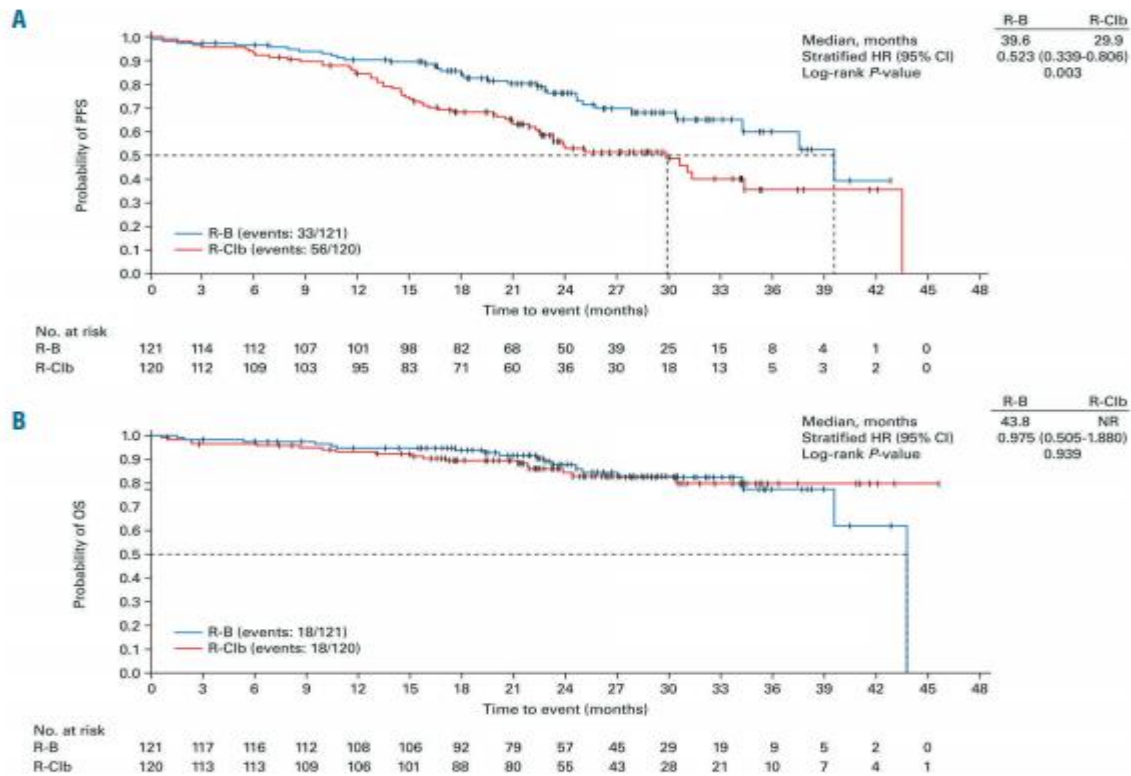


Figure 18 : Survie sans progression et survie globale RB versus R-Chl [193].

2.3.3.1. Présentation des médicaments et mode d'administration :

Présentation :

✓ **Rituximab (Mabthera)** : anticorps humanisé anti CD20

03 dosages sont disponibles :

100mg / 10 ml.

500mg / 50 ml

A conserver au frigo

Une fois reconstituée, la solution se conserve 24 h entre 2 et 8°C et 12 h à température ambiante.

✓ **Bendamustine** :

02 dosages sont disponibles

Flacon de 25 mg et 100mg à raison de 2,5mg/ml.

Une fois reconstituée en mélangeant la poudre et de l'eau pour préparation injectable, la dose totale obtenue est immédiatement diluée dans la solution de NaCl à 0,9% pour produire une solution finale de 500 ml

La solution est administrée en intraveineux pendant 30 à 60 minutes

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C

Une fois la solution est reconstituée, elle se conserve 24 h entre 2 et 8°C.

2.3.3.2. Administration et prémédication :

– Une réhydratation est assurée pour chaque patient avant de procéder à la perfusion de la chimiothérapie à raison de 03l/24h en alternant SGI et SSI pour la première cure puis 1 litre d'eau minérale gazeuse par jour pendant 03 jours pour les cures suivantes.

– Un anti émétique : zophren iv est donné avant l'administration de la chimiothérapie.

– Un hypo-uricémiant afin de prévenir un syndrome de lyse tumoral : allopurinol cp 100mg et 300mg : 300 mg/j.au cours de la première cure.

– Tout traitement anti hypertenseur est arrêté 12 heures avant la perfusion du Rituximab.

Prémédication avant l'administration du Mabthera :

Une prémédication 01 heure avant l'administration du Rituximab est recommandée en raison d'effets secondaires parfois graves dès le début de l'administration du produit.

Un anti histaminique polaramine en comprimé ou phenergan injectable (une ampoule en IM), 1g de perfalgan ou paracétamol comprimé, hydrocortisone 100 mg en ivd ou solumedrol 40 mg à diluer dans 50cc de SSI à faire passer en 15 minutes, 30 minutes avant la perfusion de Rituximab. Le Rituximab est dilué dans une poche de NAACL à 0,9% de 500 ml afin d'obtenir une concentration de 1 à 4 mg/ml puis il est injecté en 02 phases : une dose test de 50 mg sur 01 h de temps puis le reste de la dose est injecté en augmentant progressivement le débit sur une durée de 04 heures pour éviter d'éventuelles réactions d'hypersensibilité liées au traitement et le syndrome de relargage des cytokines en cas d'hyperleucocytose importante.

La vitesse de la première perfusion est de 50 mg/h pendant 30 minutes puis augmentation de 50 mg/h toutes les 30 minutes jusqu'à une vitesse de 400mg/h. La Bendamustine est administrée après la fin de la perfusion de Rituximab.

2.3.3.3. Toxicités de la bendamustine :

✓ Toxicité hématologique :

Dans l'étude Mable une toxicité hématologique a été retrouvée chez 75% des patients dont 56% de grades 3 et 4. Une neutropénie de grades 3 et 4 a été constatée chez 43% des patients, une thrombopénie sévère (G3 et G4) et une anémie (G3 et G4) dans 10% des cas [193].

Une toxicité hématologique de grades 3 et 4 a concerné 67% des patients dans l'étude CLL10 dont 59% de neutropénies (24%de grade 3 et 35% de grade 4. Une thrombopénie de grades 3 et 4 a été constatée dans 14% de cas (10% G3 et 04% de G4). L'anémie a concerné 12% des patients dont 09% de G3 et 02% de G4 [194].

✓ Toxicités non hématologiques :

Des réactions cutanées sévères telles que rash, toxidermie, exanthème bulleux, des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et de nécrolyse épidermique toxique (NET), parfois fatals, ont été rapportés lors de l'utilisation du chlorhydrate de bendamustine. D'autres complications ont été décrites lors de l'administration de bendamustine : une toxicité

hépatique, troubles du rythme cardiaque, épanchement péricardique, insuffisance respiratoire voir fibrose pulmonaire.

2.3.3.4. Modalités de réajustement des doses de Bendamustine :

✓ Réajustement des doses en cas de toxicités hématologiques :

Aucune modification de dose pour le premier cycle. L'administration de bendamustine doit être retardée d'une semaine en cas de cytopénies grade 3.

Dès que les numérations se sont améliorées (numération absolue des neutrophiles supérieure ou égale à 1 G/ L et plaquettes supérieures ou égales à 75 G/ L) la bendamustine peut être reprise avec les modifications posologiques suivantes :

En cas de toxicité hématologique de grade 4 la dose de Bendamustine sera réduite de 25% la prochaine cure, si toujours persistance de la cytopénie grade 4, la dose de Bendamustine sera réduite de 50%. Si toujours persistance de la cytopénie grade 4 le traitement sera arrêté définitivement. [180,181, 195].

✓ Réajustement de doses en cas de toxicités non hématologiques :

L'administration de bendamustine doit être retardée d'une semaine en cas de toxicité non hématologique de grade 2 ou plus le jour du traitement. Une fois que la toxicité non hématologique est revenue au grade inférieur ou égal à 1, la bendamustine peut être réinitiée à la dose de 50 mg /m² ou 50% de la dose initiale.

Une réaugmentation de la dose dans les cycles suivants peut être envisagée. Si toxicité de grade 04 le traitement doit être arrêté définitivement. [180, 181,195].

- Bilan Hépatique :

Modification de la bilirubine sérique (micromol / L) :

<20 Aucun ajustement

20-50 Réduire la dose de 30%

> 50 arrêt du traitement jusqu'à récupération

- Bilan Rénal :

Sur la base des données pharmacocinétiques, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients avec une clairance de la créatinine > 10 ml / min.

2.3.4. Bendamustine suivi de l'ibrutinib et ofatumumab : étude CCL2-BIO :

Étude de phase 2 du groupe allemand d'étude sur la LLC

Elle évalue un traitement séquentiel composé de deux cycles de réduction de la masse tumorale avec la bendamustine, suivis de six cycles d'induction et jusqu'à 24 mois de traitement d'entretien avec de l'ofatumumab et de l'ibrutinib en première ligne ou chez des patients en rechute ou réfractaires (total de 66 patients).

La réduction de la dose de la bendamustine 70 mg/m² les jours 1 et 2 répétés après 28 jours était recommandée pour les patients présentant un nombre absolu de lymphocytes \geq 25 G/L et/ou des ganglions lymphatiques d'un diamètre \geq 5 cm.

300 mg d'ofatumumab ont été administrés le jour 1 du premier cycle et 1 000 mg les jours 8 et 15 du premier cycle et toutes les 4 semaines au cours des cycles 2 à 6. La prise orale quotidienne de 420 mg d'ibrutinib a commencé le jour 1 du premier cycle. Une RC a été obtenue après 06 mois de traitement chez quatre patients (6 %), une CR/CRi clinique sans tomодensitométrie de confirmation et/ou biopsie de la moelle osseuse chez 28 patients (43%) et une RP chez 33 patients (51%) [196].

2.3.5. Bendamustine et rituximab associés à l'ibrutinib : Etude Helios :

Les résultats de suivi de l'essai HELIOS de phase 3, randomisé et contrôlé par placebo, portant sur l'ibrutinib + bendamustine et le rituximab (BR) pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC)/lymphome lymphocytaire préalablement traité sans délétion 17p.

Au total, 578 patients ont été randomisés pour recevoir soit de l'ibrutinib (420 mg par jour) soit un placebo, en association avec 6 cycles de BR, suivis d'ibrutinib ou d'un placebo seul. Le suivi médian était de 34,8 mois, la survie sans progression (SSP) médiane n'a pas été atteinte pour l'ibrutinib + BR, contre 14,3 mois pour le placebo + BR ($P < 0,0001$). Les taux de SSP à 36 mois étaient respectivement de 68 % contre 13,9 %. La survie globale médiane n'a été atteinte dans aucun des deux bras ($P = 0,019$). Les taux de maladie résiduelle minimale (MRD) négative étaient de 26,3 % pour ibrutinib + BR et de 6,2 % pour le placebo + BR ($P < 0,0001$). Ces données à long terme soutiennent une amélioration des résultats de survie et du taux réponse avec ibrutinib + BR par rapport au BR dans la LLC/lymphome lymphocytaire en rechute [197].

2.4. Les inhibiteurs de la voie de signalisation du récepteur des cellules B (BCR) :

2.4.1. Ibrutinib et Idelalisib :

L'Ibrutinib est un inhibiteur de la BTK, il forme une liaison covalente irréversible avec un résidu Cys-481 et bloque son activité enzymatique. Il est administré par voie orale 420mg par jour en une seule prise.

Plusieurs études ont démontré l'efficacité de l'ibrutinib seul ou en association à d'autres molécules dans la LLC soit en première ligne ou après échec des autres traitements [198].

Une étude de phase III (étude RESONATE-2) sur 269 patients comparant Ibrutinib au Chlorambucil. Avec un suivi médian de 60 mois, la réponse globale était de 92% pour ibrutinib versus 37% pour chloraminophene, un taux de survie à 60 mois de 83% pour Ibrutinib versus 68% pour chloraminophene, le taux de survie sans progression à 60 mois était de 70% pour Ibrutinib versus 12% pour Chlorambucil (**figure 19**) [199].

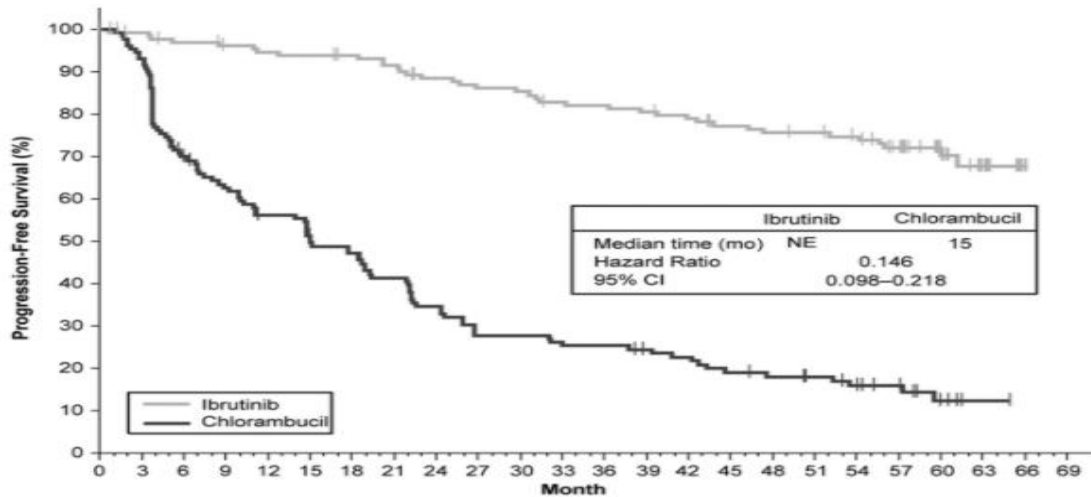


Figure 19 : Survie sans progression Ibrutinib versus Chlorambucil [199].

Une étude randomisée, de phase III (étude RESONATE) (**figure 20**) étudiant Ibrutinib versus Ofatumumab a été conduite chez des patients en rechute ou réfractaires. Sur 391 patients inclus, le taux de réponse globale était de 91% pour l'Ibrutinib versus 4% pour Ofatumumab après un suivi médian de 44 mois, la survie sans progression était de 59% pour Ibrutinib versus 3% pour Ofatumumab [200].

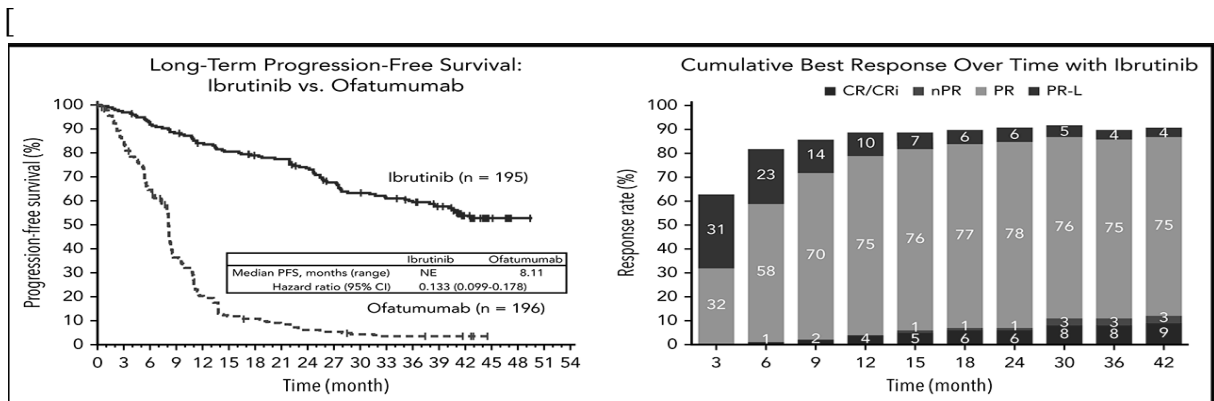


Figure 20 : Survie sans progression Ibrutinib versus Ofatumumab [200].

L'utilisation de l'Idelalisib en association avec le Rituximab a démontré son efficacité dans la LLC en rechute ou réfractaire, notamment en cas de del17p réfractaire à tout traitement, mais avec une toxicité importante surtout une neutropénie grave et des infections opportunistes [201].

2.4.2. Acalabrutinib :

L'acalabrutinib (ACP - 196), un inhibiteur de la BTK potentiellement plus sélectif et irréversible, a montré des résultats prometteurs avec des taux de réponse élevés chez des patients atteints de LLC réfractaire. Dans l'étude ASCEND, les patients ont reçu l'acalabrutinib en monothérapie ou idelalisib plus rituximab [IR] ou bendamustine plus rituximab [BR]. Après un suivi médian de 16,1 mois, la SSP médiane était significativement

plus longue avec l'acalabrutinib en monothérapie (SSP non atteinte) par rapport à IR ou BR (16,5mois, $P < 0.0001$). La SSP estimée à 12 mois était de 88% pour l'acalabrutinib et de 68% pour IR ou BR [202].

2.4.3. Le Zanubrutinib (zanu) :

Est un BTKi de deuxième génération avec une sélectivité de cible et une occupation améliorée du site de liaison de la kinase. L'étude SEQUOIA a montré que le zanu prolongeait significativement la survie sans progression (SSP) par rapport au bendamustine-rituximab (BR) chez les patients atteints de LLC naïfs de traitement.

Plus récemment, les données de l'essai de phase III ALPINE, qui comparait directement le zanu à l'ibrutinib, ont démontré que les avantages du zanu incluent un profil d'innocuité amélioré ainsi qu'une efficacité clinique améliorée. Sur la base des résultats des essais pivots SEQUOIA et ALPINE, la Food and Drug Administration (FDA) et l'Agence européenne des médicaments (EMA) ont autorisé le zanu pour le traitement des patients atteints de LLC ou de lymphome lymphocytaire en janvier 2023.

L'essai ALPINE était une étude randomisée de phase III comparant le BTKi zanu de deuxième génération au BTKi ibrutinib de première génération. Cette étude a été conçue sur l'hypothèse que l'occupation complète/continue du site de liaison de la BTK par zanu pourrait améliorer les résultats d'efficacité et minimiser les toxicités hors cible liées à l'inhibition en raison de sa spécificité accrue pour la BTK. Dans les deux bras, le traitement de l'étude a été administré à 652 patients atteints de LLC R/R jusqu'à progression de la maladie ou intolérance. Dans l'étude ALPINE, les patients inscrits ont reçu une médiane d'une ligne de traitement antérieure et environ 23 % des patients présentaient une délétion 17p ou une mutation *TP53*. Le critère d'évaluation principal la RG (RC et RP). Les résultats intermédiaires d'ALPINE ont montré que le taux de RG était significativement plus élevé par rapport à l'ibrutinib (78,3 % contre 62,5 %).

Dans l'analyse de la SSP, le zanu a significativement prolongé la SSP par rapport à l'ibrutinib.

En termes de toxicité et de durée du traitement, moins de patients sous zanu ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables (EI). Les patients traités par Zanu ont présenté moins d'EI graves et d'EI cardiaques graves entraînant l'arrêt du traitement que les patients traités par ibrutinib [203].

2.5. Les molécules pro apoptotiques :

Venetoclax :

Une étude a montré l'efficacité du Venetoclax en monothérapie ou en association avec Rituximab ou Obinutuzumab (**figure 21**). Cette étude a été réalisée sur 321 patients LLC réfractaires ou en rechute, les résultats ont montré un taux de réponse globale, une survie sans progression et une survie globale similaire dans les 02 groupes (taux de réponse globale 81% dont 34% RC pour Venetoclax mono et 84% dont 32% de RC pour venetoclax combiné. Il n'y a pas eu de différence pour la survie globale et la survie sans progression dans les 02

groupes pour une médiane de survie de 13,4 mois (74% pour la survie sans progression et 82% pour la survie globale) [204].

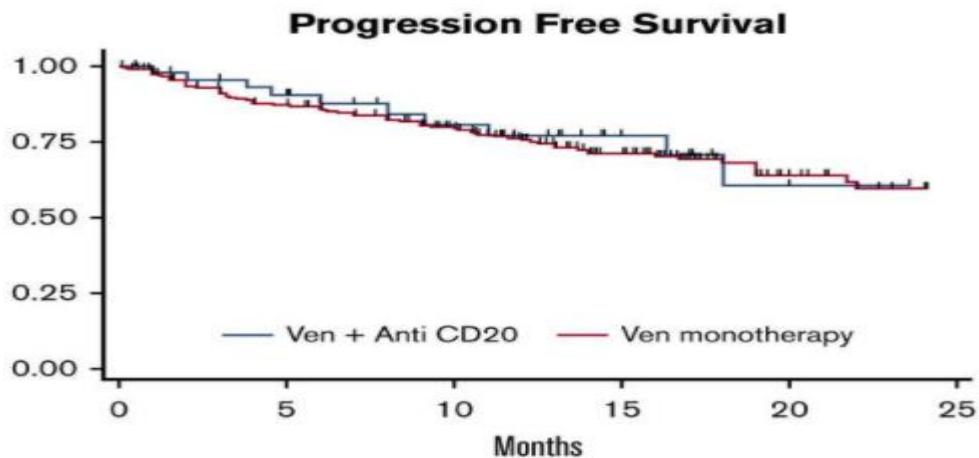


Figure 21 : Survie sans progression vénétoclax mono ou vénétoclax +anti CD20 [204].

2.6. Thérapie par des lymphocytes T génétiquement modifiées :

Le principe général de cette stratégie thérapeutique est de modifier les Lymphocytes T du patient afin qu'il exprime des récepteurs antigéniques chimériques (CAR) reconnaissant des antigènes spécifiques des cellules tumorales : Il s'agit de lymphocytes T exprimant à leur surface une chimère entre un BCR et un TCR, appelée CAR. Les lymphocytes T sont tout d'abord prélevés au patient, activés in vitro et transfectés avec le génome codant pour un CAR dirigé contre un antigène tumoral cible. Les CAR-T cells subissent une phase de prolifération in vitro avant d'être réinjectés au patient.

Des études sont en cours d'évaluation dans la LLC, des études de phase I /II ont montré des résultats encourageants, notamment en utilisant des CAR Spécifiques à CD19 [205,206].

Cette technique constitue une alternative prometteuse à l'allogreffe. Elle ne présente pas de risque de GVH avec un faible risque de complication à long terme, mais elle présente une toxicité aiguë notable du fait du syndrome de relargage de cytokine et de la neurotoxicité.

2.7. Intensification thérapeutique et Allogreffe de cellule souches hématopoïétiques :

La greffe allogénique de cellules souches entraîne une mortalité importante jusqu'à 40% des cas, mais les taux de rechutes sont faibles avec possibilité d'obtenir une guérison de la maladie notamment par effet du greffon contre la leucémie, d'où l'intérêt de la mini allogreffe avec un conditionnement non myéloablatif, vu l'âge avancé des patients.

Le statut pré allogreffe reste important pour déterminer la réussite de la greffe, car la maladie doit être contrôlée. Les malades avec des masses résiduelles de plus de 05 cm ne doivent pas être greffés.

L'indication de l'allogreffe de CSH reste recommandée chez les sujets jeunes non éligibles ou réfractaires à la Fludarabine ou en rechute précoce, après échec aux inhibiteurs des tyrosines kinases et inhibiteurs de Bcl2.

En effet l'avènement de nouvelles thérapies ciblées notamment l'anti Bcl2 et les inhibiteurs de tyrosines kinases ont modifié le pronostic de la LLC et permettent de meilleurs résultats même en présence de del 17p, ce qui a permis de réduire les indications de l'allogreffe dans la LLC [207, 208, 209].

2.8. Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques :

La réinjection des cellules souches hématopoïétiques autologues après intensification thérapeutique est mieux adaptée chez ces patients plus âgés, avec un taux de mortalité < 10%, des remissions de qualité sont obtenues, cependant la survie globale reste identique avec celle obtenue par le protocole RFC [210,211].

3. indications Thérapeutiques :

3.1. La recherche de comorbidités préthérapeutiques (tableau VIII et IX) :

Les comorbidités sont définies comme des pathologies présentes chez un patient mais non liées à la maladie. L'analyse du nombre et de la gravité des comorbidités est importante. Les maladies cardiovasculaires, le diabète, l'insuffisance rénale et la présence de troubles cognitifs sont les comorbidités les plus observées et considérées.

Les deux outils les plus utilisés pour évaluer de façon globale les comorbidités sont le Cumulative Illness rating Scale -Geriatric (CIRS-G) (voir annexe 3 et 3 bis) et l'indice de comorbidités de Charlson [212,213].

Tableau VIII : Indice de comorbidités du Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric (G - CIRS).

Catégorie	Score
Cœur	
Vaisseaux, HTA	
Organes hématopoïétiques	
Appareil respiratoire	
Ophthalmologie, ORL	
Appareil digestif supérieur	
Appareil digestif inférieur	
Foie, pancréas, voies biliaires	
Rein	
Appareil génito-urinaire	
Téguments, muscles, squelette	
Système nerveux	
Glandes endocrines, métabolisme, sein	
Troubles psychiatriques (dépression, démence)	
Cotation du score par catégorie	
Pas de problème	0
Problème modéré ou insignifiant	1
Morbidité contrôlée par un traitement	2
Morbidité constante, non contrôlée	3
Morbidité très sévère, met en jeu le pronostic vital	4

Tableau IX :Indice de comorbidités de Charlson.

Comorbidité	Point	
Infarctus du myocarde	1	Antécédent documenté d'IDM
OAP cardiogénique	1	OAP symptomatique répondant au traitement spécifique
Artériopathie	1	Claudication intermittente, pontage artériel, gangrène, ischémie aiguë, anévrisme > 6 cm
AVC ou AIT	1	Antécédents AVC ou AIT sans séquelles ou séquelles mineures
Démence	1	Déficit cognitif chronique
Maladie pulmonaire chronique	1	Dyspnée symptomatique due à une insuffisance respiratoire chronique, asthme inclus
Connectivite	1	Lupus, polymyosite, polyarthrite rhumatoïde
Ulcère gastroduodénal	1	Antécédents de traitement pour ulcère gastroduodénal
Hépatopathie peu sévère	1	Cirrhose sans hypertension portale, hépatite chronique
Diabète sans complication	1	Diabète traité
Diabète compliqué	2	Diabète compliqué d'une rétinopathie, neuropathie ou néphropathie
Hémiplégie	2	Hémiplégie ou paraplégie
Néphropathie modérée ou sévère	2	Clairance créatinine < 30 mL/min
2 ^e cancer non métastatique	2	Traitement initial dans les dernières années (cancers cutanés non mélaniques exclus)
Leucémie	2	LMC, LLC, LAM, LAL, Vaquez
Lymphome, myélome multiple	2	LNH, Hodgkin, Waldenström, myélome multiple
Hépatopathie modérée à sévère	3	Cirrhose avec hypertension portale, rupture de varices esophagiennes
2 ^e cancer métastatique	6	
Sida	6	
Âge	Score	
50-59 ans	1	
60-69 ans	2	
70-79 ans	3	
80-89 ans	4	
90 ans et plus	5	

3.2. Traitement de première ligne :

Tous les patients présentant une LLC ne seront pas nécessairement traités ; 1/3 des patients ne seront pas traités. Traiter un patient à un stade précoce peut favoriser l'émergence et la progression de sous clones résistants avec apparition d'anomalies moléculaires telles que les mutations de TP53.

Les critères actuels d'initiation du traitement dépendent de plusieurs facteurs tels que l'état général, l'âge, le stade évolutif, la présence ou non de facteurs de mauvais pronostic.

L'IWCLL de 2008 a défini les critères d'initiation d'un traitement pour les stades A et B actifs, les stades C sont généralement traités d'emblée.

3.2.1. Traitement des stades A :

Pour les stades A, il existe un consensus de ne pas traiter, car l'évolution est souvent lente et la médiane de survie est identique à celle de la population normale de même âge.

Tous les patients présentant des critères de maladie active sont candidats à un traitement selon les critères NCI /IWCLL2008 [214] :

- Insuffisance médullaire progressive (Hb < 100 g/L et /ou plaquettes < 100 G/L).
- Splénomégalie massive (\geq 6 cm sous l'auvent costal) ou splénomégalie progressive ou symptomatique.
- Adénopathies volumineuses (\geq 10 cm) ou lymphadénopathies progressives ou symptomatiques.
- Anémie auto-immune et / ou thrombocytopenie qui ne répondent pas aux corticostéroïdes.

- Atteinte extranodale symptomatique ou fonctionnelle (peau, rein, poumon, colonne vertébrale).
- Progression rapide de la lymphocytose avec une augmentation $\geq 50\%$ en 2 mois ou un temps de doublement < 6 mois.
- Signes généraux liés à la maladie tels que définis par l'un des éléments suivants :
 - ✓ Perte de poids $\geq 10\%$ au cours des 6 mois précédents.
 - ✓ Fatigue importante (échelle de performance ECOG 2 ou plus).
 - ✓ Fièvre supérieure ou égale à 38°C durant 2 semaines sans infection documentée.
 - ✓ Sueurs nocturnes pendant plus d'un mois sans infection documentée.

Afin de déterminer l'utilité d'un traitement dans les stades A, le Groupe coopératif français d'étude sur la leucémie lymphoïde chronique [171] a réalisé deux essais thérapeutiques comparant une attitude d'abstention thérapeutique à un traitement par Chlorambucil seul en continu (protocole LLC-80) et à une association Chlorambucil et de prédnisone en discontinue (LLC-85). 1535 patients étaient inclus. La survie globale est la même que celle obtenue en abstention thérapeutique, en plus le chlorambucil en continu pourrait favoriser l'apparition de cancers épithéliaux [215].

3.2.2. Indications thérapeutiques des stades B et C (tableau X) :

Pour les stades B, un traitement est en général initié, mais le consensus est de ne traiter que les patients ayant une maladie active ou les stades B tumoraux selon les critères du NCI/IWCLL GROUP [216].

Les stades C sont d'emblée proposés à un traitement. Le choix du protocole repose sur la balance bénéfique/risque : bénéfique en survie sans progression et ou en survie globale, qualité de vie, toxicité et contraintes du traitement.

Pour les sujets jeunes de moins de 65 ans l'objectif est d'obtenir une réponse maximale, voir phénotypique et moléculaire.

Le traitement de première ligne en absence de del17p est l'association FCR (06 cycles), en l'absence de comorbidités significative et d'insuffisance rénale [216].

Pour les patients plus âgés considérés comme inéligibles à la fludarabine : ceux avec une insuffisance rénale, ou avec des comorbidités impactant l'aptitude à tolérer une infection sévère, l'association Bendamustine + Rituximab est à privilégier [216].

Pour les patients avec del 17p, les traitements de choix actuels sont les inhibiteurs des tyrosines kinases (BTK et PI3K) [217].

Malgré l'efficacité de l'ibrutinib des résistances peuvent être observées d'emblée (7 à 14%) des patients. La résistance apparaît également chez 35% des patients en situation de rechute à 05 ans. Ces résistances sont dues à des mutations des cibles des inhibiteurs des tyrosines kinases (BTK et PI3K) (figure 22) [218].

Les mécanismes de résistances sont semblables pour le Venetoclax : mutation ponctuelle de BCL2 (GLY101 val), Asp103, Val 156 Asp et le rôle de l'hyperexpression de MCL1 [218].

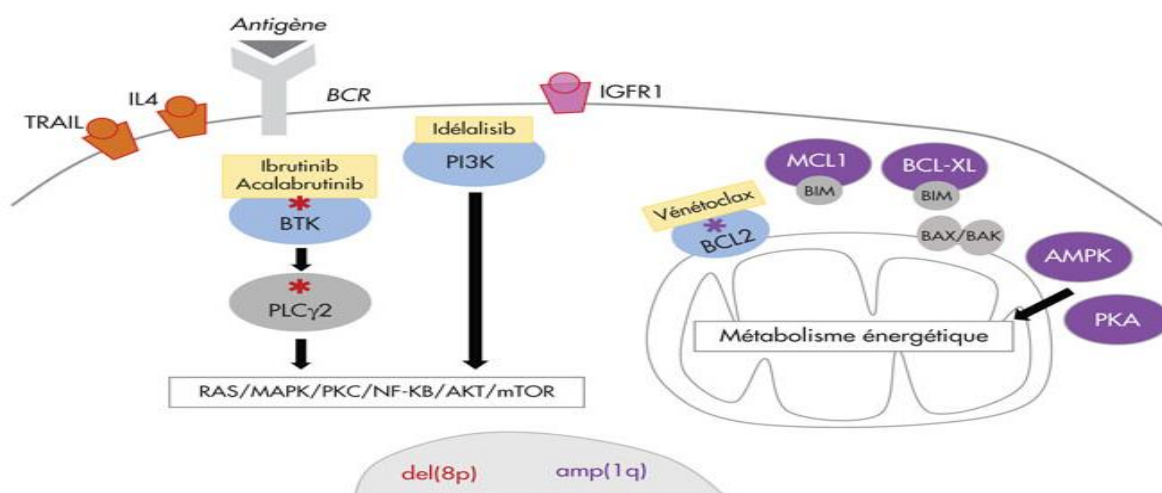


Figure 22 : Mécanismes de résistance aux thérapies ciblées dans la LLC [218].

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques peut être proposée pour les sujets éligibles avec del 17p résistants aux thérapies ciblées et les autres patients réfractaires au traitement par analogue des purines et aux thérapies innovantes.

Tableau X : Recommandations 2019 de l'ESMO pour le traitement en première ligne de la LLC [219].

CLL first line treatment (updated June 2019)

Stage	del(17p) or p53mut	Fitness	IGVH	Therapy
Binet A-B, Rai 0-II, inactive disease	Irrelevant	Irrelevant	Irrelevant	None
Active disease or Binet C or Rai III-IV	Yes	Irrelevant	Irrelevant	Ibrutinib or Venetoclax + Obinutuzumab or Idelalisib + Rituximab (if contraindications for ibrutinib)*
	No	Go go	M	FCR (BR above 65 years) or ibrutinib*
			U	ibrutinib or FCR (BR above 65 years)*
	No	Slow go	M	Venetoclax + Obinutuzumab or Chlorambucil + Obinutuzumab or Ibrutinib*
U			Venetoclax + Obinutuzumab or Ibrutinib or Chlorambucil + Obinutuzumab*	

3.3. Traitement des rechutes (tableau XI) :

Malgré un traitement de première ligne bien conduit, la rechute de la maladie est inéluctable. Dans les rechutes tardives supérieure à 03 ans, il est licite de reprendre le même traitement sauf s'il comportait de la Fludarabine. Dans les rechutes précoces ou LLC réfractaires les thérapies ciblées sont indiquées (Ibrutinib, Idelalisib, Ventoclax).

L'allogreffe de cellules souches pour les patients éligibles peut être envisagée après échec de ces différentes thérapeutiques en particulier le venetoclax.

Tableau XI : Recommandations 2019 de l'ESMO pour le traitement de la LLC en rechute ou réfractaire [219]

Response to 1L Therapy	Fitness	Therapy
Refractory or progress within 3 years	Go go	Change to one of the following options: Ibrutinib, Idelalisib+R, Venetoclax+Rituximab, FCR or BR, Lenalidomide (+R), Alemtuzumab+Dexamethasone, Fludarabine+Alemtuzumab. Discuss consolidation with allogeneic SCT.
	Slow go	Change to one of the following options: Ibrutinib, Idelalisib + R, Venetoclax +Rituximab, Alemtuzumab+Dexamethasone, FCR-lite, BR, Lenalidomide (+R), High-dose rituximab.
Progress after 3 years	All	Repetition of 1L therapy is possible.

3. 4.Traitement des complications :

3.4.1. Traitement de l'AHAI : Le traitement de première ligne repose sur la corticothérapie. En cas de nécessité de traiter la LLC, une immunochimiothérapie doit être associée.

3.4.2. Le syndrome de Richter :

Le traitement est celui d'un lymphome de haut grade. Le RCHOP est le protocole le plus utilisé avec une médiane de survie de 15 à 21 mois, une greffe de moelle osseuse allogénique peut être proposée en cas de réponse chez le patient éligible [220].

3.4.3. Traitement des infections :

L'infection représente une complication fréquente au cours de la LLC, elle est la première cause de mortalité de la maladie.

Les pneumonies à pneumocoque sont les plus graves, mais les infections peuvent être aussi d'origine virale (herpes, zona). Le traitement repose sur une antibiothérapie à large spectre adaptée en fonction de l'antibiogramme. La vaccination anti pneumococcique et anti grippal est conseillée [221].

L'hypogammaglobulinémie < 4 g/l nécessite un traitement par les immunoglobulines en cas de complications bactériennes sévères et récidivantes.

Le traitement par analogues des purines et ou Alemtuzumab, nécessite une prévention des infections zosteriennes et pneumocystis par aciclovir et bactrim.

4. Les critères de réponse :

L'évaluation de la réponse doit être réalisée au moins deux mois après la fin du traitement. En pratique cette évaluation nécessite un examen physique précis des différentes aires ganglionnaires, des examens radiologiques et échographiques et une analyse du sang

périphérique, ainsi qu'une biopsie de la moelle osseuse (cette dernière visant uniquement à confirmer la rémission complète).

Les recommandations de l'IWCLL 2008 (**tableau XII**) comportaient un certain nombre de modifications par rapport aux directives du NCI-WG de 1996 [216] :

Les patients répondant à l'ensemble des critères de RC, mais qui présentent des cytopénies persistantes apparemment non liées à la LLC, mais en rapport avec la toxicité des médicaments, doivent être considérés en rémission complète avec récupération incomplète de la moelle osseuse (CRi).

Lors de la réalisation de biopsies de moelle osseuse, des nodules lymphoïdes peuvent être trouvés et peuvent refléter une maladie résiduelle. Ces nodules peuvent être enregistrés comme «rémission partielle nodulaire».

Les patients qui n'ont pas obtenu de RC ou de rémission partielle, et qui n'ont pas présenté de maladie progressive, seront considérés comme ayant une maladie stable.

- ✓ **La rémission complète** est définie par l'association de l'ensemble des critères majeurs et mineurs en l'absence de symptômes généraux liés à la maladie.
- ✓ **La rémission partielle** s'identifie d'après au moins deux critères relatifs à la charge tumorale plus au moins un critère relatif au fonctionnement de la moelle.
- ✓ La maladie est définie comme **réfractaire** en présence d'un échec du traitement ou d'une progression dans les 06 mois suivant le dernier traitement anti leucémique. Une LLC est considérée à haut risque si elle est réfractaire à un traitement à base d'analogues des purines.
- ✓ **La récurrence** est définie comme une reprise de la maladie chez un patient qui était précédemment en rémission complète ou partielle pendant six mois au moins après le dernier traitement.

Tableau XII : Définition de la réponse pour les patients atteints de LLC (Hallek M et al. Blood 2008) [216].

PARAMETRE	REMISSION COMPLETE	REMISSION PARTIELLE	MALADIE EVOLUTIVE
SYNDROME TUMORAL <i>Critères majeurs</i>			
Lymphadénopathie (profonde ou superficielle)	Aucune > 1,5 cm	Diminution 50% par rapport à la situation initiale	Augmentation 50% par rapport à la situation initiale
Hépatomégalie	Absence	Diminution 50% par rapport à la situation initiale	Augmentation 50% par rapport à la situation initiale
Splénomégalie	Absence	Diminution 50% par rapport à la situation initiale	Augmentation 50% par rapport à la situation initiale
Lymphocytes sanguins	< 4 G/L	Diminution 50% par rapport à la situation initiale	Augmentation 50% par rapport à la situation initiale
Moelle osseuse	- Biopsie médullaire normocellulaire - < 30% de lymphocytes - Aucun nodule de lymphocytes B	Diminution de 50% par rapport à la situation initiale ou nodules de lymphocytes B	Augmentation 50% par rapport à la situation initiale
FONCTIONNEMENT DE LA MOELLE OSSEUSE <i>Critères mineurs</i>			
Nombre de plaquettes	> 100 G/L	> 100G/L ou 50% de plus par rapport à la situation initiale	Réduction 50% par rapport à la situation initiale due à la LLC
Hémoglobine	> 11g/dL	> 10g/dL ou 50% de plus par rapport à la situation initiale	Réduction 2 g/dL par rapport à la situation initiale due à la LLC
Neutrophiles	> 1,5 G/L	> 1,5 G/L ou 50% de plus par rapport à la situation initiale	

En résumé, la leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une maladie cliniquement hétérogène caractérisée par l'accumulation de cellules malignes B CD5⁺. Des progrès significatifs ont été réalisés récemment dans la compréhension des bases génétiques et moléculaires de l'étiologie et de l'évolution clinique de la LLC.

Le rôle de la stimulation antigénique du BCR (récepteur pour l'antigène des cellules B) qui induit la prolifération des cellules leucémiques et leur permet d'éviter l'apoptose est devenu évident. Les différences de réponse à la stimulation peuvent expliquer la disparité dans les évolutions cliniques des différents sous-groupes de LLC.

La leucémie lymphoïde chronique est incurable en dehors d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques qui reste inéligible pour la majorité des patients, en raison d'une part du risque de TRM et de l'avènement de nouvelles thérapeutiques ciblées.

De nouveaux marqueurs génétiques et moléculaires ont été identifiés et jouent un rôle important, prédictif du pronostic et du traitement de la LLC (statut mutationnel des IGVH, del 17p, del 11q). L'initiation d'un traitement de première ligne n'est justifiée qu'en présence de critères d'évolutivité tels que définis par IWCLL 2008. Plusieurs groupes d'études ont

développé un modèle pronostic comme celui des lymphomes non hodgkiniens : IPI-CLL basé sur le stade clinique, l'âge, l'état mutationnel des IGVH, le taux de B2 microglobuline et le statut TP53 (del 17p ou mutation TP53). Ce modèle pronostic (IPI-CLL) a fourni des recommandations thérapeutiques pour les différents sous groupes à risque.

De même l'avènement des thérapies ciblées a réduit l'indication de l'immuno-chimiothérapie, cette dernière garde une place dans les formes sans del 17p (mutation p53) et avec un statut IGVH muté.

La LLC reste une maladie incurable, cependant elle représente un modèle biologique unique. La compréhension des mécanismes physiopathologiques, génétiques et moléculaires ont permis des progrès considérables dans l'évolution du traitement de la maladie. L'avènement d'autres thérapies ciblées permet d'espérer une guérison.

PARTIE PRATIQUE

I. Les objectifs de l'étude

1. L'objectif principal :

Le critère principal est d'évaluer le protocole associant Rituximab et Bendamustine (RB) dans la LLC du sujet âgé ou inéligible à la fludarabine et qui ne présente pas de del 17p en terme de Survie sans progression (SSP) ou (PFS) qui est évaluée depuis la date de début du traitement jusqu'à la première rechute ou la progression ou le décès lié à la maladie.

Nos résultats sont comparés aux données nationales et internationales.

2. Les objectifs secondaires :

Les objectifs secondaires à évaluer sont :

- La survie globale : qui est calculée depuis la date du diagnostic jusqu'au décès quelque soit la cause.
- La survie sans événement qui est calculée de la date de l'entrée dans l'étude à la date de l'apparition de l'événement qui est défini comme la progression, l'échec, la rechute, ou le décès quelque soit la cause.
- La réponse au traitement : réponse globale, complète et partielle.
- La toxicité du protocole RB :
 - Le syndrome de lyse en particulier dans les formes tumorales,
 - le syndrome de relargage des cytokines secondaire au Rituximab.
 - Rechercher la toxicité hépatique et surveillance de la réactivation virale.
 - Evaluer la toxicité hématologique précoce et tardive pendant le traitement.
 - Identifier les complications infectieuses.
- Nos résultats seront comparés aux données nationales et à celles de la littérature.

II. Patients et méthodes :

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique portant sur 50 patients âgés de plus de 65 ans atteints de LLC traités par l'association Rituximab et Bendamustine en première ligne. Les patients sont recrutés sur une période de 40 mois allant de mars 2018 à juin 2021.

L'évaluation des patients a été faite en janvier 2022 avec un recul maximum de 45 mois et un minimum de 10 mois par rapport à la date d'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.

1.1. Critères d'inclusion :

- Patients adultes atteints de LLC âgés de 65 ans et plus.
- Patients non éligibles à la Fludarabine quelque soit l'âge.

- Patients présentant une LLC active de stade A ou en progression au stade B ou C, LLC au stade B et C de Binet selon les critères recommandés par l'IWCLL2008 :
- L'indice de performance status ou ECOG estimé entre 0 et 2 ou un score CIRS < 6.
- Patients présentant une LLC confirmée par cytométrie en flux : critère immunophénotypique de Matutes 4 ou 5.
- Patients ne présentant pas de del 17p.

1.2. Critères d'exclusion :

- Patients atteints de LLC âgés de moins de 65 ans fit.
- Index de performance > 2 ou score CIRS > 6
- Patients présentant une LLC déjà traitée
- Patients présentant une LLC de stade A ou B de Binet non active selon les critères de IWCLL 2008, l'association de tous ces critères est indispensable : absence de signes généraux (absence de fièvre, amaigrissement <10% du poids, absence de sueurs nocturnes), absence de syndrome tumoral ou présence d'adénopathies < à 10 cm, absence de splénomégalie ou présence d'une splénomégalie avec un débord splénique < à 6cm, absence de cytopénies auto immunes ou présence de cytopénies auto immunes bien contrôlées par corticoïdes et présence d'un temps de doublement des lymphocytes supérieur à 06 mois.
- Patients présentant une insuffisance hépatique sévère (bilirubine totale supérieure à 30mg/l), transaminases SGOT et SGPT > 2,5 fois la normale.
- Insuffisance rénale sévère clairance à la créatinine < 10 ml/ mn.
- Patients présentant une sérologie HIV positive, une hépatite B ou C active.
- Patients aux antécédents de cancer au cours des cinq dernières années.
- Patients présentant une délétion 17p.

2. Méthodes :

2.1. Les étapes diagnostiques :

2.1.1. L'examen clinique :

Un interrogatoire minutieux est réalisé avec chaque patient afin de rechercher :

- Des antécédents familiaux de cancers associés et d'hémopathies malignes en particulier les syndromes lymphoprolifératifs à la recherche de formes familiales.
- Des comorbidités et des infections récidivantes
- La profession à la recherche d'une exposition à un toxique
- La date d'apparition de l'adénopathie, des premiers symptômes et les circonstances de découverte.
- Des hémogrammes antérieurs pour renseigner sur l'évolution de la maladie
- La recherche de signes généraux pour détecter les formes actives de la maladie : asthénie, fièvre > 38°C sans foyer infectieux évident, sueurs nocturnes et la perte de poids de plus de 10% dans les six derniers mois.

L'examen clinique permet :

- D'apprécier l'état général du patient et de préciser la performance status selon ECOG (Annexe 2).
- De rechercher la présence d'adénopathies et de préciser leur nombre et leur taille, mesurer la flèche hépatique et le débord splénique.

2.1.2. Le diagnostic Biologique est établi sur la base :

- **D'un hémogramme :**

Formule numération sanguine : le diagnostic de la LLC est établi à partir d'un taux de lymphocytes \geq à 15 G/L / ou \geq à 5 G/L persistant pendant plus de 03 mois (selon les critères diagnostique de l'IWCLL).

L'examen du frottis sanguin : L'étude morphologique des lymphocytes au microscope optique après coloration au MGG permet de préciser l'aspect morphologique et les critères cytologiques retenus pour le diagnostic d'une LLC selon la classification FAB.

- **CMF :**

En effet la CMF est indispensable pour affirmer le diagnostic de la LLC.

Pour chaque malade une fiche complète est établie comportant les renseignements du patient : nom, prénom, âge, le début de la symptomatologie, l'examen clinique, l'hémogramme complet avec étude cytologique du frottis sanguin. Un prélèvement de 5 cc de sang total est réalisé sur tube EDTA pour acheminé au laboratoire d'hémobiologie pour une analyse immunophénotypique par cytométrie.

2.1.3. Classification de Binet : lorsque le diagnostic de la LLC est confirmé, le patient sera classé selon la classification anatomo-clinique de Binet en trois stades.

Stade A : atteinte de moins de 03 aires ganglionnaires avec hémoglobine \geq 10 g/dl et plaquettes \geq 100 G/L.

Stade B : atteintes de 03 aires ganglionnaire ou plus avec hémoglobine \geq 10 g/dl et plaquettes \geq 100 G/L.

Stade C : hémoglobine $<$ 10 g/dl et ou plaquettes $<$ 100 G/L avec ou sans atteinte ganglionnaire.

2.1.4. Autres bilans d'évolutivité et pronostique :

Lorsque le diagnostic de LLC est confirmé, des examens complémentaires sont réalisés : un bilan radiologique et biologique sont pratiqués chez tous les patients afin d'apprécier le syndrome tumoral profond, le retentissement de la maladie en appréciant les différents facteurs pronostiques disponibles, un bilan des complications ainsi qu'un bilan pré-thérapeutique :

- **Bilan radiologique :** comportant : Un télé thorax, une échographie abdomino-pelvienne et ou TDM abdomino-pelvienne.
- **Bilan d'évolutivité de la maladie :**
 - Vitesse de sédimentation

- Un taux sérique des LDH
- Une CRP
- **Un bilan pronostic :**
 - Dosage de la B2 microglobuline
 - Le niveau d'expression du CD38 en cytométrie en flux
 - Un médullogramme est réalisé au diagnostic et à la fin du traitement pour apprécier le pourcentage de lymphocytes initial, ainsi que l'évaluation de la réponse thérapeutique selon les critères de l'IWCLL et aussi rechercher une éventuelle érythroblastopénie.
 - Une PBO : la biopsie médullaire est réalisée au diagnostic, le prélèvement est adressé au laboratoire pour étude histologique. Il est aussi pratiqué 02 mois après la fin du traitement (dernier cycle RB) dans le cadre de l'évaluation de la réponse thérapeutique selon (IWCLL 2008).
- **L'étude cytogénétique par FISH :** à la recherche de la del 17p et del 11q est réalisée au niveau du laboratoire de cytogénétique du CAC Blida.

2.1.5. Un bilan des complications :

Un bilan d'hémolyse : un test de coombs direct, un taux de bilirubine indirecte et un taux de réticulocytes en cas d'anémie.

Une électrophorèse des protéines sériques à la recherche d'une hypogammaglobulinémie ou bien un pic monoclonal.

2.1.6. Un bilan pré-thérapeutique :

Un bilan biochimique : glycémie, urée, créatinémie, ionogramme sanguin, acide urique, calcémie et phosphorémie.

Un bilan hépatique (un taux de bilirubine totale et des transaminases).

Des sérologies virales : HIV, hépatite B (Ag HBS) et C (AC anti HCV).

Une échocardiographie avec mesure de la fraction d'éjection et de raccourcissement.

Calcul de la clairance à la créatinine selon la formule de MDRD.

2.2. Traitement :

2.2.1. Protocole thérapeutique :

Le traitement est réalisé en milieu hospitalier sous une surveillance stricte avec des moyens de réanimation immédiate particulièrement pour la perfusion du Rituximab sous contrôle d'un spécialiste en hématologie.

Le protocole comporte l'association du Rituximab et de la Bendamustine. L'administration du Rituximab se fait par voie intraveineuse et par perfusion lente. La Bendamustine est prescrite par voie intraveineuse en 30 à 60 minutes.

La 1^{ère} cure :

Rituximab : 375 mg/m² en perfusion de 04 h J1

Bendamustine : 90mg/m² en perfusion de 30 minutes J2 et J3

Cures N°2 à 6.

Rituximab : 500mg/m² en perfusion de 02 h J1

Bendamustine : 90mg/m² en perfusion de 30 minutes J1 et J2

Nombre de cures préconisées : 06

Rythme d'administration : une cure tous les 28 jours

Ordre d'administration :

1. Rituximab
2. Bendamustine

2.2.2. Modalités de surveillance durant le traitement :

Une surveillance clinique rigoureuse est indispensable durant toute la durée du traitement en particulier pour la première cure lors de l'administration du Rituximab.

La surveillance de la température, de la fréquence cardiaque, de la tension artérielle et de la fréquence respiratoire toutes les 15 mn la première heure puis chaque heure jusqu'à la fin de la perfusion.

Des médicaments d'urgence doivent être à proximité (adrénaline, corticoïdes, bronchodilatateurs et anti histaminique) pour parer à toute réaction allergique grave liée à la perfusion du Rituximab. En cas de réaction modérée, on réduit la vitesse de perfusion qui peut être ré-augmenté si amélioration des symptômes.

En cas de réaction grave (douleurs thoracique, dyspnée, frissons, œdème du visage...), la perfusion est arrêtée et un traitement d'urgence est instauré. Si disparition complète des symptômes, la perfusion sera reprise à un débit réduit de 50% du débit initial tout en surveillant les constantes hémodynamiques. Si réapparition d'une réaction grave, le Rituximab est arrêté définitivement.

Des réactions à la perfusion de la Bendamustine sont fréquentes, les symptômes sont généralement légers, dans de rares cas des réactions anaphylactoides sévères sont survenues d'où la nécessité d'une surveillance étroite lors de la première perfusion avec les mêmes modalités que pour le Rituximab.

Avant chaque cure, un hémogramme, un bilan hépatique, un bilan rénal sont réalisés.

2.2.2.1. Surveillance des toxicités du protocole RB par :

- Un examen clinique minutieux à la recherche de complications infectieuses ou effets indésirables du traitement.
- Un hémogramme, un bilan hépatique, un bilan rénal avec estimation de la clairance de la créatinine seront réalisés avant chaque cure.
- La recherche d'un syndrome de lyse tumoral au cours de la première cure par un bilan métabolique quotidien : bilan rénal, acide urique, calcémie, phosphorémie et ionogramme sanguin.

- La surveillance de la toxicité hématologique : neutropénie, lymphopénie, thrombopénie et anémie 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 à J8 de chaque cure. Les toxicités sont classées en grade de 0 à 4 selon la cotation OMS en précisant la durée entre la survenue de l'événement et le retour à l'état initial.
- En cas de neutropénie grade 3 (PN : 0,5 G/L -0,9 G/L), la surveillance sera plus étroite. Aucune réduction de dose n'est nécessaire, la cure peut être différée en cas de leucopénie < 3 G /L et ou de plaquettes < 75 G/L.
- En cas de neutropénie grade 4 (PN < 0,5 G/L) : le patient est mis sous G-CSF pendant 05 jours en moyenne à raison d'une injection sous cutanée par jour.
- En cas de toxicité hématologique de grade 4 la dose de Bendamustine sera réduite de 25% la prochaine cure, si toujours persistance de la cytopénie grade 4, la dose de Bendamustine sera réduite de 50%. Si toujours persistance de la cytopénie grade 4 le traitement sera arrêté définitivement.
- En cas de toxicité extra hématologique de grade 3 une réduction de 50% de la dose est recommandée. [180, 181, 195]

2.2.2.2. Critères d'arrêt du traitement :

Le RB est arrêté devant :

- Une cytopénie profonde de grade 4 prolongée au delà de 02 mois.
- Une toxicité non hématologique de grade 4 (une infection grave surtout pulmonaire ou réaction cutanée sévère) [180, 181,195].
- Une maladie en échec ou progression (après 02 cures).

Les patients présentant une LLC sans délétion 17p, stades A et B actifs et C selon la classification de Binet ayant reçu 02 à 06 cycles de RB sont évalués.

2.2.3. Evaluation du traitement :

2.2.3.1. Rythme et paramètres d'évaluation :

Une évaluation intermédiaire de la réponse a été effectuée après 02 et 04 cures de traitement comportant un examen clinique, un bilan biologique (hémogramme) et radiologique de contrôle (TLT-échographie abdominale). Si la réponse est objective (RP ou RC) en l'absence de toxicités graves, le traitement est poursuivi jusqu'à atteindre 06 cycles.

Les patients non répondeurs ayant une maladie progressive vont recevoir un traitement de rattrapage.

L'évaluation de la réponse à la fin du traitement (06 cycles) est réalisée selon les critères de IWCLL 2008 en effectuant un examen clinique complet et l'appréciation des adénopathies périphériques en mesurant leur diamètre, la recherche d'une splénomégalie persistante ,un bilan biologique comportant un hémogramme , un médullogramme , un examen radiologique comportant une radiographie thoracique, une échographie abdominale et une biopsie ostéo-

médullaire avec étude immunohistochimique est réalisée 2 mois après la fin du dernier cycle du traitement.

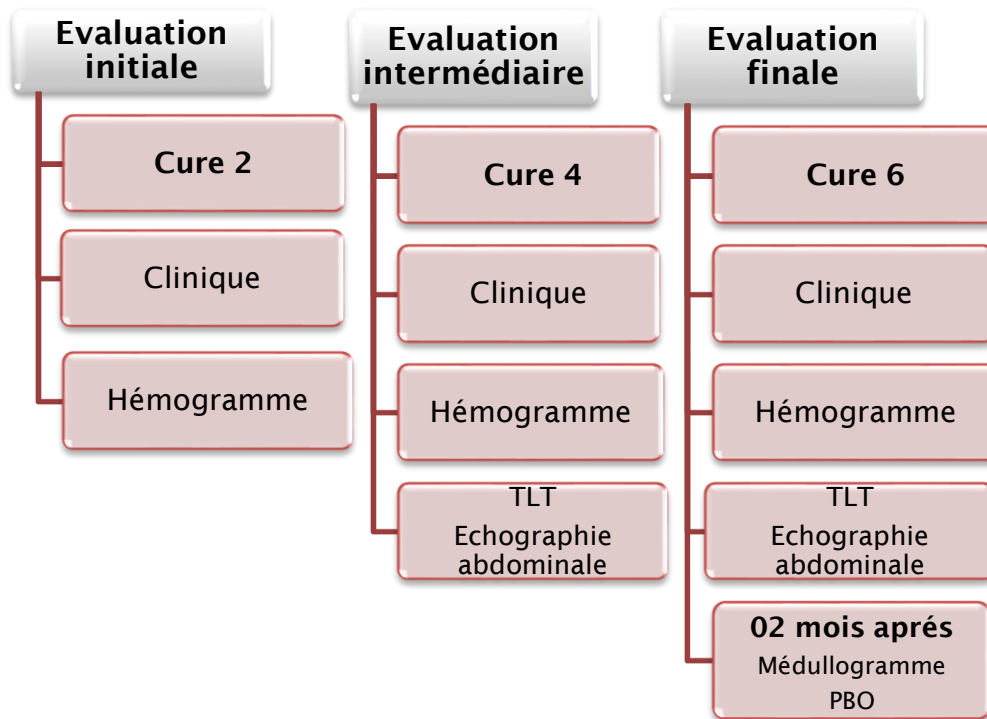


Figure 23 : schéma d'évaluation des patients au cours du traitement par RB.

2.2.3.2. Définition des réponses : les critères de l'IWCLL 2008 :

La rémission complète est définie par l'absence de symptômes B, d'adénopathies supérieures à 1,5 cm, d'une hépatomégalie ou d'une splénomégalie. Un taux de lymphocytes périphériques < 4 G/L, un taux d'hémoglobine supérieur à 11g/dl, un taux de plaquettes supérieur à 100 G/L, des polynucléaires neutrophiles supérieur à 1,5 G/L et une biopsie ostéo-médullaire normo cellulaire (lymphocytes < 30%) avec absence de nodules lymphoïdes.

La rémission complète avec récupération incomplète de la moelle osseuse(CRi) : elle répond à l'ensemble des critères de RC, mais avec présence de cytopénies persistantes non liées à la LLC, mais en rapport avec la toxicité des médicaments.

La rémission partielle nodulaire : elle présente les mêmes critères que la RC sauf qu'au niveau de la biopsie médullaire, on note la présence de nodules lymphoïdes résiduels.

La rémission partielle : elle est définie par la diminution d'au moins 50% du syndrome tumoral (ganglions, foie et rate), de la lymphocytose sanguine et médullaire avec au moins la présence de 02 critères et l'obtention d'au moins un critère relatif au bon fonctionnement de la moelle : (plaquettes > 100 G/L, un taux d'hémoglobine > 11 g/dl , un taux de PNN > 1,5 G/L) ou au moins une augmentation de plus de 50% par rapport à la situation initiale de l'hémoglobine, des plaquettes et des PNN.

La maladie stable : Les patients qui n'ont pas obtenu de rémission complète ou de rémission partielle, seront considérés comme ayant une maladie stable, mais sans critères de la maladie progressive.

La progression : les critères de progression regroupent une augmentation supérieure ou égale à 50% du syndrome tumoral initial (adénopathies, hépatomégalie et splénomégalie), du taux de lymphocytes et une diminution d'au moins 50% par rapport au taux initial des plaquettes et de l'hémoglobine.

L'échec : se définit par une réponse thérapeutique inférieure à 50% ou une progression de la maladie au cours du traitement ou une rechute précoce dans les 06 mois qui suivent l'arrêt du traitement.

2.2.4. Surveillance post - thérapeutique :

La surveillance post thérapeutique a permis d'évaluer les rechutes (la durée de réponse, la SSP, les transformations en Richter) et les effets secondaires du traitement, en particulier les toxicités hématologiques tardives et leurs conséquences (infections et néoplasies secondaires). Cette surveillance était basée sur un examen clinique des différentes aires ganglionnaires, la recherche de signes généraux et par un bilan biologique comportant un hémogramme, un taux de LDH , une B2 microglobuline, un bilan rénal et une électrophorèse des protéines tous les 03 mois durant la première année après la fin du traitement puis tous les 06 mois pendant 02 ans puis une fois par année. Un télé thorax, une échographie abdominale seront réalisés tous les 06 mois. Les patients en rémission partielle étaient surveillés tous les 02 mois afin de dépister une éventuelle progression.

2.3. Analyses statistiques :

Les logiciels utilisés pour l'analyse des données sont SPSS-IBM 21 et Epi Info version 6.04. Pour l'analyse descriptive des variables continues, un calcul a été effectué pour les moyennes et leurs écart-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 Chi² de Pearson, le khi² corrigé de Yates et le test de Fischer selon les valeurs des effectifs calculés.

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.

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 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.

III. Résultats :

1. Patients éligibles au RB (figure 24) :

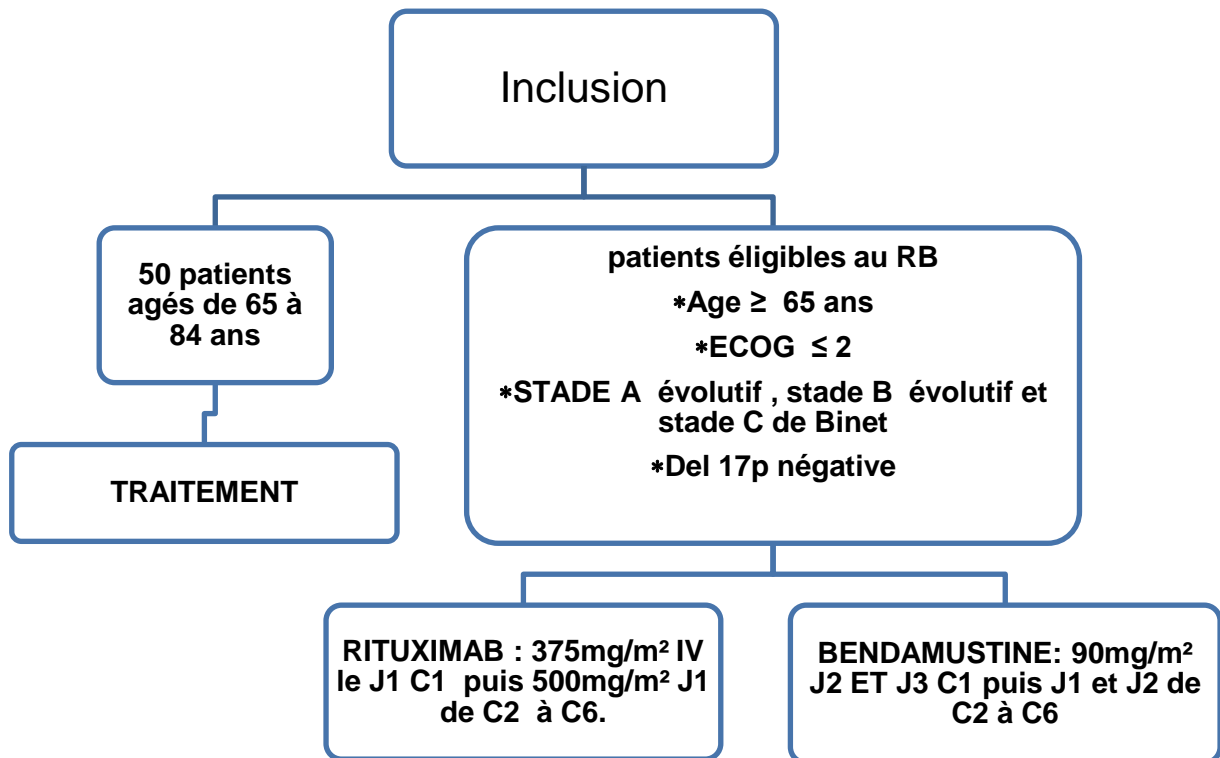


Figure 24 : Patients éligibles au RB.

De mars 2018 à juin 2021, 50 patients présentant une LLC traités par le protocole R –Bendamustine sont colligés. Ces patients ont été pris en charge dans les services d'hématologie du CHU TIZI OUZOU, du CLCC de Blida et de l'EHS CPMC d'Alger.

2. Caractéristiques des patients :

2.1. Données démographiques :

2.1.1. Répartition des patients selon la structure d'hospitalisation (figure 25) :

- Trente patients (60%) sont traités au CHU Tizi-Ouzou,
- Treize patients (26%) au CLCC Blida,
- Sept patients (14%) à l'EHS CPMC Alger.

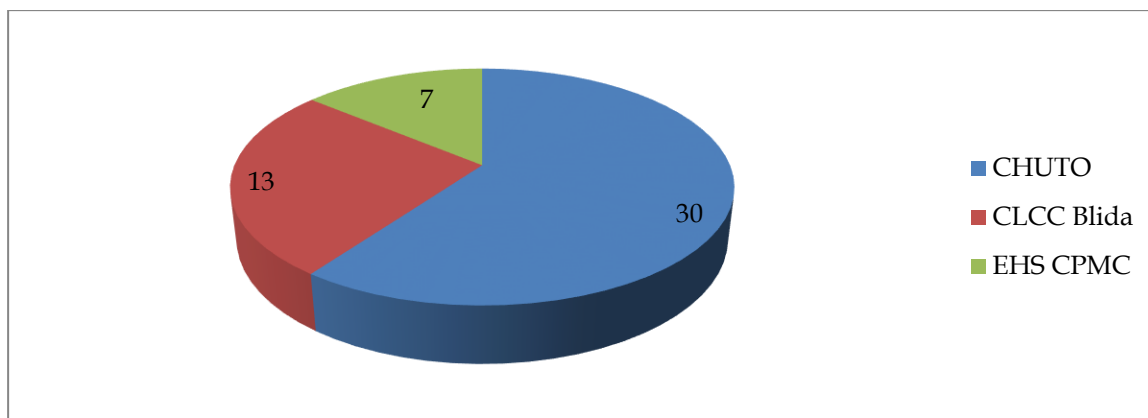


Figure 25 : Répartition des patients selon la structure d'hospitalisation.

2.1.2. Répartition des cas de LLC par année (figure 26) :

Nous avons recensé 23 patients en 2018, 12 patients en 2019, 9 patients en 2020 et 06 patients en 2021.

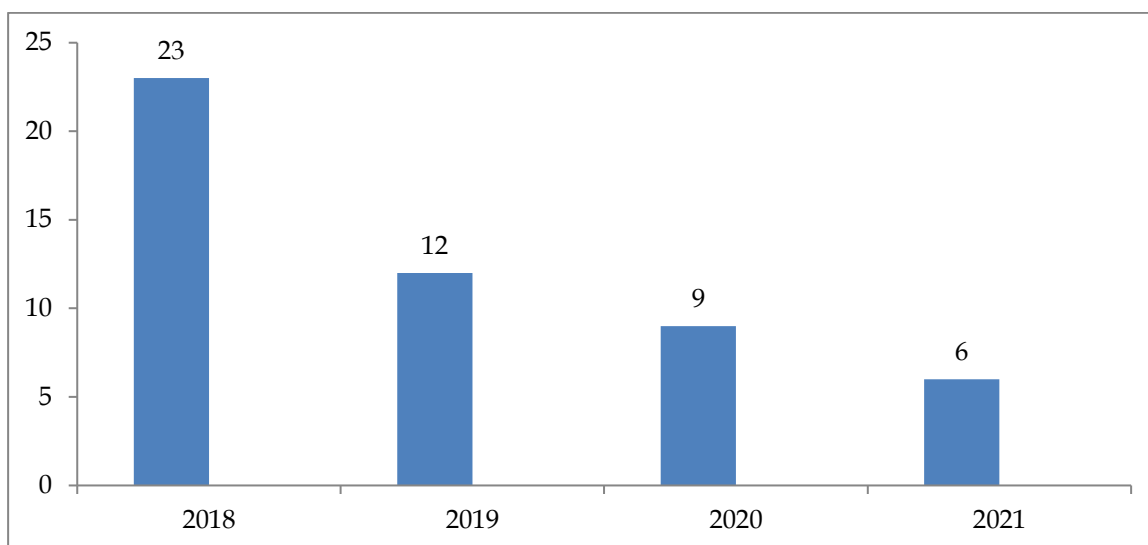


Figure 26 : Répartition des cas de LLC par année.

2.1.3. Répartition selon la résidence :

Dix huit patients (36%) sont originaire de la wilaya de TIZI OUZOU, 13 patients (26%) de la wilaya de BLIDA, 08 patients (16%) de BOUIRA, 07(14%) de la Wilaya d'ALGER et 04 (08%) sont originaire de la wilaya de BOUMERDES.

2.1.4. Répartition des patients selon la profession (tableau XIII) :

Les professions les plus fréquemment retrouvées sont : agriculteurs 04 cas (08%), chauffeurs de taxi 04 cas (08%), agents administratif 03 cas (06%), maçons 02 cas (04%), commerçants 02 cas (04%), sans profession 13 patients (26%) dont 11 femmes au foyer (22%), autres 03 cas (01 ferrailleur, 01 menuisier et 01 cadre supérieur) et non précisées dans 19 cas (38%).

Tableau XIII : répartition des patients selon la profession.

Profession	Nombre
Agriculteur	04(08%)
Chauffeur de taxi	04(08%)
Agent administratif	03(06%)
Maçon	02(04%)
Commerçant	02(04%)
Ferrailleur	01(02%)
Menuisier	01(02%)
Cadre supérieur	01(02%)
Sans profession	13(26%)
Non précisée	19(38%)

2.1.5. Répartition selon les tranches d'âge (figure 27) :

L'âge moyen au diagnostic est de 71 ans \pm 5,210, l'âge médian est de 71 ans avec des extrêmes allant de 65 à 84 ans. L'âge moyen pour le sexe masculin est de 69 ans et l'âge moyen des femmes est de 70 ans.

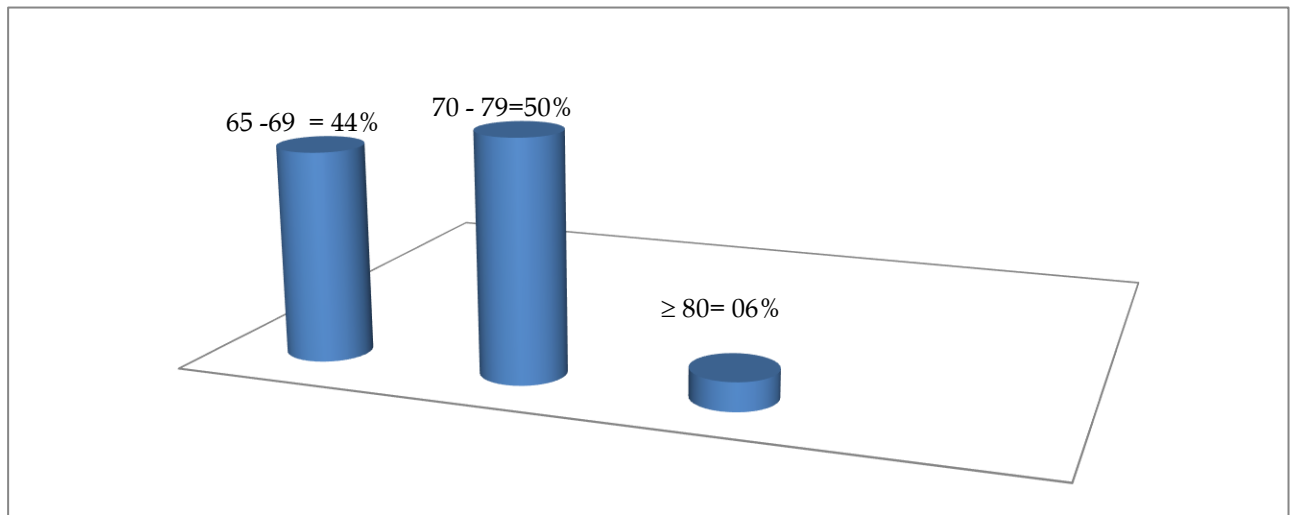


Figure 27 : Répartition des patients en fonction de l'âge.

2.1.6. Répartition des patients selon le sexe :

Sur 50 patients, 39 sont des hommes (78%) et 11 sont des femmes (22%) avec un sex- ratio H/F à 3,54.

2.2. Données cliniques :

2.2.1. Délai diagnostique : Le délai médian au diagnostic est de 2,50 mois avec un minimum de 01 mois et un maximum de 24 mois.

2.2.2. Antécédents Familiaux :

Aucun des patients n'avait présenté des antécédents personnels d'hémopathies ni de tumeurs solides associées. 5 cas de cancers familiaux de premier degré ont été rapportés (02 néoplasies du sein, 02 cancers bronchiques, 1 néoplasie digestive).

2.2.3. Les comorbidités :

32 patients(64%) avaient des maladies associées . les comorbidités les plus fréquentes sont :07 cas d'hypertension artérielle (22%) , 07 cas HTA et diabète (22%), 04 cas de diabète (12,5%), 04 cas (12,5%) de dysthyroïdies , 3 cas de cardiopathies (10 %), 02 patients avec des troubles psychiatriques (06%), 02 cas de thromboses profondes (06%), 01 cas d'asthme (03%), 1 cas avec surdité (03%) et un cas avec une cataracte (03%) (**Figure 28**).

SCORE 0 : 19 patients soit 38%.

Score 1 : 9 patients soit 18%.

Score 2 : 19 patients soit 38%.

Score 4 : 3 patients soit 06%.

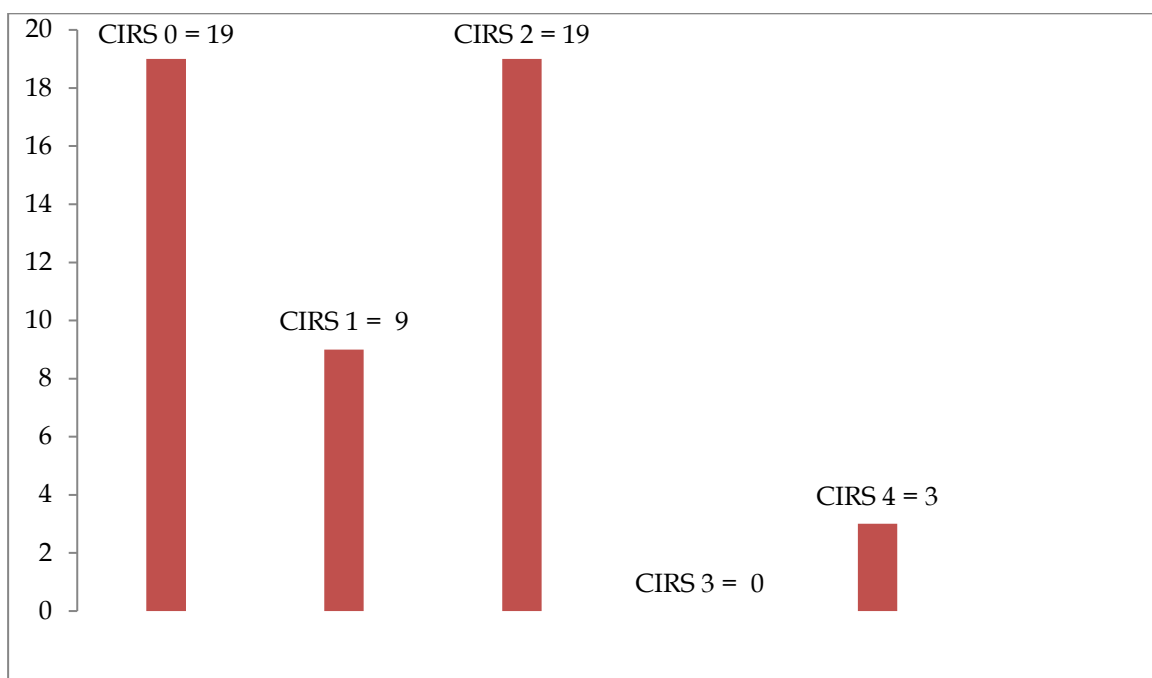


Figure 28 : Répartition du score CIRS.

2.2.4. Répartition des patients selon ECOG :

Quarante-trois patients sur 50 (86%) avaient un bon état général avec un ECOG de 0 à 1 et Seulement 7 patients (14%) avaient un score ECOG à 2.

Parmi les 07 patients avec un score ECOG 2 : 5 patients (10%) étaient au stade C, 02 patients (04%) dont 1 était au stade A évolutif et l'autre au stade B avec des signes généraux et un syndrome tumoral profond (forme Bulky).

2.2.5. Répartition des patients selon les signes généraux (figure 29) :

Trente-quatre patients sur 50 (68%) ont présenté des signes généraux et 16 patients (32%) n'avaient aucun symptôme. Parmi les 34 patients avec des signes généraux, 24 patients (70%) étaient au stade C de Binet, 07 patients (22%) au stade B et 03 patients (08%) au stade A de Binet.

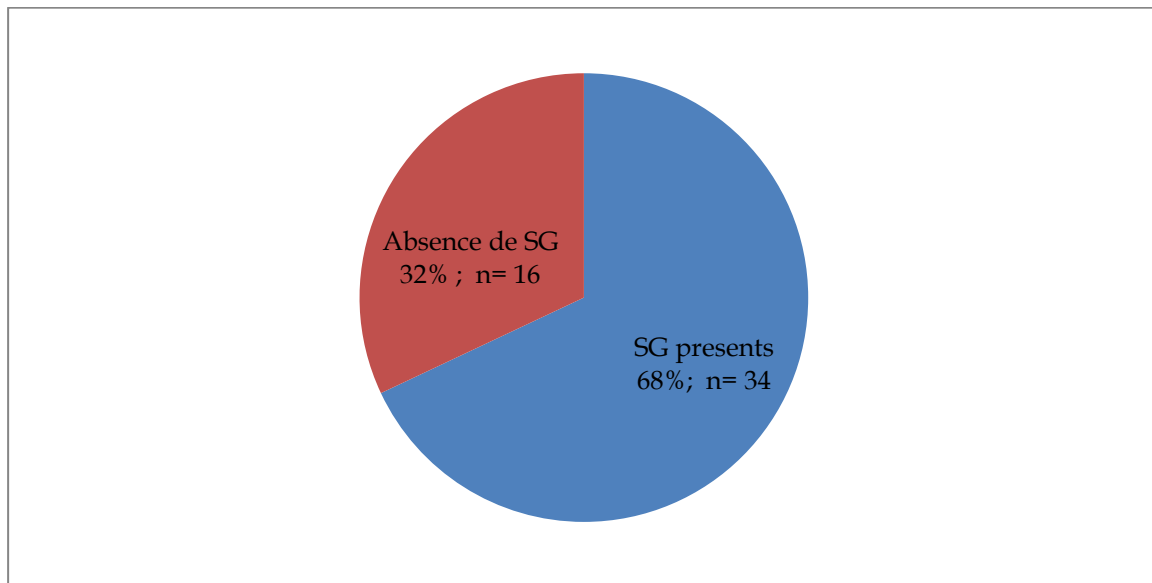


Figure 29 : répartition des patients selon les signes généraux.

2.2.6. Présentation clinique :

- Circonstances de découverte (figure 30) :

Dans notre série, la maladie était asymptomatique dans 30% des cas (15/50 patients), de découverte fortuite. Parmi les patients symptomatiques, les adénopathies périphériques étaient le premier motif de consultation dans 40 % des cas (14/35 patients), des signes généraux (asthénie, fièvre, sueurs nocturnes) dans 31% (11/35) des cas, les complications infectieuses dans 12% (4/35) des cas, une splénomégalie dans 06% (2/35) des cas, un syndrome subocclusif (03%), un cas d'hypertrophie amygdalienne (03%), des douleurs osseuses dans 1(03%) cas et un cas (02%) de thrombose veineuse.

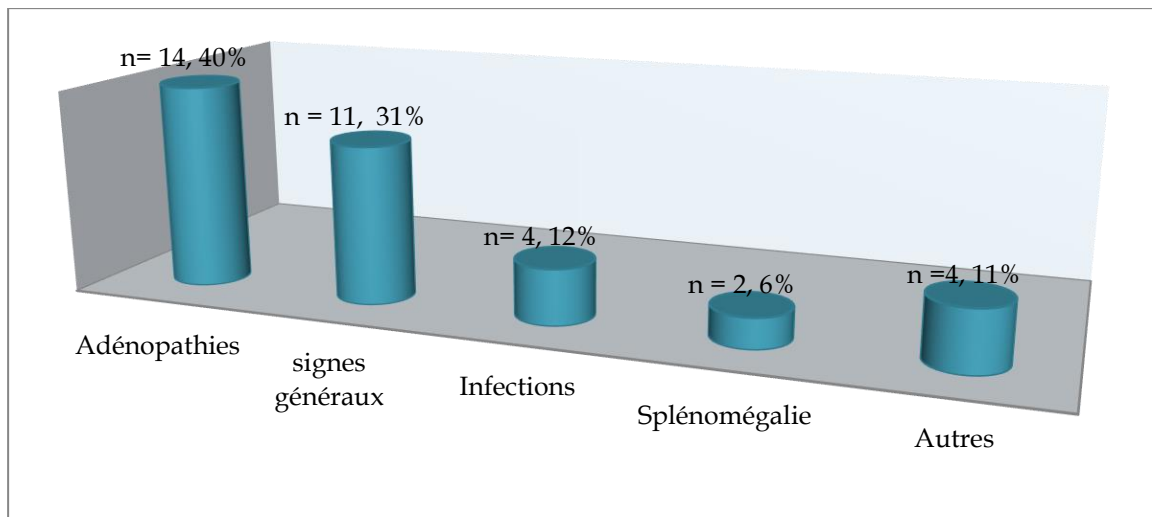


Figure 30 : Répartition des patients selon les circonstances de découverte.

Examen clinique :

- **Syndrome tumoral périphérique :**

Des adénopathies périphériques ont été retrouvées dans 35 cas/ 50 patients (70%) allant de 1.5 cm à 15 cm.

Une splénomégalie a été retrouvée chez 22 patients (44%), le débord splénique était de 2 cm à 15 cm.

Une hépatomégalie a été retrouvée chez 02 patients (04%).

- **Formes selon le volume tumoral Bulky périphérique :**

Bulky ganglionnaire :

La forme Bulky avec des adénopathies \geq à 5 cm est retrouvée dans 09 cas (18%).

La forme Bulky avec des adénopathies \geq à 10 cm est retrouvée dans 02 cas (04%).

- **Splénomégalie volumineuse :**

Une splénomégalie avec un débord costal \geq 6 cm a été objectivée dans 14 cas (28%).

Une splénomégalie de débord costale \geq 10 cm a été objectivée dans 05 cas (10%).

- **Syndrome tumoral profond :**

Les adénopathies profondes ont été retrouvées chez 30 patients (60%) avec un diamètre allant de 10 mm à 60 mm.

Une splénomégalie a été retrouvée à l'échographie dans 31 cas (62%) la flèche splénique était de 140 mm à 220 mm.

Une hépatomégalie a été retrouvée chez 04 patients (08%).

- **Formes selon le volume tumoral Bulky abdominal :**

Les adénopathies abdominales volumineuses \geq à 5 cm sont retrouvées dans 10 cas (20%)

- **Autres signes :**

Un seul cas avec des signes de compression a été observé (hydronéphrose). Six patients (12%) sur 50 ont présenté une infection au diagnostic dont 4 avec une infection bactérienne et 02 patients avec une infection virale.

Les infections broncho-pulmonaires sont les plus fréquentes 05cas /6 (83%) dont une infection COVID-19 tandis qu'une seule infection de la sphère O.R.L a été constatée (17%).

Les infections au stade C de Binet sont présentes chez 4 patients /6 (66%) et 02 patients (34%) au stade A de Binet.

2.3. Caractéristiques biologiques des patients au diagnostic :

Trois patients /50 (06%) ont bénéficié d'une biopsie (02 biopsies ganglionnaires et une biopsie cavaire) avant de pratiquer un hémogramme et un immunophénotypage.

Un patient a bénéficié d'une étude cytogénétique à la recherche de la t (11,14) et t (14,18) afin d'éliminer un lymphome indolent. Il présentait un syndrome tumoral discret, des signes généraux et une lymphocytose modérée à 6 G/L.

2.3.1. Hémogramme :

Un hémogramme a été réalisé pour chaque patient ce qui a permis d'évoquer le diagnostic en montrant une hyperleucocytose avec lymphocytose sanguine.

- **Formule numération sanguine :**

Le taux moyen de leucocytes au diagnostic était de 117,397 G/L et une médiane de 87,515 G/L avec un minimum de 10,43 G/L et un maximum de 454,5 G/L. 31 patients sur 50 (62%) avaient une hyperleucocytose importante > 50 G/L (**figure 31**).

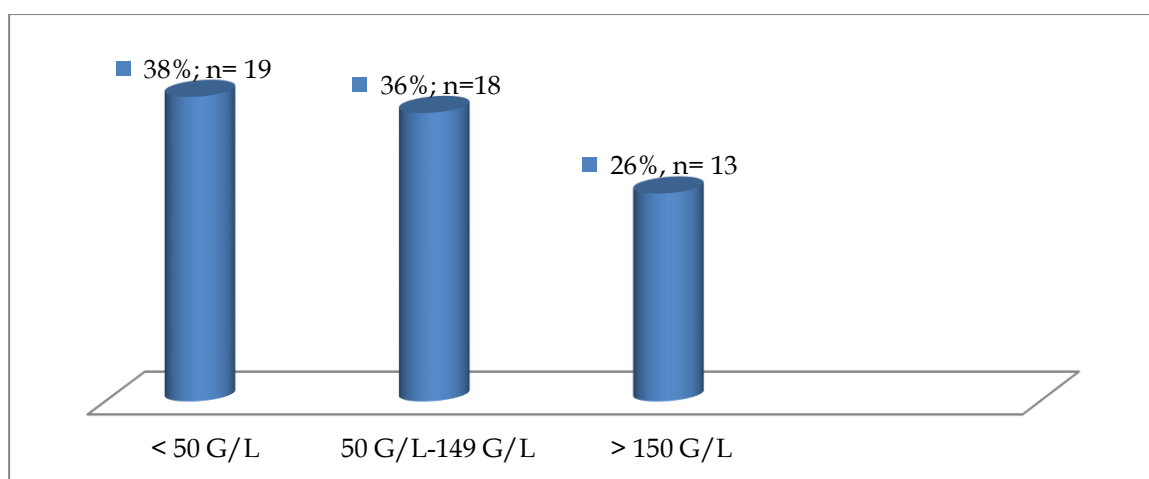


Figure 31 : répartition des patients en fonction du taux de Globules Blancs.

La lymphocytose moyenne était de 103,777 G/L (5,553 - 449,955 G/L).

Le taux moyen d'hémoglobine était de 09,78 g/dl (5- 16,2 g/dl). Il était normal chez 10 patients (20%).

Le taux d'hémoglobine était < 10 g/dl chez 28 (56%) patients.

Le taux médian de plaquettes était de 141 G/L (27- 447).

Une thrombopénie < 100 G/L était observée chez 21 patients (42%). Un taux normal est retrouvé chez 20 patients (40%).

Le taux de réticulocytes moyen est de 57591/ mm³ (1660 - 442000).

- **Morphologie des lymphocytes :**

L'analyse cytologique des lymphocytes au frottis sanguin a retrouvé dans la majorité des cas une LLC typique 48/50 (96%) selon la classification FAB. Une LLC mixte a été observée dans 02 cas (04%).

Le pourcentage moyen d'ombres de Gümprecht était de 37% avec un minimum de 08% et un maximum de 70%.

Les 02 patients avec une LLC mixte sont de stade C associée à une forme tumorale.

2.3.2. L'immunophénotypage lymphocytaire (figure 32) :

L'immunophénotypage lymphocytaire a été effectué chez tous les patients (100%). Le score de Matutes était égal à :

- 5 dans 33 cas soit 66 %.

- 4 dans 17 cas soit 34%.

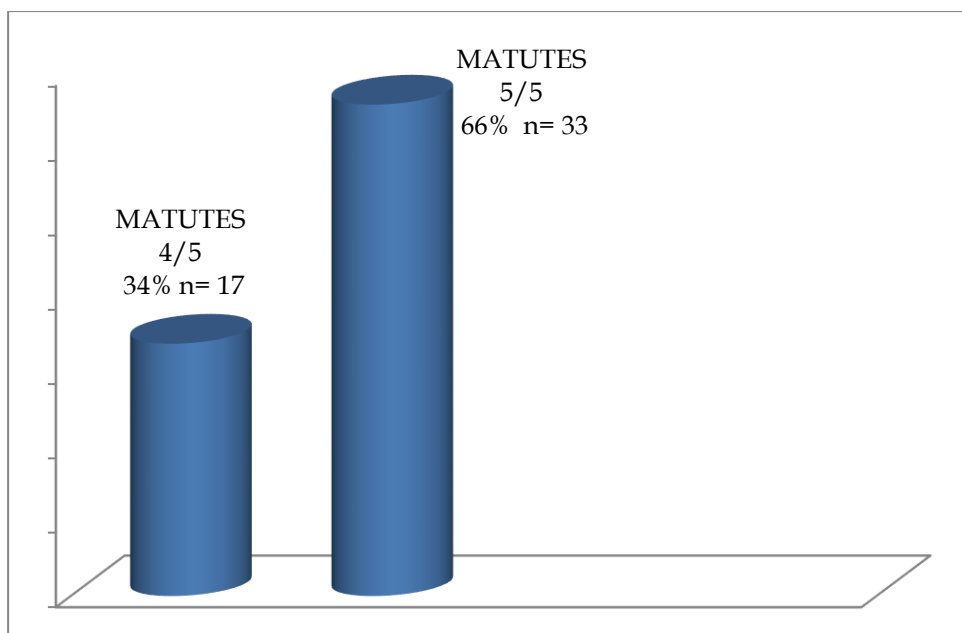


Figure 32 : répartition des patients selon le score de matutes.

Dans 32 cas l'isotype était de type Kappa (64%) et dans 18 cas (36%) de type Lambda.

4.2.4. Classification de Binet : Les patients sont repartis comme suit selon la classification de Binet :

Cinq patients (10%) au stade A, 10 (20%) patients au stade B et 35 (70%) patients au stade C.

Le stade C se répartit comme suit :

- Hb < 10g/dl : 14 (40%) des cas.
- Plaquettes < 100 G/L : 7 (20%) des cas.
- Hb < 10g/dl et plaquettes < 100 G/L : 14(40%) patients.

Le stade C de Binet était le plus fréquent aussi bien chez l'homme que chez la femme : 74% chez le sexe masculin (29 cas /39 patients) et de 54% chez la femme (6 /11).

Le stade B est retrouvé dans 6 cas /39 (15%) chez l'homme et dans 4 cas /11 (36%) chez la femme.

Le stade A a été retrouvé dans 4 cas /39 (11%) dans le sexe masculin et dans 1 cas /11 (10%) dans le sexe féminin.

- **Présentation du syndrome tumoral selon le stade de Binet :**

Une splénomégalie avec un débord splénique ≥ 06 cm était présente chez 19 patients soit 38% et une splénomégalie volumineuse ≥ 10 cm chez 06 patients soit 12%. La splénomégalie avec un DS ≥ 06 cm était plus fréquente dans le stade C soit 14 cas/35patients (40%) que dans le stade A soit 2 cas/5 patients (40%) et B (03 cas/10 patients) (30%).

Une splénomégalie avec un débord splénique ≥ 10 cm était plus fréquente dans le stade A évolutif 2 cas/ 5 patients (40%) versus 4 cas /35 patients pour le stade C (11,4%).

Les adénopathies périphériques Bulky ≥ 05 cm étaient observées dans 9 cas/50 (18%) avec une médiane de 7.6 cm (5 cm -15cm).

Dans les stades C, nous avons observé 06 cas/35patients soit 17% versus 03 cas/10 patients (30%) cas dans le stade B. Les adénopathies profondes \geq à 5cm étaient plus fréquents dans le stade C de Binet 9 cas/35 patients (25%) versus 1 cas respectivement des stades A et B.

Les adénopathies Bulky ≥ 10 cm étaient constatées dans 02 cas/50 patients (04%) : 01 cas au stade B et 01 cas au stade C de Binet.

Le stade C était prépondérant aussi bien chez les hommes que les femmes (74% et 54%), le stade B était plus fréquent chez les femmes (36%) que les hommes (15%).

2.5. Répartition des patients selon les facteurs pronostiques : (figure 33)

- **L'expression du CD 38 :**

Le CD 38 marqueur de prolifération a été réalisé chez 47 patients (94%). il était exprimé chez 22 patients (47%) et négatif chez 25(53%).

Stade A : 3 cas avec CD 38 positif /5 soit : 60%.

Stade B : 6 cas avec CD 38 positif /10 soit : 60%.

Stade C : 13 cas avec CD38 positif /35 soit : 37%.

L'expression du CD 38 était plus fréquente dans le stade A et B (60%) versus 37% dans le stade C.

- **Répartition selon le taux de B2 microglobuline :**

Le taux de B2 microglobuline a été évalué chez tous les patients.

Le taux moyen de B2 microglobuline était de 5,5 mg/l (1,47 – 15,30 mg/l).

La B2 microglobuline était $\geq 3,5$ mg/l dans 39 cas soit 78%.

Stade A : 4 cas /5 soit 80%.

Stade B : 5 cas/10 soit 50%.

Stade C : 30 cas/35 soit 85%.

Le taux de B2 microglobuline $\geq 3,5$ mg/l était plus fréquent dans le stade A (80%) et C (85%) de Binet que dans le stade B (50%).

L'expression du CD 38 était plus fréquente dans le stade A et B (60%) que le stade C (37%) et le taux élevé de B2 microglobuline $\geq 3,5$ mg/l était plus important dans les stades A (80%) et C (85%) que dans le stade B (65%).

- **Répartition selon Le taux de LDH :**

Un taux de LDH $>$ à 400 UI/L a été retrouvé dans 19 cas/50 patients (38%).

Un taux élevé a été retrouvé dans 12 cas / 19 patients (63%) au stade C, dans 4 cas /19 patients (21%) patients au stade A et seulement 3 cas /19 patients (16%) au stade B de Binet.

- **Répartition selon les résultats du médullogramme et de la biopsie médullaire :**

Le médullogramme a été réalisé dans 37 (74%) cas, une hypercellularité a été constatée chez tous les patients avec une infiltration lymphocytaire massive. L'infiltration lymphocytaire moyenne était de 74% (32 -100%). La lignée mégaryocytaire était de richesse normale dans 27 (72%) des cas et de richesse diminuée dans 10 (28%) des cas. La moyenne d'érythroblastes était de 08% (7-35%). Aucun cas d'érythroblastopénie n'a été constaté.

La BOM a été réalisée chez 31 (62%) patients au diagnostic, l'étude histologique a montré une infiltration diffuse chez 26 (84%) patients, une infiltration nodulaire dans 03(10%) des cas et interstitielles dans 02 (06%) des cas.

L'immunohistochimie retrouve dans la majorité des cas : une positivité diffuse du CD5, CD23, une positivité du CD20 et une négativité du CD 10 et de la cycline D1 dans 87% des cas.

- **Les données de la cytogénétique :**

La recherche de la délétion 17 P a été réalisée chez tous les patients et sa négativité était l'un des critères d'inclusion des patients dans cette étude.

La délétion 11q recherchée en même temps que la del 17 p en raison de l'utilisation de la même sonde. Elle a été retrouvée dans 05 cas soit 10%. L'anomalie 11q était à plus de 40% dans 4 cas /5 soit 80% des cas.

Selon le stade de Binet : 4 cas était de stade C et 1 seul cas au stade B de Binet.

L'âge moyen est de 72 ans et 4 patients/5 (80%) présentaient des signes généraux, dont 02 cas avec des adénopathies ≥ 05 cm (40%).

Les adénopathies > 5 cm ont été constatées dont seulement 2 cas /5 (40%) en cas de del 11q versus 5 cas / 45 (11%) en cas d'absence de del 11q. le taux de GB était > 50 G/L dont 4 cas/5 (80%). Le CD 38 était positif dans 2 cas (40%).

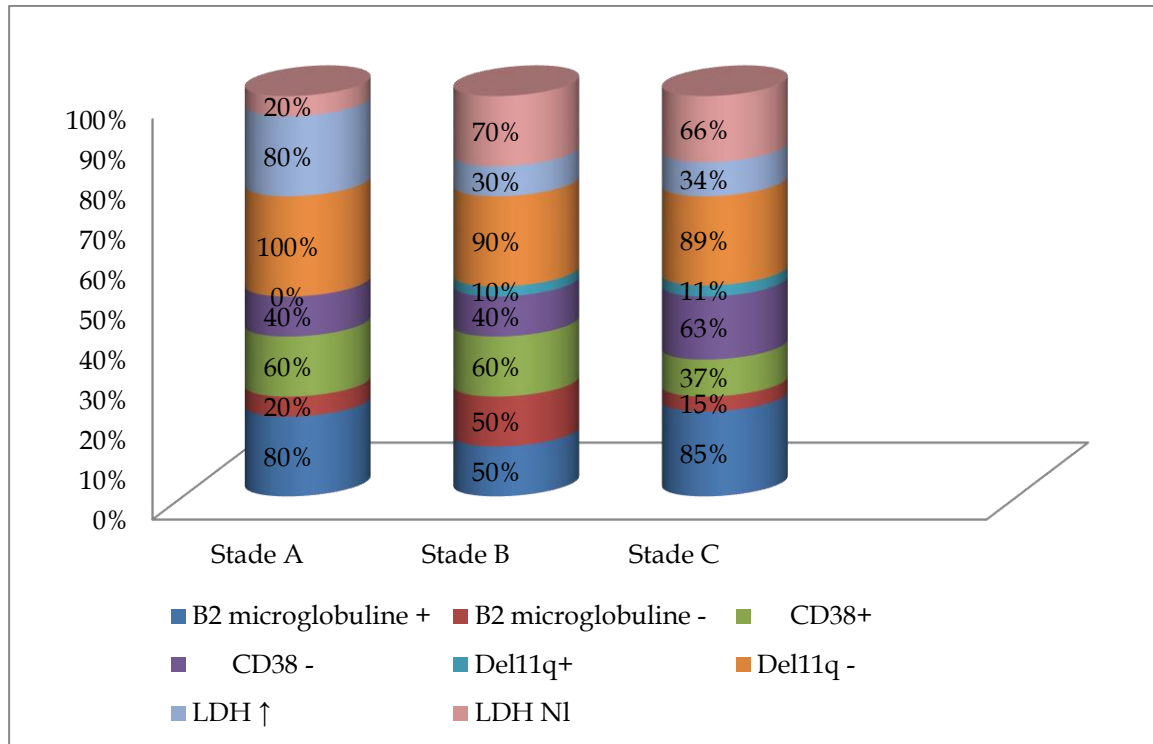


Figure 33 : facteurs pronostiques des patients selon le stade de Binet.

2.6. Bilan des complications :

2.6.1. Le test de coombs direct :

Le test de coombs direct a été réalisé chez tous les patients.

Neuf patients/ 50 (18%) avaient un test de coombs positif de type IgG dans la majorité des cas (8 cas /9 patients soit 89%) et 01 seul de type IgG plus complément.

Parmi les 09 patients, 4/50 (08%) patients ont présenté une authentique anémie hémolytique auto immune avec des stigmates d'hémolyse (taux de réticulocytes > 120000 /mm³ (150000 – 442000/mm³), des taux de LDH > 400 UI/l (600- 3116) et une bilirubine indirecte ≥ 10 mg/l (12 à 25 mg/l).

2.6.2. L'électrophorèse des protéines :

Une hypogammaglobulinémie < 7 g/l a été constatée chez 08 /50 patients soit 16% et < 4 g/l chez 03 patients. Un pic monoclonal de type IgG a été objectivé dans 03 cas (06%) et un pic polyclonal a été retrouvé chez 04 patients (08%).

Le taux moyen de protides totaux était de 67,2 g/l (50 à 85) et celui de l'albumine était de 39,68 g/l (29 - 48,7).

2.7. Bilan pré thérapeutique :

La médiane de la clairance à la créatinine selon la méthode de MDRD était estimée à 70,36 ml / mn avant le début du traitement avec des extrêmes de 63,69 à 103,24. Le bilan hépatique était normal pour tous les patients. La moyenne des taux de transaminases était de 22,01/21 (SGOT/SGPT). La bilirubine totale était ≥ 10 mg/L chez 4 patients à prédominance indirecte en rapport avec une hémolyse.

Toutes les sérologies virales (Ag HBS, HCV et HIV) étaient négatives.

Le test naso pharyngé PCR (polymerase chain reaction) du COVID - 19 était négatif chez tous les patients avant l'immunochimiothérapie.

L'échocardiographie était normale chez tous les patients avec une FE moyenne de 65% (55% - 72%).

Une radiographie du thorax et une échographie abdominale ont été effectuées chez tous les patients avant l'initiation du traitement.

3. Résultats thérapeutiques :

3.1. Le délai entre le diagnostic et le traitement :

Le délai moyen entre le diagnostic et le traitement était de 09 mois (1 à 72 mois).

Douze patients ont présenté une LLC au stade A de Binet ayant progressé vers :

- Un stade C de Binet dans 05 cas dans un délai médian de 36 mois (12 – 72 mois).
- Un stade B dans un cas dans un délai de 66 mois.
- Cinq patients au stade A ont présenté des critères d'une maladie active dont 04 au diagnostic et une patiente après évolution dans un délai inférieur à 06 mois avec des signes généraux et un dédoublement des globules blancs.

3.2. Traitement symptomatique :

- Aucun patient n'a reçu de vaccination (anti pneumococcique, anti haemophilus influenzae B) avant le traitement. Aucune prophylaxie anti infectieuse n'a été prescrite chez nos patients.
- Huit patients /50(16%) ont bénéficié d'une transfusion de culots globulaires avant tout - - traitement avec une moyenne de 2,87 unités (2 – 9 CGR).
- Un patient a reçu des transfusions de plaquettes avant et au cours du traitement (21 concentrés plaquettaires standards).

3.3. Nombre moyen de cures reçues :

Une moyenne de 5,28 cures de R-Bendamustine (2 - 6) était reçue par malade. La durée moyenne du traitement était de 5 mois (1 à 7,5 mois). Le nombre moyen de cures de R-Bendamustine reçu par patient au stade A de Binet était de 5,8 cures, versus respectivement 5,47 et 5,20 au stade B et C de Binet.

Le nombre moyen de cycles reçus chez l'homme est de 5,18 cycles et de 5,64 cycles chez la femme.

Trente cinq patients (70%) ont reçu les 06 cures de chimiothérapie dans les délais (intervalle de 28 jours entre chaque cycle).

Quinze patients (30%) ont reçu moins de 6 cures dont 8 (16%) l'arrêt précoce était lié à la toxicité du traitement.

- **Répartition selon le nombre de cures (tableau XIV) :**

- ✓ 35 patients (70%) ont reçu 06 cures,
- ✓ 04 patients (08%) ont reçu 05 cures,
- ✓ 5 patients (10%) ont reçu 04 cures
- ✓ 02 patients (04%) ont reçu 03 cures
- ✓ 04 patients (08%) ont reçu 02 cures

Tableau XIV : répartition des patients selon le nombre de cures.

Nombre de cures	Nombre de patients N = 50	Pourcentage %
6	35	70%
5	4	08%
4	5	10%
3	2	04%
2	4	08%

Quarante-cinq patients/50 (90%) des patients ont présenté une aplasie post chimiothérapie. La durée moyenne de l'aplasie était de 06 jours. 26 patients au total (52%) ont bénéficié du facteur de stimulation granulocytaire (G-CSF).

La durée moyenne de l'aplasie pour les patients n'ayant pas reçu le G-CSF était de 9 jours et celle des patients ayant bénéficié du GCSF était de 06 jours (P =0,8)

- **Nombre de cures selon le stade de Binet (tableau XV) :**

Trente-cinq patients (70%) ont reçu 06 cures d'immunochimiothérapie :

- 05 patients (100%) au stade A de Binet.
- 06 patients (60%) au stade B de Binet.
- 24 patients (68,6%) au stade C de Binet.

Quinze (30%) patients ont reçu moins de 06 cures :

- 04 (40%) patients au stade B de Binet.
- 11 (31,4%) patients au stade C de Binet.

La différence n'est pas significative entre les différents groupes.

Tableau XV : Nombre de cures selon le stade de Binet.

Stade de Binet	<06 cures N = 15	= 06 cures N = 35	P
Stade A	00	05 (14, 26%)	–
Stade B	04 (26, 7%)	06 (17, 14%)	1,0
Stade C	11 (73, 3%)	24 (68, 6%)	1,0
Total	15 (100%)	35 (100%)	–

• **Nombre de cures selon l'âge (tableau XVI) :**

La différence n'est pas significative entre le nombre de cures reçues en fonction de l'âge des patients.

Tableau XVI : nombre de cures selon l'âge.

Age	< 06 cures N = 15	= 06 cures N = 35	P
65 - 74 ans	11(73, 3%)	26(74, 3%)	0,77
≥75 ans	04 (26, 7%)	09 (25, 7%)	0,778

3.4. Causes d'arrêt du traitement et réduction de doses de Bendamustine

• **Causes d'arrêt du traitement liées à la toxicité :**

Huit patients /50 (16%) ont reçu moins de 06 cures à cause d'une toxicité liée au traitement :

- Quatre patients ont présenté des neutropénies G3 et G4 avec une infection sévère (02 infections pulmonaires à C4 et C5 pour 02 patients, une infection digestive à C4 pour un patient et une neutropénie sévère grade 4 à C5 pour un patient) nécessitant l'arrêt définitif du traitement.
- Un arrêt précoce du traitement après 02 cycles a été observé chez un patient en raison d'une neutropénie sévère associée à une thrombopénie grade 4.
- Un patient a présenté une réaction allergique sévère secondaire au Rituximab.

- Un patient a présenté une réaction allergique sévère à la Bendamustine d'où arrêt définitif du traitement.
- Un patient est décédé après une surinfection cutanée bactérienne sévère (lésions cutanées secondaire à la bendamustine avec surinfection bactérienne) avec neuropathie attribuée au traitement à 03 cures. L'EMG et IRM médullaire étaient en faveur d'une neuropathie axonale post chimiothérapie.
- **Causes d'arrêt du traitement non liées à la toxicité :**
Sept/50 patients ont arrêté le traitement de causes non liées à la toxicité :
 - Un patient est décédé à la 05ème cure suite à un problème cardiaque (cause non liée à la maladie).
 - Une patiente perdue de vue à 04 cures.
 - Un patient refuse la suite du traitement après 3 cures de BR.
 - Deux patients en rémission dont le traitement a été interrompu par manque de Bendamustine.
 - Un patient en échec après deux cures de BR avec del 11q
 - Un patient a progressé à 04 cures.
- **Réduction des doses : (tableau XVII)**

La dose de Bendamustine a été réduite de 25% chez 04 patients (08%) au stade B et C de Binet après la première cure en raison d'une neutropénie grade 3 et 4.

Tableau XVII : doses de Bendamustine en fonction de l'âge.

cures	65-69 ans (n= 22) 100% 75%		70-74ans n = 15) 100% 75%		75-79ans (n=10) 100% 75%		≥80ans (n=03) 100% 75%		Cures non Reçues	Total Cures Reçues	Total Cures non Reçues
1ère cure	22	00	15	00	10	00	03	00	0	50	0
2 ème Cure	22	00	12	03	09	01	03	00	00	50	0
3ème cure	22	00	12	03	07	01	03	00	02	48	02
4ème cure	21	00	10	03	06	01	03	00	04	44	06
5 ème Cure	21	00	07	02	05	01	03	00	05	39	11
6ème cure	19	00	06	01	05	01	03	00	04	35	15

3.5. Evaluation thérapeutique (figure 34) :

Tous les patients ont reçu un minimum de deux cures et sont évaluables pour la réponse thérapeutique. Un médullogramme a été réalisé chez 26 patients/50 (52%) et une biopsie osseuse chez 44 patients/50 (78%).

- Une réponse globale a été obtenue chez 47 /50 patients (94%) dont :
 - 33 cas (66%) de rémissions complètes (RC) selon les critères de l'IWCLL (documentées aussi par biopsie médullaire).
 - 2 cas (04%) de rémissions complètes incertaines (patients ayant présenté des critères de RC avec persistance de cytopénies) selon les critères l'IWCLL (documentées par biopsie médullaire).
- 11 cas (22%) de rémissions partielles (seul 08 cas ont bénéficié d'une PBO).
- 01 cas (02%) de rémission partielle nodulaire.
- Un échec a été observé chez 2 patients (04%).
- Une progression dans 01 cas soit 02%.

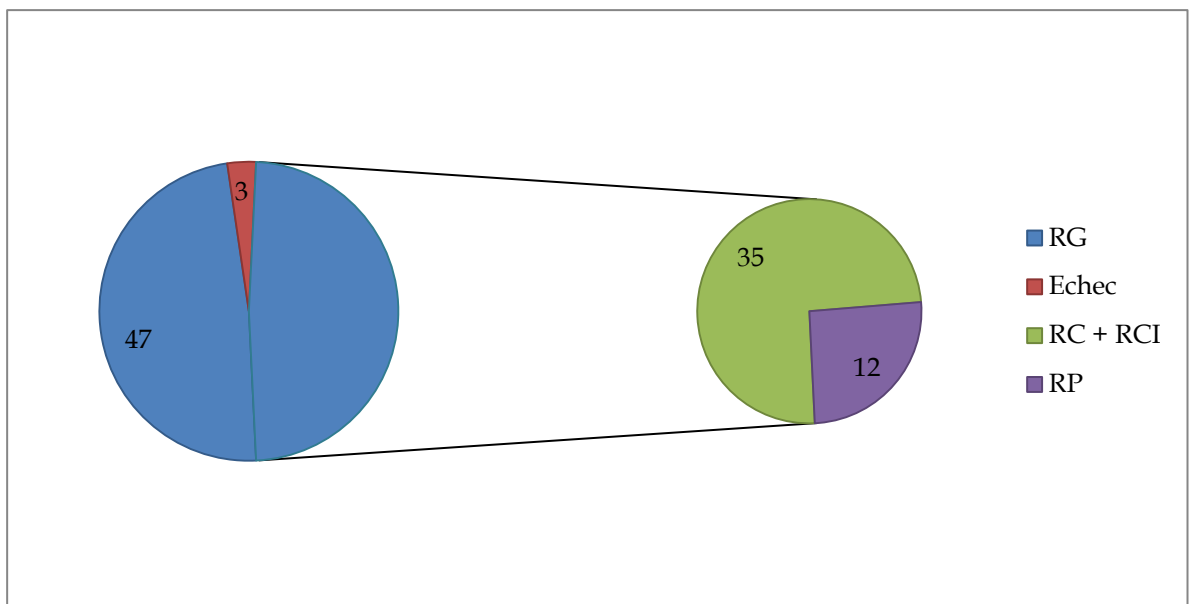


Figure 34 : réponse thérapeutique des patients.

3.5.1. Le taux de réponse selon le nombre de cures (tableau XVIII) :

Le taux de réponse globale et de réponse complète étaient meilleurs chez les patients ayant reçu 06 cures 35 cas /47 (74%) de RG et 86 % de RC (30 cas /35) versus 12 cas /47 (26%) de RG et 14% de RC (5 cas /35) pour les patients ayant reçu moins de 06 cures avec respectivement une différence significative (**P= 0.006**).

Tableau XVIII : Taux de réponse selon le nombre de cures.

Nombre de cures	CURES < 06 (n = 15)	CURES = 6 (n = 35)	P
RG (n = 47)	12 (26%)	35 (74%)	0,0016
RC+ RCI (n = 35)	05 (14%)	30 (86%)	0,006
RP + RPN (n = 12)	07 (58%)	05 (42%)	0,26
ECHEC/PROGRESSION	03 (25%)	00	–

3.5.2. Le taux de réponse selon l'âge (tableau XIX) :

Les résultats obtenus sont similaires dans les différentes tranches d'âge, dans la tranche d'âge de 65 -69 ans on a constaté 22 cas / 47 de RG (47%) et 18 cas/ 35 de RC (51%) versus 25 cas/47 de RG (53%) et 17 cas/ 35(49%) de RC pour la tranche de patients âgés de plus de 70 ans sans différence significative (P= 0,7).

Tableau XIX : Taux de réponse selon l'âge.

AGE	RG (n = 47)	RC (n = 35)	RP (n = 12)	ECHEC Progression (n = 03)
65-69 ans N=22	22 (47%)	18(51%)	04 (33%)	0
≥70 ans N= 28	25 (53%)	17(49%)	8 (67%)	03 (100%)
P	0,53	0,7	0,970	–

3.5.3. Le taux de réponse selon l'âge et le nombre de cures :

Le taux de réponses complètes est meilleur quelque soit l'âge chez les patients ayant reçu les 06 cures avec un taux de RC (16 cas/18) de 89% et (12 cas /17) 71% respectivement versus 11 % (2 cas/18) et 29% (5 cas /17) pour les patients ayant reçu moins de 06 cures.

Tableau XX : Taux de rémission complète en fonction de l'âge et du nombre de cures.

	<06 cures (n= 15)	= 06 cures (n = 35)	P
65- 69 ans (n = 18)	2 (11%)	16 (89%)	< 0,001
≥70 (n = 17)	5(29%)	12(71%)	0,003

3.5.4. Le taux de réponse selon ECOG (figure 35) :

Le taux de rémission globale et de rémission complète est meilleur dans le groupe de patients avec un ECOG 0-1 avec respectivement 96% (41 cas /43) et 75 % versus 86% (6 cas /7) de RG et 43% (3 cas /7) de RC dans le groupe de patients avec un ECOG 2 sans différence significative (P=0,30).

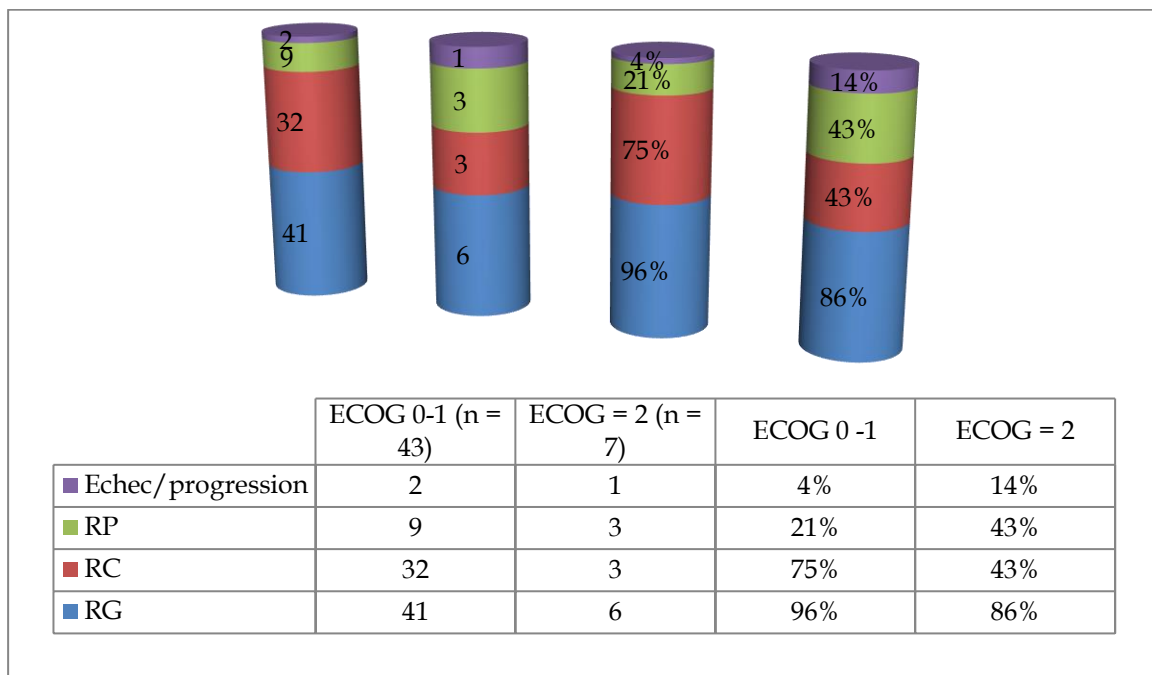


Figure 35 : taux de réponse selon ECOG.

3.5.5. Le taux de réponse selon la forme Bulky (tableau XXI et XXII) :

Le taux de rémission globale et complète semble meilleur dans les formes non Bulky avec adénopathies < 5cm avec 95% de remissions globales (39 cas /41) dont 73% (30 cas /41) de rémissions complètes versus 89%(08 cas/9) de RG et 55% (5 cas /09) de RC en cas de forme Bulky ≥ 05 cm (P=0,52).

Le taux de réponse globale et complète semble meilleur dans les formes avec un débord splénique < 06 cm avec 97% de RG (30 cas /31) et 75% de RC (23 cas/ 31) versus respectivement 90% (17 cas /19) et 63% (12 cas /19) dans les formes avec débord splénique ≥ 6cm, la différence n'est pas significative (P=0,4).

Tableau XXI : taux de réponse selon la forme Bulky ganglionnaire

Forme Bulky Ganglionnaire	Forme ganglionnaire < 05 cm (n= 41)	Forme Bulky ganglionnaire ≥ 05 cm (n = 09)	P
RG (n = 47)	39 /41 (95%)	8/9 (89%)	0,43
RC (n =35)	30/41 (73%)	5/9 (55%)	0,52
RP (n = 12)	9/41 (22%)	3/9 (34%)	0,76
Echec/progression (n= 03)	2/41 (05%)	1/9 (11%)	0,45

Tableau XXII : taux de réponse selon le débord splénique

Forme Bulky Splénique	SPMG < 06CM (n= 31)	SPMG ≥06CM (n= 19)	P
RG n = 47	30/31 (97%)	17/19 (90%)	0,65
RC n = 35	23/31 (75%)	12/19 (63%)	0,40
RP n = 12	7/31 (22%)	5/19 (27%)	0,96
ECHEC/ PROGRESSION n = 03	1/31 (03%)	2/19 (10%)	0,32

3.5.6. Le taux de réponse selon le stade de Binet (tableau XXIII) :

Le taux de rémission globale et complète semble meilleur dans les stades A (100% de RG et de RC) et B de Binet (100% de RG et 70% de RC) versus 91% de RG et seulement 65% de RC pour le stade C de Binet.

Tableau XXIII : taux de réponse selon le stade de Binet

Stade de Binet	A	B	C	P
RG (n = 47)	5/5 (100%)	10/10 (100%)	32/35 (91%)	0,89
RC (n =35)	5/5 (100%)	7/10 (70%)	23/35 (65%)	0,75
RP (n = 12)	0/5 (0%)	3/10 (30%)	9/35 (26%)	–
ECHEC/PROGRESSION (n = 03)	0/5 (0%)	0	3 /35 (09%)	–

3.5.7. Le taux de réponse selon les facteurs pronostiques biologiques :

- **Le taux de réponse selon le CD 38 et la B2 microglobuline (tableau XXIV) :**

Le taux de réponse globale et de rémission complète est meilleur chez les patients avec CD38 négatif avec un taux de RG de 96% (24 cas /25) et un taux de RC de 76% (19cas / 25) versus 91% de RC (20 cas /22) et 68% (15 cas /22) de RG en cas de CD38 positif, mais sans différence significative P = 0,54.

Le taux d'échec et de progression est plus important dans le groupe avec CD38 positif avec 09%(2 cas/22) versus 04% (01 cas /25) en cas de CD38 négatif.

Le taux de RG est identique dans les 02 groupes de patients, quelque soit le taux de B2 microglobuline (91% versus 96%).Le taux de RC complète est plus faible en cas de B2M \geq 3,5 mg/l il est de 68% (27 cas /39) versus 73% (8 cas /11) lorsque le taux de B2M est $<$ 3,5 mg/l mais la différence n'est pas significative P=0,88.

Tableau XXIV : taux de réponse selon l'expression du CD38 et le taux de B2 M.

CD38 (n = 47)	Négatif (n = 25)	Positif (n=22)	P	B2 M (n = 50)	<3,5 mg/l (n = 11)	≥3,5 mg/l (n = 39)	P
RG (n = 44)	24/25 (96%)	20/22 (91%)	0,90	RG (n = 47)	10/11 91%	37/39 94%	0,85
RC (n = 34)	19/25 (76%)	15/22 (68%)	0,54	RC (n = 35)	8/11 73%	27/39 68%	0,88
RP (n = 10)	5/25 (20%)	5/22 (23%)	0,89	RP (n = 12)	2/11 18%	10/39 26%	0,91
ECHEC/ PROGRESSION (n = 03)	1/25 (04%)	2/22 (09%)	0,90	Echec Progression (n = 03)	1/11 09%	2/39 06%	0,88

- **Le taux de réponse selon la cytogénétique (anomalie 11q) (tableau XXV) :**

La del 11q a été constatée chez 05 patients (10%), malgré le mauvais pronostic de cette dernière, un taux de rémission complète a été obtenu dans 04 cas /5 et 01 seul échec thérapeutique a été observé.

Le taux de réponse globale semble meilleur chez les patients sans del 11q avec un taux de RG de 96% versus 80% en cas de del 11q.

Malgré le mauvais pronostic de la présence de la del 11q le taux de réponse complète a été obtenu dans 4 cas /5.

Tableau XXV : taux de réponse en fonction de la présence de la del 11q

Del 11q	POSITIVE (n=5)	NEGATIVE (n= 45)	P
RG (n = 47)	4/5	43 /45 (96%)	0,87
RC (n = 35)	4/5	31/45 (69%)	1
RP (n= 12)	0	12 (27%)	—
ECHEC /PROGRESSION (n = 03)	1	2 (04%)	—

4. Devenir des patients (figure 36) :

A la date de point (janvier 2022), après un suivi médian de 25 mois (10 à 45 mois), aucune rechute n'a été constatée.

- 41 /50 patients (82%) sont vivants dont 40 patients sont en réponses persistantes, un patient est vivant en progression. 06 patients (12%) sont décédés et 03 patients sont perdus de vue en réponses partielles.
- Parmi les 06 patients décédés :
 - ✓ 02 patients (04%) sont décédés en échec thérapeutique,
 - ✓ 01 patient est décédé de toxicité à la bendamustine,
 - ✓ 01 patient est décédé d'infection pulmonaire
 - ✓ 02 décès non liés à la maladie ni à la toxicité du traitement.

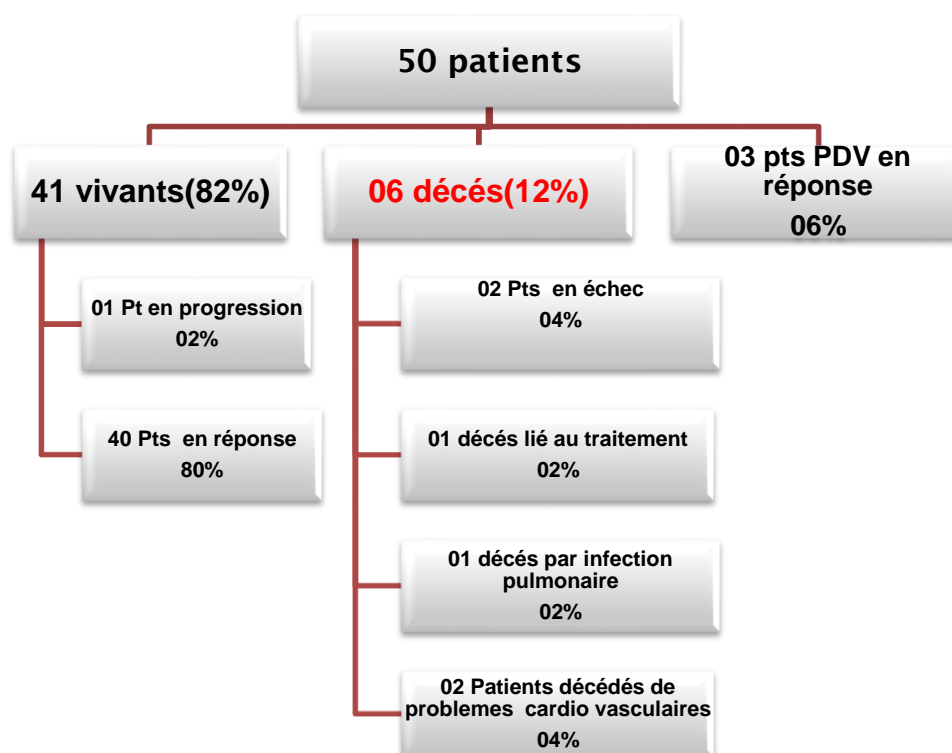


Figure 36 : Devenir des patients.

- **Les échecs primaires :**

Parmi les 50 patients, trois (06%) patients étaient en échec thérapeutique ou en progression.

- Deux patients sont décédés en échec thérapeutique dont un décédé après une deuxième ligne thérapeutique (chloraminophène) et l'autre est décédé à domicile.
- Un patient a progressé après la 04ème cure R-Bendamustine.

Les trois patients étaient au stade C de Binet avec une forme tumorale. Deux patients avaient une splénomégalie volumineuse (débord splénique ≥ 10 cm) et un patient a présenté des adénopathies volumineuses et une hypertrophie amygdalienne. Deux patients avaient un CD 38 positif et un patient avait une délétion 11q positive.

5. Evaluation de la toxicité du protocole R-BENDAMUSTINE :

Les effets indésirables ont été appréciés selon la cotation OMS des effets secondaires des traitements anti-cancéreux en grades de 0 à 4 (voir annexe 4).

Les toxicités hématologiques grade 3 et 4 sont les toxicités les plus fréquemment observées en particulier les neutropénies grade 3 et 4.

Le nombre total de cycles reçus est de 262. Parmi ces 262 cycles, seulement 250 cures ont été contrôlées (94%) pour la toxicité hématologique.

Le G-CSF a été prescrit chez 28 patients sur 50 (56%) en cas de neutropénie grade 3 et grade 4 avec une moyenne de 6,82 injections (5 à 21 injections/ 06 cycles) par malade pour une durée moyenne de 06 jours.

5.1. Toxicité hématologique précoce :

La toxicité hématologique précoce est un effet secondaire survenant après traitement et d'une durée inférieure à 02 mois.

La toxicité hématologique tous grade confondus (anémie, thrombopénie et neutropénie) a été observée comme suit :

- Une anémie de grade 1 à 4 a été observée dans 32 cycles/250 soit 12,8% dont 10 cycles de grade 3 et 4 (04%).
- Une thrombopénie G1 à G4 : 44 cycles/250(17,6%) dont 12 cycles G3 et G4 (4,8%)
- Une neutropénie G1 à G4 dans 200 cycles/250 (80%) dont 82 cycles de grade 3 et 4 (32,8%).
- Une toxicité hématologique G3 et G4 (anémie, thrombopénie et neutropénie) a été observée dans 104 cycles /250 soit 41,6%.
- Une leucopénie grade 1 à 4 dans 220 cycles /250 (88%).

Le nadir des cytopénies est survenu en moyenne entre le dixième et le treizième jour post cure.

5.1.1. ANEMIE (tableau XXVI) :

- Huit patients sur 50 (16%) ont été transfusés en culots globulaires durant le traitement par R-B. La moyenne en culots globulaires était de 2,87 unités.
- Une anémie grade 1 et 2 a été observée dans 22 cycles /250 (8,8%), G1= 7 cycles /250(2,8%) et G2 : 15 cycles /250 (06%).
- Une anémie G3 et G4 : dans 10 cycles /250 (04%), G3 : 5 cycles/250 (02%) et grade 4 : 5 cycles /250 (02%)

Tableau XXVI : répartition de l'anémie selon les grades au cours des 06 cycles de RB.

	Anémie Grade 1	Anémie Grade 2	Anémie Grade 3	Anémie Grade 4
Cycle 1	4(57%)	5(33%)	0	0
Cycle 2	3 (43%)	4 (27%)	0	0
Cycle 3	0	2 (13%)	2 (40%)	2 (40%)
Cycle 4	0	2 (13%)	1(20%)	1(20%)
Cycle 5	0	1(7%)	1(20%)	1(20%)
Cycle 6	0	1 (7%)	1 (20%)	1 (20%)
Total	7(2,8%)	15 (06%)	5 (02%)	5 (02%)

5.1.2. THROMBOPENIE (tableau XXVII) :

- Deux patients /50 (04%) patients ont nécessité des transfusions de concentré plaquettaires standards durant l'aplasie post chimiothérapie.
- Une thrombopénie grade 1 et 2 est constatée dans 32 cycles /250 (12,8%), G1 : 6 cycles /250 (2,4%) et G2 : 26 cycles/250 (10,4%).
- Une thrombopénie G3 et G4 : 12 cycles/250 (4,8%), G3 : 10 cycles /250 (04%) et G4 : 02 cycles /250 (0,8%)

Tableau XXVII : répartition des thrombopénies selon les grades au cours des 06 cycles de RB

	Thrombopénie Grade 1	Thrombopénie Grade 2	Thrombopénie Grade 3	Thrombopénie Grade 4
Cycle 1	2 (33%)	7 (27%)	5 (50%)	02 (100%)
Cycle 2	2 (33%)	6 (23%)	2 (20%)	0
Cycle 3	1 (17%)	5 (19%)	1(10%)	0
Cycle 4	1 (17%)	6 (23%)	2 (20%)	0
Cycle 5	0	2 (08%)	0	0
Cycle 6	0	1(04%)	0	0
Total	6 (2,4%)	26 (10,4%)	10 (04%)	02 (0,8%)

5.1.3. LEUCOPENIE :

- Une leucopénie G1 à G4 est observée dans 220 cycles/250 (88%)
- Une leucopénie grade 1 et grade 2 a été observée dans 130 cycles /250 (52%) : G1 : 50 cycles /250 (20%) et G2 :80 cycles /250 (32%).
- Une leucopénie grade 3 et 4 a été observée dans 90 cycles /250 (36%) : G3 : 64 cycles /250(25,6%) et G4 : 26 cycles /250 (10,4%).

5.1.4. NEUTROPENIES (tableau XXVIII) :

- Une neutropénie grade 1 et 4 a été observée dans 200 cycles /250 (80%).
- Une neutropénie de grade 1 et grade 2 a été constatée dans 118 cycles /250 (47,2%) : G1 : 40 cycles /250 (16%) G2 : 78 cycles /250 (31,2%).
- Une neutropénie G3 et G4 a été observée dans 82 cycles /250 (32,8%) : G3 :57 cycles /250 (22,8%) et G4 : 25 cycles / 250 (10%).

Tableau XXVIII : répartition des neutropénies selon les grades au cours des 06 cycles de BR.

	Neutropénie Grade 1	Neutropénie Grade 2	Neutropénie Grade 3	Neutropénie Grade 4
Cycle 1	6 (15%)	15 (19%)	15 (26%)	5 (20%)
Cycle 2	8 (20%)	14 (18%)	10 (17%)	4 (16%)
Cycle 3	5 (13%)	12 (15%)	08 (14%)	5 (20%)
Cycle4	6 (15%)	10 (13%)	10 (17%)	4 (16%)
Cycle 5	8 (20%)	14 (18%)	8 (14%)	5 (20%)
Cycle 6	7 (17%)	13 (17%)	6 (11%)	2 (08%)
Total	40 (16%)	78 (31,2%)	57(22,8%)	25 (10%)

5.1.5. LYMPHOPENIE :

- Une lymphopénie <0,4 G /L a été observée dans 30 cycles /250 (12%).

5.2. Les complications infectieuses :

5.2.1. Les complications infectieuses durant le traitement :

Les infections sont les complications les plus fréquentes, 12 patients sur 50 ont présenté des complications infectieuses soit 24%.

- Trois patients /50 (06%) ont été traité en hospitalisation pour infection sévère, Parmi ces infections, on a déploré 02 décès/12 (16%).
- Neuf patients /50 (18%) ont été traités en ambulatoire par antibiothérapie par voie orale.
- Les infections les plus fréquentes étaient bactériennes documentées, observées chez 10/12 patients (83%) :

- ✓ 5 cas /10 (50%) elles sont de siège pulmonaire,
- ✓ 3 infections cutanées (30%).
- ✓ 01 infection digestive (10%).
- ✓ 0 1 infection urinaire (10%).
- Deux infections ont été documentées biologiquement, elles étaient à E.coli sur un ECBU et une coproparasitologie des selles.
- Une infection urinaire et digestive était récurrente chez 02 patients au 3^{ème} et 4^{ème} cycle liée à une neutropénie grade 4.

5.2.2. Les infections tardives après la fin du traitement :

-Les infections tardives après la fin du traitement entre 3 et 12 mois :
Deux patients (04%) ont présenté une infection pulmonaire après 03 et 06 mois de la fin du traitement. Un patient est décédé suite à son infection.

5.2.3. Une infection covid- 19 a été observée chez un patient en rémission après 02 ans de la fin du traitement avec une thrombopénie sévère. L'infection a bien évolué après traitement.

5.3. Toxicité extra-hématologique :

Six patients (12%) ont présenté une toxicité de grade 2 et 3 secondaires à la perfusion du Rituximab .les symptômes les plus fréquents étaient de la fièvre, des frissons et des signes respiratoires. Tous ces signes ont disparu après la diminution de la vitesse de perfusion.
Une toxidermie de grade 3 secondaire au Rituximab a été observée chez un patient après la 2^{ème} cure d'où l'arrêt définitif du Rituximab.

Un cas d'exanthème bulleux a été constaté chez un malade après administration de la Bendamustine d'où son arrêt définitif.

Aucun cas de syndrome de lyse tumoral ou de toxicité rénale n'a été constaté.

6. Courbes de survie :

La médiane de suivi de cette cohorte est de 25 mois (10 à 45 mois), 07 événements ont été observés (échec/progression et décès). 06 patients sont décédés au moment du recueil des données. On a observé 02 échecs et une progression. Aucune rechute n'a été constatée.

6.1. Courbe de survie globale :

On a observé 06 décès à 20 mois.

La survie globale à 24 et à 45 mois est de 85% avec un intervalle de confiance IC à 95% : [79% – 90%]

La médiane de survie globale n'est pas atteinte

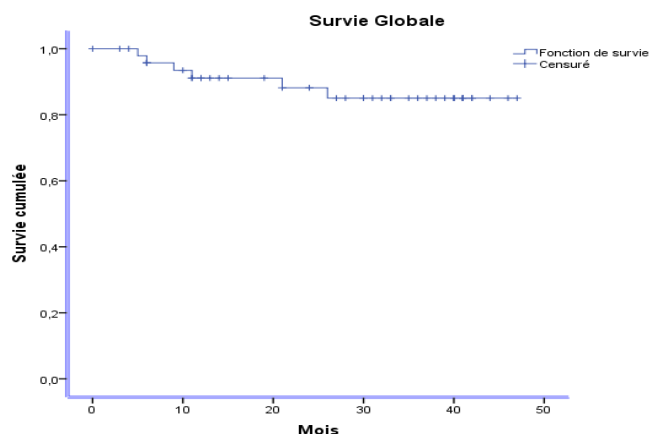


Figure 37 : survie globale de tous les patients à 45 mois.

6.2. Courbe de Survie sans évènements :

- Sept (07) évènements ont été observés à 24 mois et à 45 mois.
- La survie sans évènements à 45 mois est de 85% avec un intervalle de confiance IC à 95% : [79,8% - 90,2%].
- La médiane de survie sans évènement n'est pas atteinte.

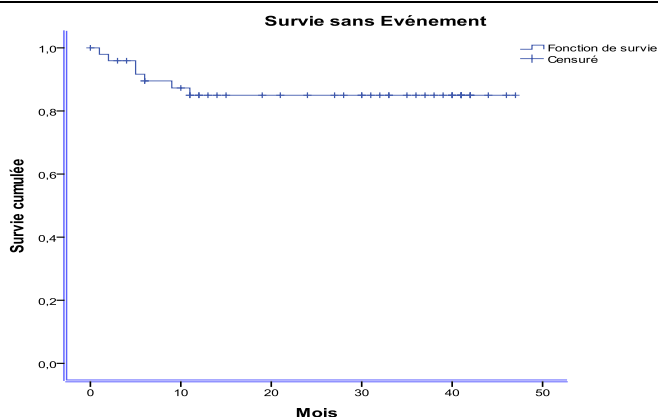


Figure 38 : survie sans évènements de tous les patients à 45 mois.

6.3. Courbe de Survie sans progression :

- Cinq(05) évènements ont été observés entre 24 et 45 mois :
 - 04 patients sont décédés en rapport avec la LLC ou la toxicité du traitement et 02 autres patients sont décédés suite à un problème cardiaque non lié à la LLC.
 - 1 patient a progressé en cours de traitement.
- La survie sans progression (SSP) est de 89,2% à 24 et à 45 mois IC à 95% : [84,6% - 93,8%].
- La médiane de survie sans progression n'est pas atteinte.

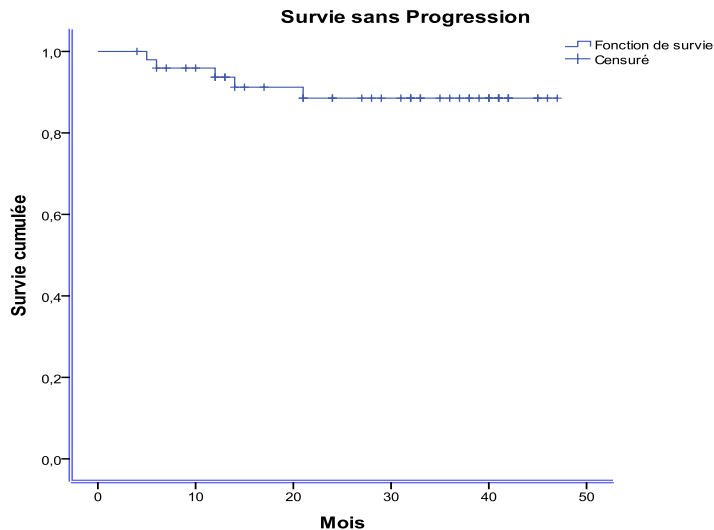


Figure 39 : survie sans progression de tous les patients à 45 mois.

6.4. Courbes de survie selon l'âge :

6.4.1. Survie Globale selon l'âge :

La SG à 45 mois est de 85,5% (04 décès) pour les patients âgés de moins de 75 ans. [IC à 95% : 80,7% - 93,1 %]

La SG à 45 mois quand l'âge est ≥ 75 ans est de 80,2% (02 décès) [IC à 95% : 67,4% - 93%]

La médiane n'est pas atteinte pour les deux groupes de patients.

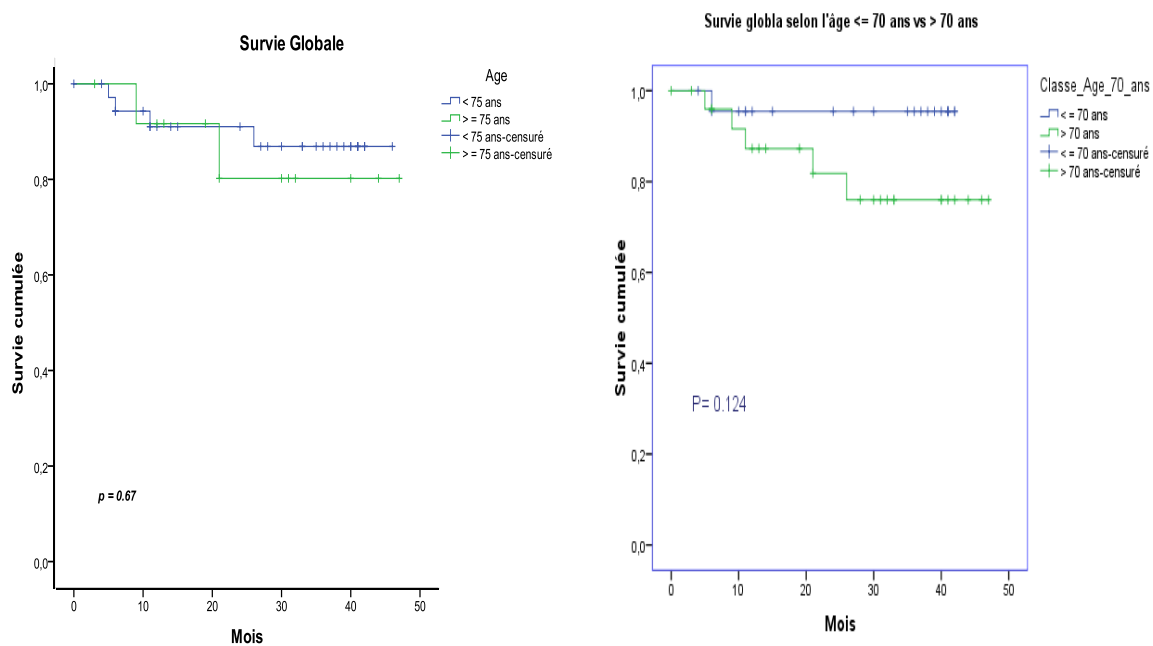
La différence n'est pas significative ($P = 0,67$).

La SG à 45 mois dans la tranche d'âge > 70 ans est de 76% (05 décès) [IC à 95% : 66,4% - 85,6%]

La SG à 45 mois pour les patients dont l'âge est ≤ 70 ans est de 95,5% (01 décès) [IC à 95% : 91,1% - 99,9%]

La médiane n'est pas atteinte pour les deux groupes de patients.

La différence n'est pas significative ($p = 0,12$).



Figures 40 : survie globale en fonction de l'âge

6.4.2. Survie Sans Evènements selon l'âge :

Tous les évènements ont été observés entre 1 et 24 mois

La Survie Sans Evènements à 45 mois quand l'âge est < à 75 ans est de 85,5% (05 évènements) [IC à 95%: 84,9 % - 86,1%].

La SSE à 45 mois est de 83,9% (02 évènements) e quand l'âge est ≥ à 75 ans de 83,9% [IC à 95%: 73,5 % - 94,3 %]

La médiane de SSE n'est pas atteinte dans les 02 groupes de patients

La différence n'est pas significative (P= 0,87).

La SSE à 45 mois chez les patients dont l'âge est ≤ 70 ans est de 95,5% [IC à 95% :91,1% - 99,9%].

La SSE à 45 mois chez les patients agés de plus de 70 ans est de 75,9% [IC à 95% : 67,3% - 84,5%]

La médiane n'est pas atteinte dans les 02 groupes de patients.

La différence n'est pas significative (p= 0,064)

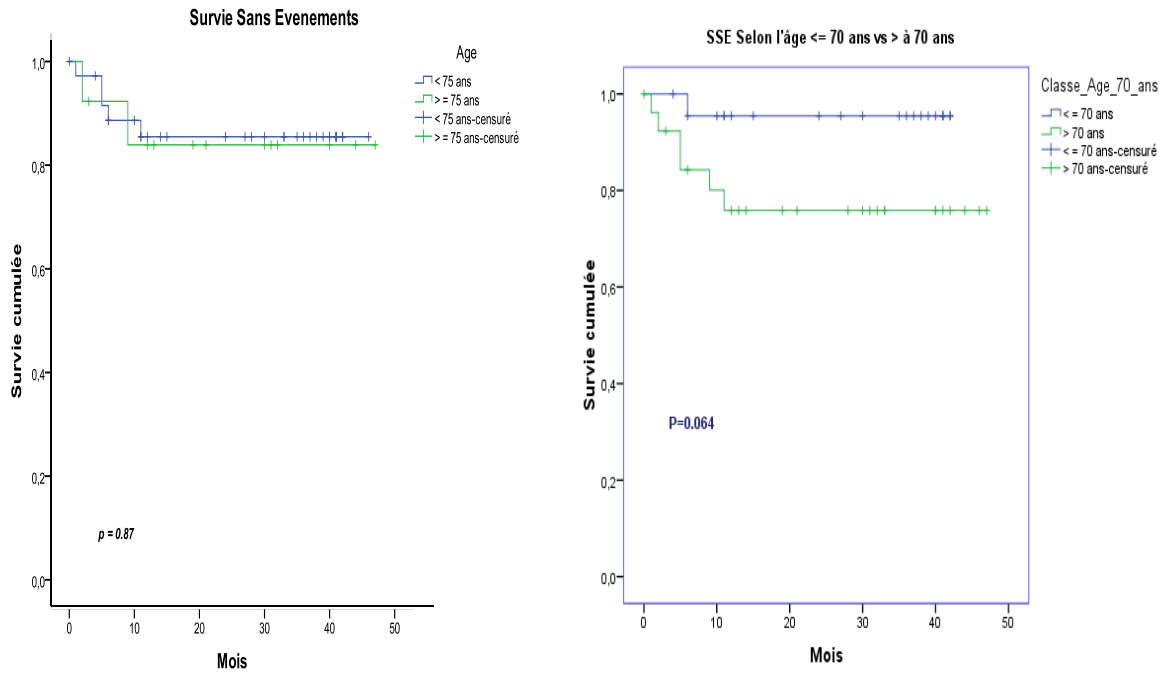


Figure 41 : Survie Sans Evènements en fonction de l'âge

6.4.3. Survie Sans Progression en fonction de l'âge :

La SSP à 45 mois quand l'âge est < 75 ans (04 événements) est de 88,1% [IC à 95% : 82,5 % - 93,7%]

La SSP est de 92,3% à 45 mois (01 événement) quand l'âge \geq 75 ans [IC à 95% : 84,9% - 99,7%]

La médiane n'est pas atteinte dans les deux tranches d'âge.

La différence n'est pas significative ($P=0,76$).

La SSP à 45 mois est de 83,6% pour les patients âgés de plus de 70 ans [IC à 95% : 82,85% - 91,1%]

La SSP à 45 mois pour les patients dont l'âge \leq 70 ans est de 95,5% [IC à 95% : 91,1% - 99,9%].

La médiane de survie n'est pas atteinte dans les 02 groupes de patients. La différence n'est pas significative ($p= 0,19$)

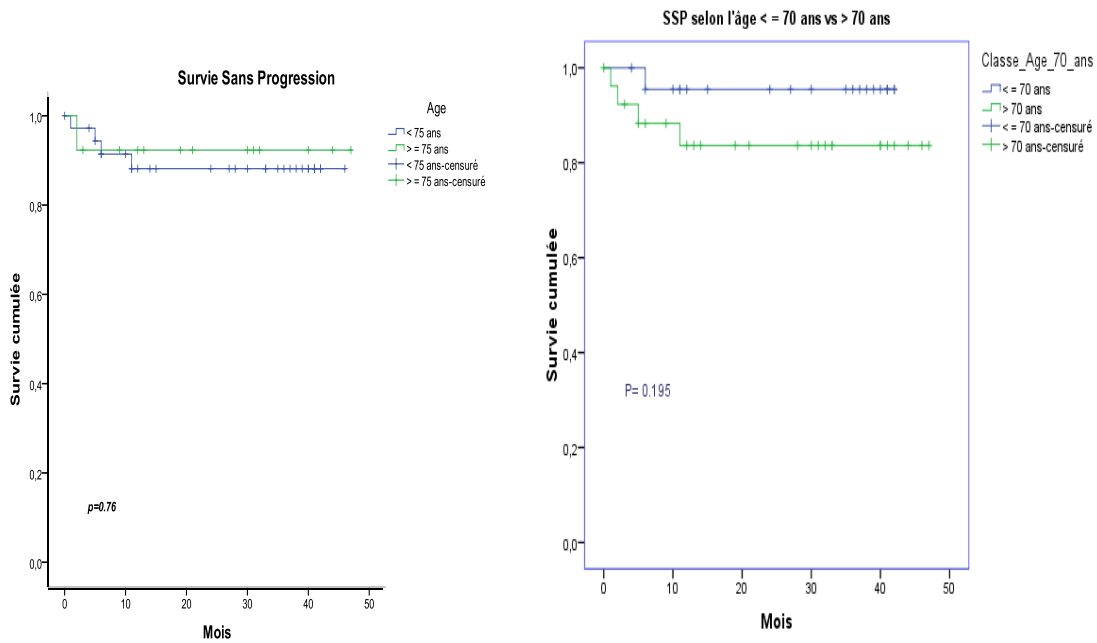


Figure 42 : courbe de survie sans progression selon l'âge.

6.5. Courbes de survie selon le sexe :

6.5.1. Survie Globale selon le sexe :

Elle est de 100% à 45 mois pour le sexe féminin 11/11 avec un [IC à 95% : 95% -100%]

Elle est de 89% à 12 mois (04 décès) et de 81,9% (06 décès) à 45 mois avec un [IC à 95% : 75,1% - 88,7%]

La SG est meilleure chez la femme que chez l'homme mais sans différence significative ($P = 0,23$).

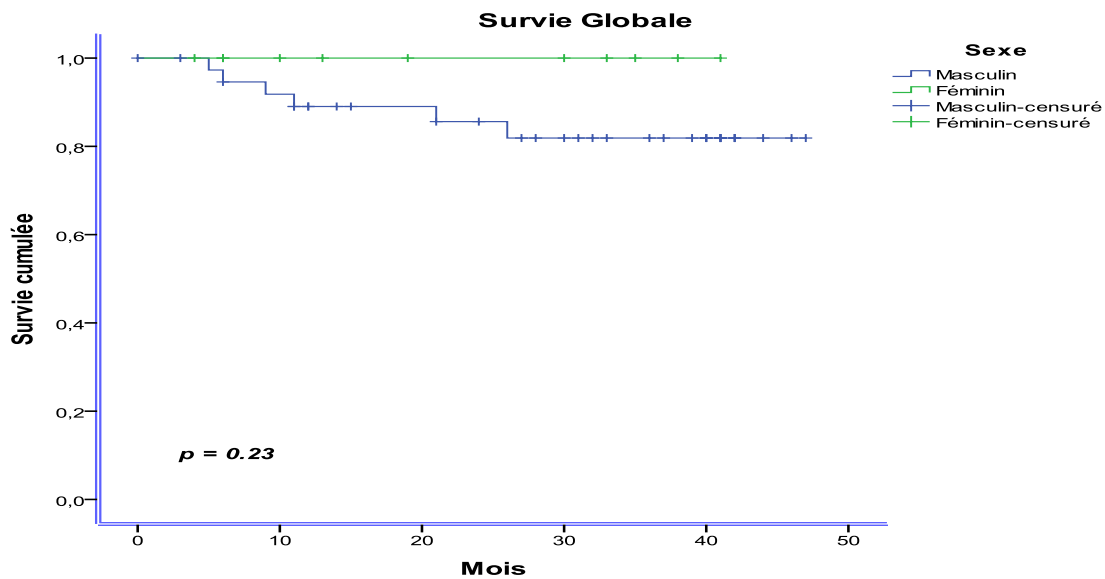


Figure 43 : survie globale selon le sexe.

6.5.2. Survie Sans Evènements en fonction du sexe :

La survie sans événements est de 100% à 45 mois pour le sexe féminin avec un [IC à 95% : 95% -100%].

Pour le sexe masculin, la SSE est de 81,2% à 12 mois (5 événements) et de 79,5% à 45 mois (7 événements) avec un [IC à 95% : 74,8% - 87,6%].

La différence n'est pas significative ($P = 0,16$).

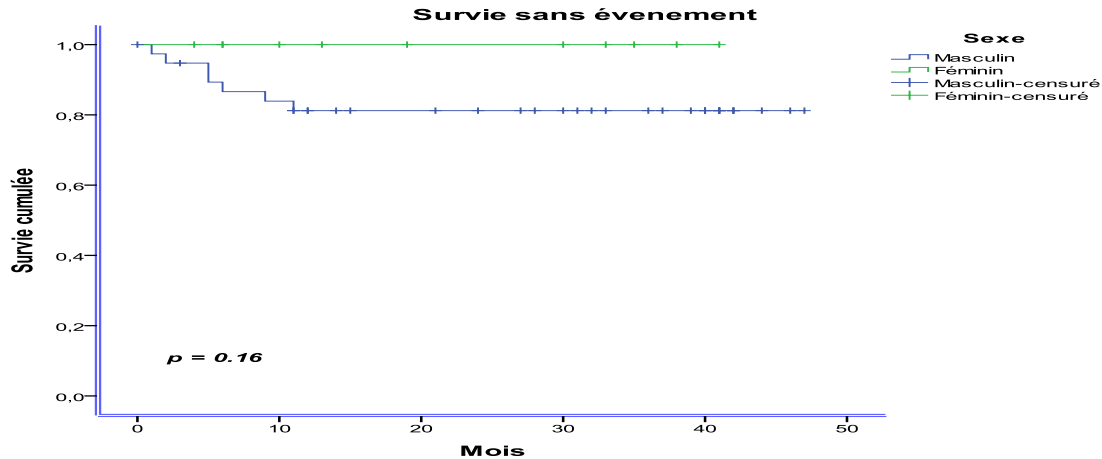


Figure 44 : Survie sans événements selon le sexe.

6.5.3. Survie sans progression selon le sexe :

La SSP du sexe féminin est de 100% à 45 mois avec un [IC à 95%: 95% - 100%].

La SSP à 45 mois est de 85,9% pour le sexe masculin (05 événements) avec un [IC à 95% : 80% - 91,8%].

La médiane n'est pas atteinte pour les 02 groupes de patients.

La différence n'est pas significative ($P = 0,26$).

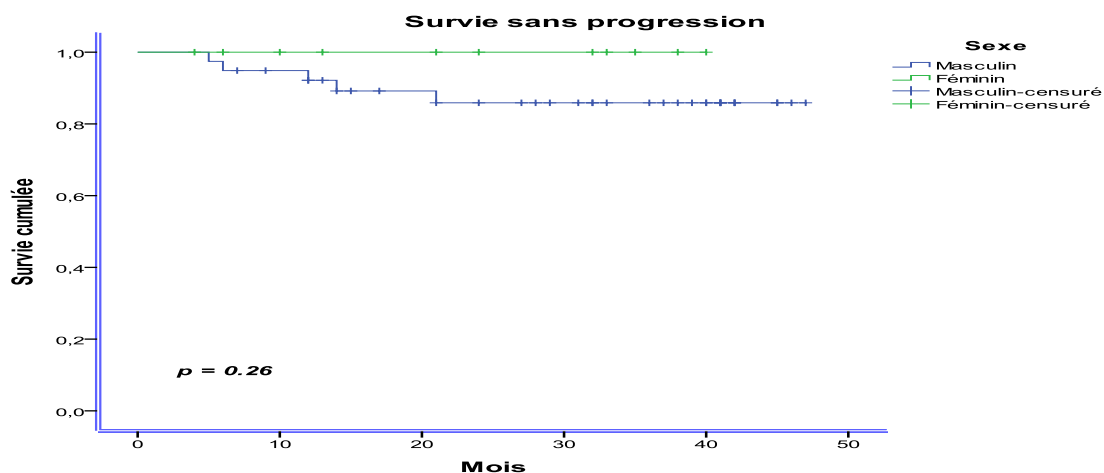


Figure 45 : survie sans progression en fonction du sexe.

6.6. Courbes de survie selon la présence ou l'absence de comorbidités :

6.6.1. Survie globale selon la présence ou l'absence des comorbidités :

Cinq décès ont été constatés chez les 32 patients avec comorbidités associées (15,62%) à 45 mois.

La Survie Globale à 45 mois est de 80,1% avec un [IC à 95% : 72,1% - 88,1%].

Un décès est survenu chez les 18 patients sans comorbidités associées (5,55%). La survie globale à 45 mois est de 94,4% avec un [IC à 95% : 89% - 99,8 %].

La médiane de SG n'est pas atteinte dans les deux groupes. La différence est non significative (P :0,27)

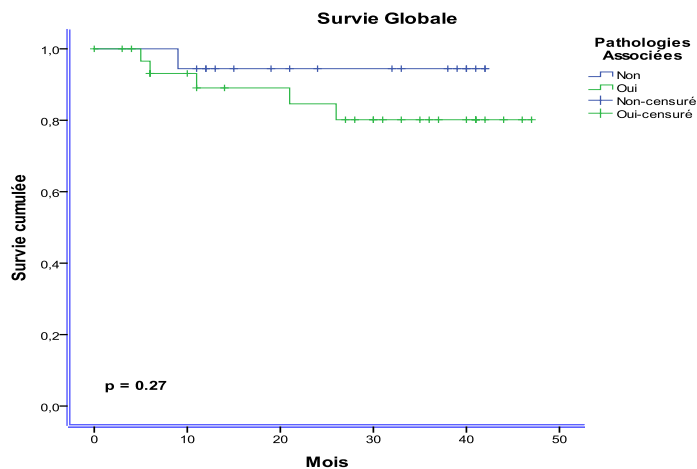


Figure 46 : Survie globale selon la présence ou l'absence de comorbidités.

6.6.2. Survie Sans Evènements selon la présence ou l'absence des comorbidités :

La SSE à 45 mois est de 79,2% (06 évènements) en cas de comorbidités associées avec un [IC à 95% : 71,6% - 86,8%].

La SSE est de 94,4 % à 45 mois en absence de comorbidités associées (01 évènement) avec un [IC à 95% : 89% - 99,8%].

La différence est non significative (P :=0,15).

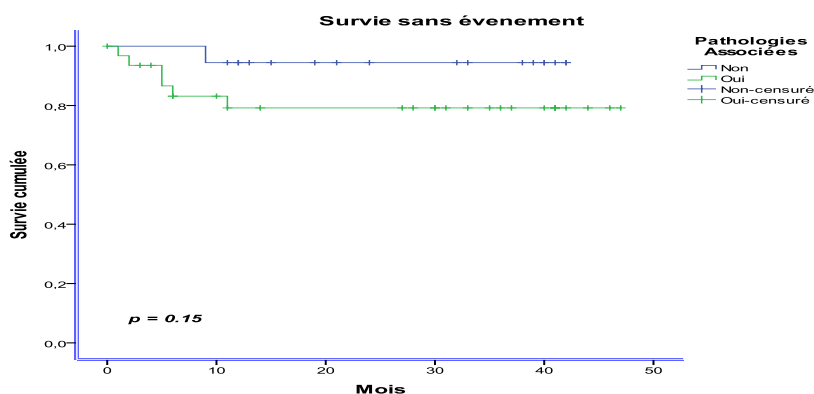


Figure 47 : Survie sans évènements selon la présence ou l'absence de comorbidités.

6.6.3. Survie Sans Progression selon la présence ou l'absence de comorbidités :

La SSP à 45 mois est de 82,3% en cas de comorbidités associées(05 événements) avec un [IC à 95% : 75,1% - 89,5%]

La SSP est à 100% à 45 mois en absence de comorbidités associées avec un [IC à 95% : 95% - 100%], la différence est à la limite de la significativité(**P = 0.085**).

La Médiane de survie est non atteinte dans les 02 groupes de patients.

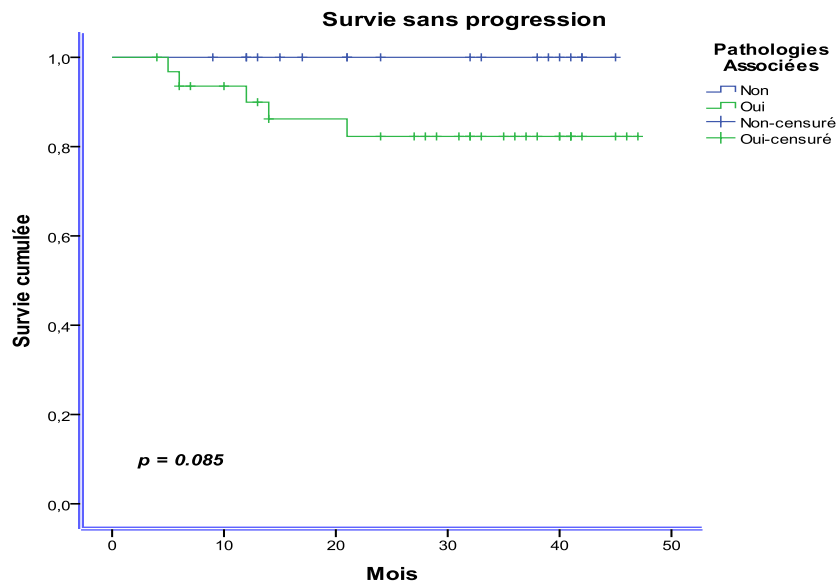


Figure 48: courbe de survie sans progression selon la présence ou l'absence de comorbidités.

6.7. Courbes de survie selon le score CIRS :

6.7.1. Survie Globale selon le score CIRS 0-1 versus score CIRS ≥ 2 :

La SG avec un score CIRS de 0 à 1 est de 85,9% à 45 mois (03 décès sont constatés soit 11%) avec un [IC à 95% : 78,2% - 93,6%]

Trois décès (13%) sont enregistrés lorsque le score CIRS ≥ 2 , la SG à 45 mois est de 84% avec un [IC à 95% : 75,4% - 92,6%].

La médiane de survie globale n'est pas atteinte pour les 02 groupes de patients.

La différence n'est pas significative (P= 0,75)

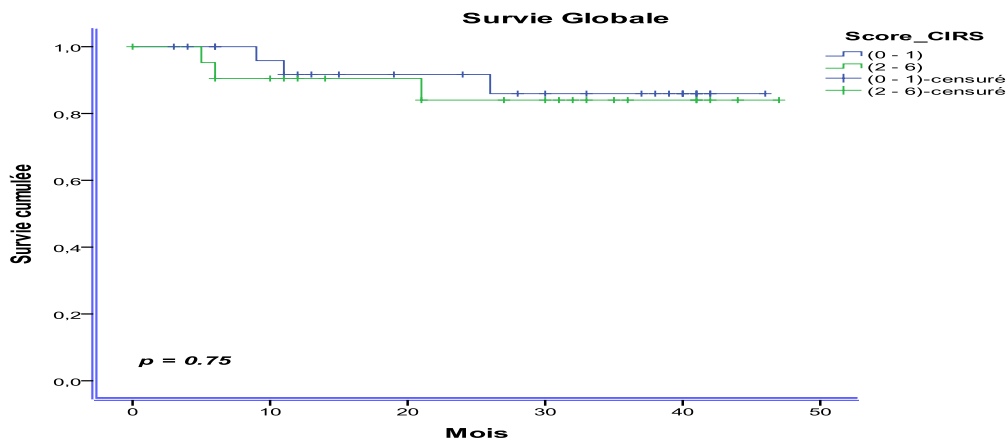


Figure 49 : survie globale selon le score CIRS.

6.7.2. Survie Sans Evènements Selon le score CIRS 0-1 versus CIRS ≥ 2 :

Quatre évènements sont observés lorsque le score CIRS est de 0 à 1, la SSE à 45 mois est de 84,5% avec un [IC à 95% : 77,4% - 91,6%].

Trois évènements sont observés lorsque le score CIRS est ≥ 2 , la SSE est de 85,7% à 45 mois avec un [IC à 95% : 78,1% - 93,3%].

La médiane de SSE n'est pas atteinte pour les 02 groupes de patients.

La différence n'est pas significative (P= 0,97)

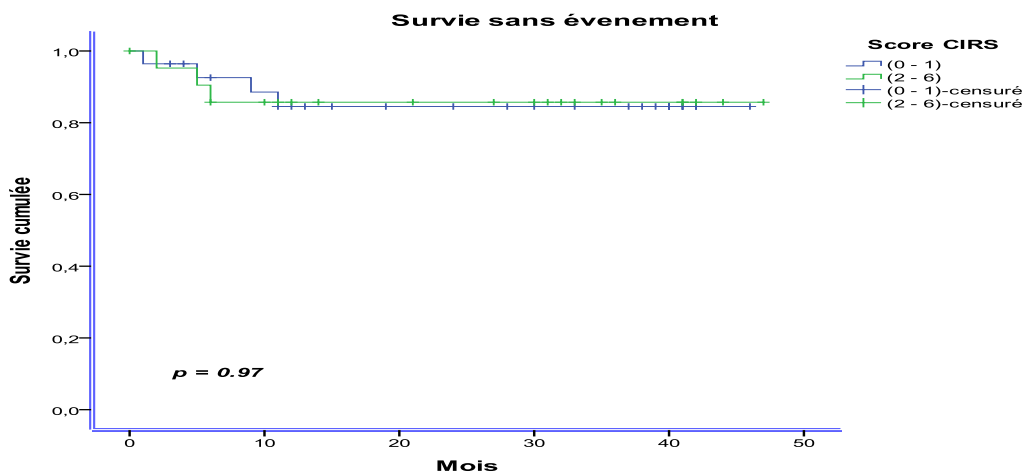


Figure 50 : survie sans événement selon le score CIRS.

6.7.3. Survie Sans Progression selon le score CIRS 0-1 versus score CIRS ≥ 2 :

La SSP selon un score CIRS de 0 à 1 est de 88,4% (03 évènements) à 45 mois avec un [IC à 95% :82,1% - 94,7%]

La SSP selon CIRS ≥ 2 est de 90,2% (02 évènements) à 45 mois avec un [IC à 95% :83,6% - 96,8%].

La différence n'est pas significative (P= 0,88)

La médiane n'est pas atteinte dans les 02 groupes de patients.

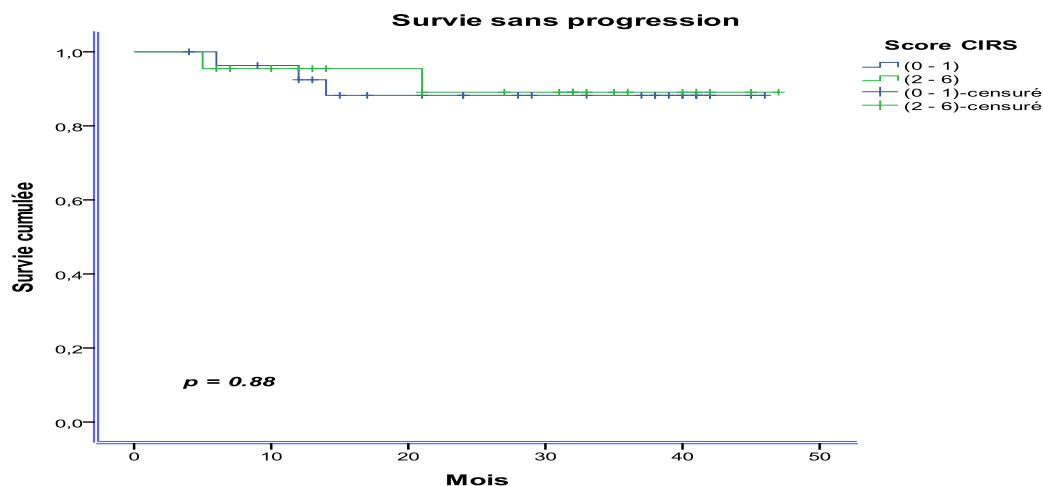


Figure 51 : survie sans progression selon le score CIRS.

6.8. Courbes de survie selon l'ECOG :

6.8.1. Survie globale selon l'ECOG 0-1 versus l'ECOG = 2 :

La survie globale selon l'ECOG 0-1 est de 85,9% (05 décès sont constatés) à 45 mois avec un [IC à 95% : 79,9% - 91,9%]

La survie globale selon l'ECOG ≥ 2 à 45 mois est de 80% (01 seul décès) avec un [IC à 95% : 62,1% - 97,9%].

La médiane de survie globale n'est pas atteinte dans les 02 groupes.

La différence entre les deux groupes n'est pas significative ($P = 0,90$).

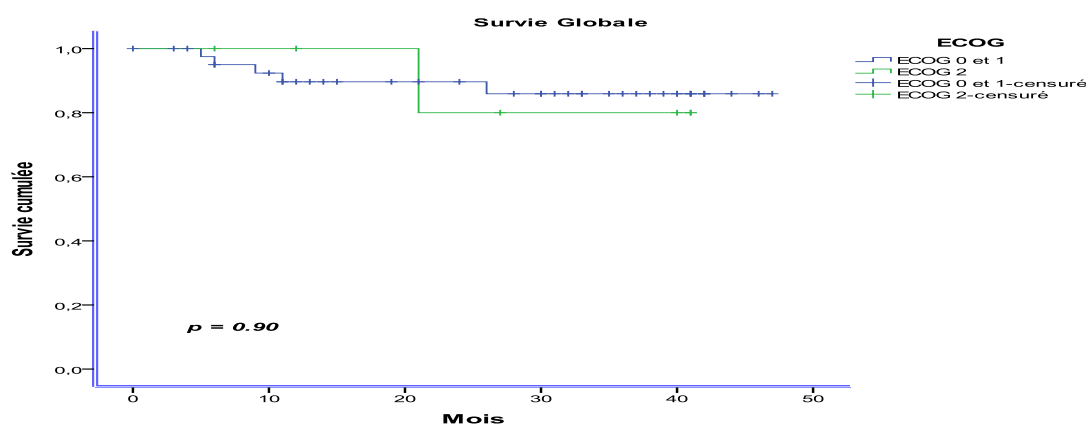


Figure 52 : survie globale selon l'ECOG.

6.8.2. Survie sans événements selon l'ECOG 0-1 versus l'ECOG = 2 :

La SSE selon l'ECOG 0-1 à 45 mois est de 84,9% (06 événements ont été observés) avec un [IC à 95% : 79,2% - 90,6%]

La SSE selon l'ECOG ≥ 2 à 45 mois est de 85,7% (un seul événement a été observé) avec un [IC à 95% : 72,5% - 98,9%].

La médiane de SSE n'est pas atteinte dans les 02 groupes.

La différence entre les 02 groupes n'est pas significative ($P = 0,95$).

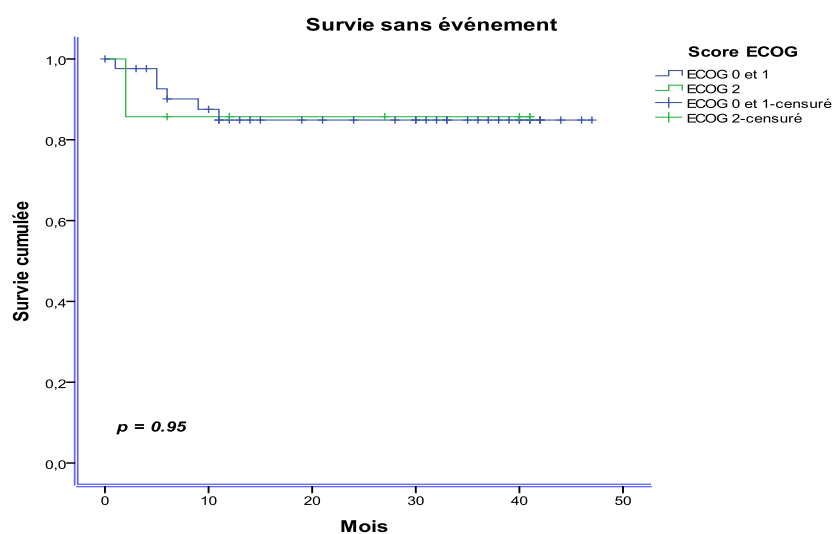


Figure 53 : Survie sans événements selon l'ECOG.

6.8.3. Survie Sans Progression selon l'ECOG 0 -1 versus l'ECOG = 2 :

La SSP selon l'ECOG 0-1 à 45 mois est de 89,9% (on a constaté 04 évènements sur les 43 patients soit 09%) avec un [IC à 95% : 89,9% - 94,7 %]

La SSP selon l'ECOG ≥ 2 à 45 mois est de 80% on a déploré 01 décès soit 14%) intervalle de confiance avec un [IC à 95% : 62,1% - 97,9%].

La médiane de SSP n'est pas atteinte pour les 02 groupes.

La différence n'est pas significative ($P=0,70$).

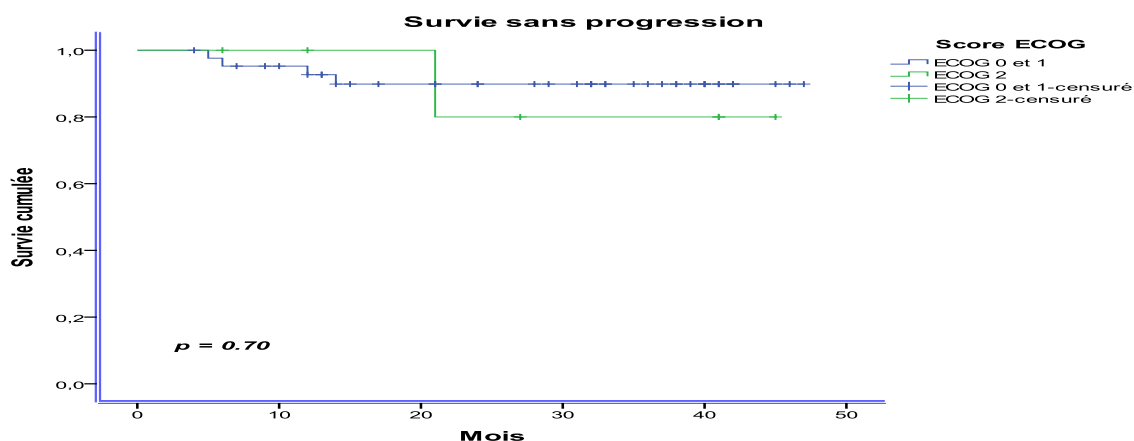


Figure54 : Survie sans progression selon l'ECOG.

6.9. Comparaison des survies selon la présence ou l'absence des signes généraux :

6.9.1. Survie Globale :

La survie globale à 45 mois est de 93,3% en absence de SG (1décès a été observé soit 06,25%) avec un [IC à 95%:86,9% - 99,7 %]

La survie globale à 45 mois en présence de signes généraux est de 80,5% (5 décès ont été constatés soit 14,7%) avec un [IC à 95% : 72,5% - 88,5%]

La médiane n'est pas atteinte dans les 02 groupes de malades.
 La différence n'est pas significative ($P = 0,37$)

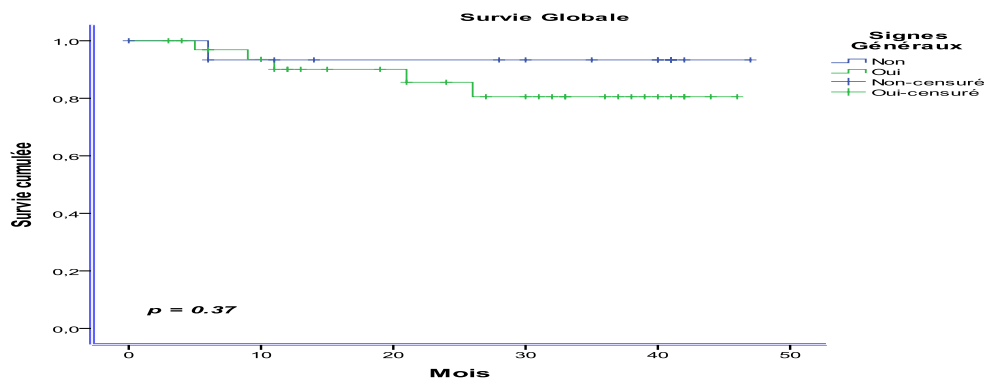


Figure 55 : Survie globale selon les signes généraux.

6.9.2. Survie Sans Evènements :

En absence de signes généraux la survie sans évènements est de 93,3% à 45 mois (1/16 : 6,25%) avec un [IC à 95% :86,9% - 99,7%].

En présence de signes généraux, la survie sans évènements est de 81,2%(6/34 soit 17,64%) à 45 mois avec un [IC 0 95% :74,3 % - 88,1%].

La médiane n'est pas atteinte dans les 02 groupes.

La différence n'est pas significative($P= 0,29$).

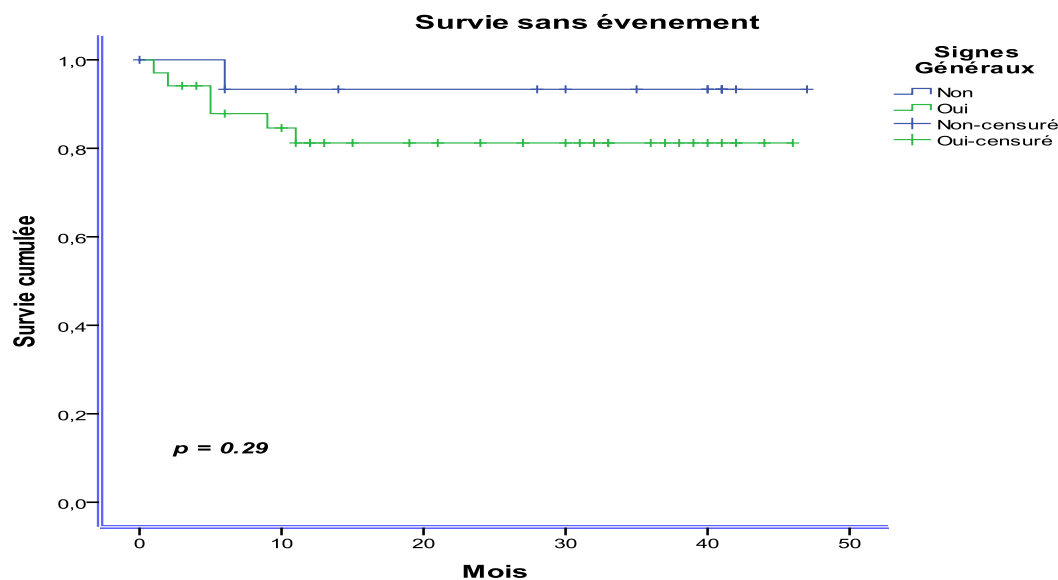


Figure 56 : survie sans événements selon les signes généraux.

6.9.3. Survie Sans Progression :

La survie sans progression en l'absence de signes généraux est de 93,8% à 45 mois avec un [IC à 95% : 87,7% - 99,9%]

La survie sans progression en présence de signes généraux (04 évènements) à 45 mois est de [85,6% IC à 95% : 78,9% - 92,3%]

La différence n'est pas significative (P= 0,51)

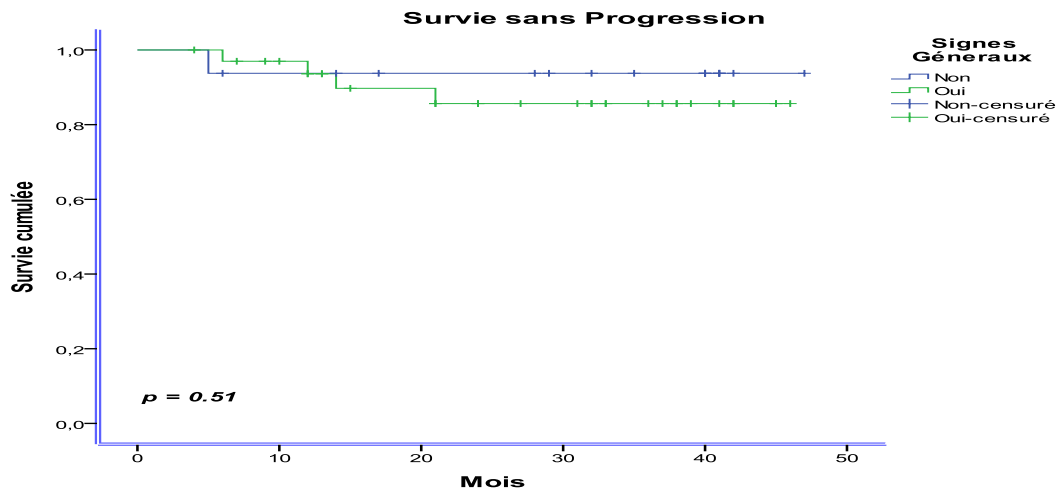


Figure 57 : Survie sans progression selon les signes généraux

6.10. Comparaison des survies selon les facteurs pronostiques :

6.10.1. Survie selon le débord splénique :

6.10.1.1. Survie Globale :

La survie globale Lorsque le débord splénique est < 06 cm à 12 mois est de 93,2% et de 88% à 45 mois avec un [IC à 95% : 81,3% - 94,7%]

La survie globale lorsque le débord splénique est ≥ 06 cm est respectivement de 87,4% et 80,1% à 12 et à 45 mois avec un [IC à 95% : 69,7% - 90,5% %].

La médiane n'est pas atteinte pour les 02 groupes de patients.

La différence n'est pas significative (P= 0,47)

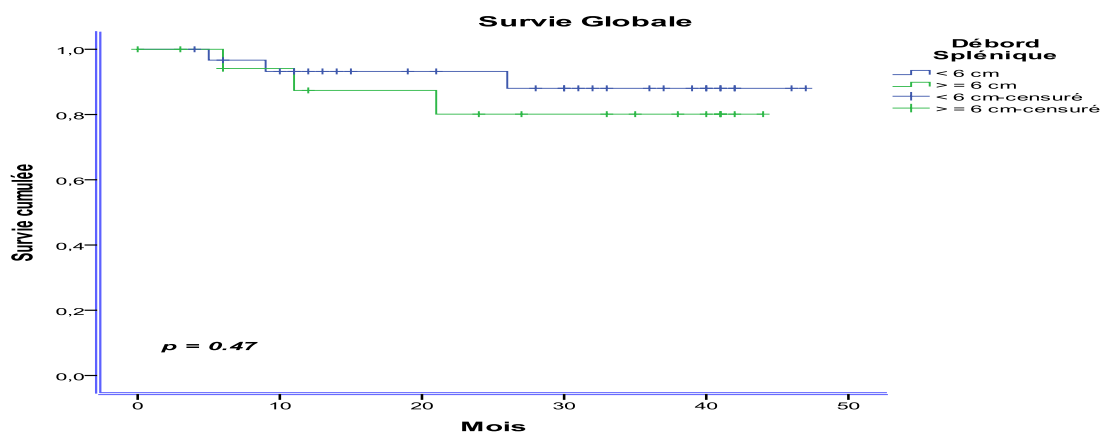


Figure 58 : Survie globale en fonction du débord splénique.

6.10.1.2. Survie Sans Evènements :

Lorsque le débord splénique est < 06 cm, la SSE est de 90% à 45 mois [IC à 95% : 84.5% - 95,5%].

La SSE chez les patients avec un débord splénique ≥ 06 cm est à 45 mois de 76,3% [IC à 95% : 65,9% - 86,7 %].

La médiane n'est pas atteinte pour les 02 groupes de malades.

La différence n'est pas significative ($P=0,22$)

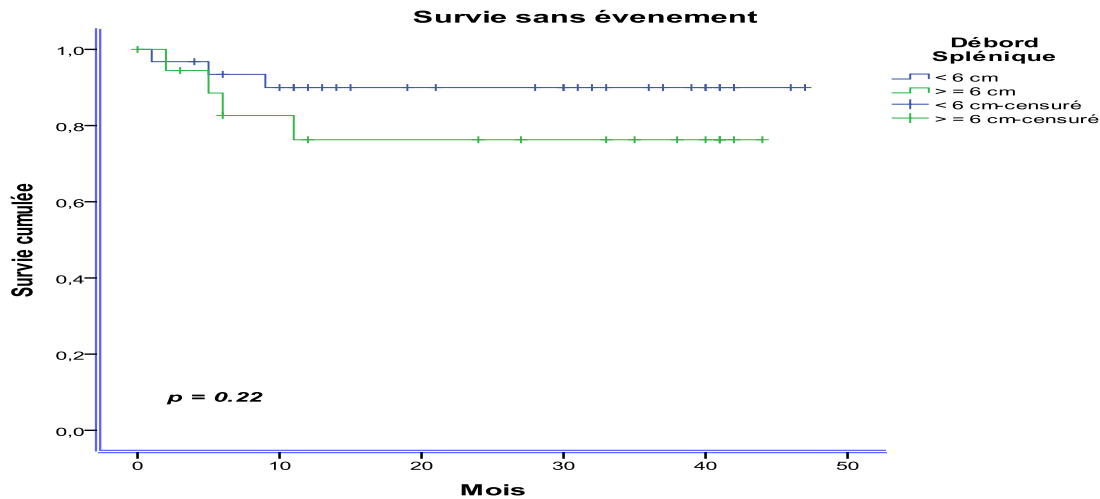


Figure 59 : Survie sans événements en fonction du débord splénique.

6.10.1.3. Survie sans progression selon le débord splénique :

La SSP quand le débord splénique est < 06 cm est de 96,8% à 45 mois (01 décès a été observé soit 03% [IC à 95% : 91,7% - 99,9%]).

La survie sans progression est de 76,3% à 45 mois lorsque le débord splénique ≥ 06 cm (04 évènements ont été observés soit 21%) [IC à 95% : 68,1% - 87,7%].

La médiane de survie n'est pas atteinte dans les 02 groupes de patients.

La différence est significative ($P = 0.039$).

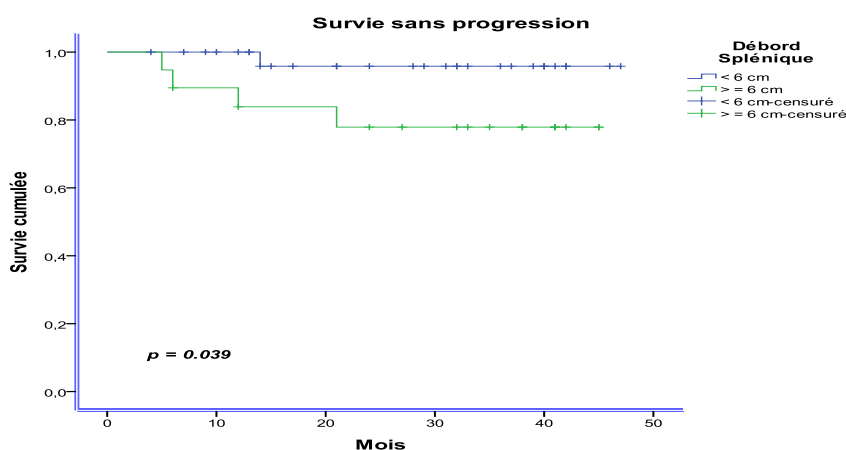


Figure 60 : Survie sans progression selon le débord splénique

6.10.2. Comparaison des survies selon l'expression du facteur de prolifération (CD38) :

6.10.2.1. Survie globale selon l'expression du facteur de prolifération (CD38) :

La survie globale à 45 mois est de 88,4% pour les patients avec un CD38 négatif [IC à 95% : 80,6% - 96,2 %]

La Survie globale à 45 mois est de 84,2% pour les patients avec un CD38 positif [IC à 95% : 80% - 96,8 %]

La différence n'est pas significative dans les 02 groupes de patient (P=0,62).

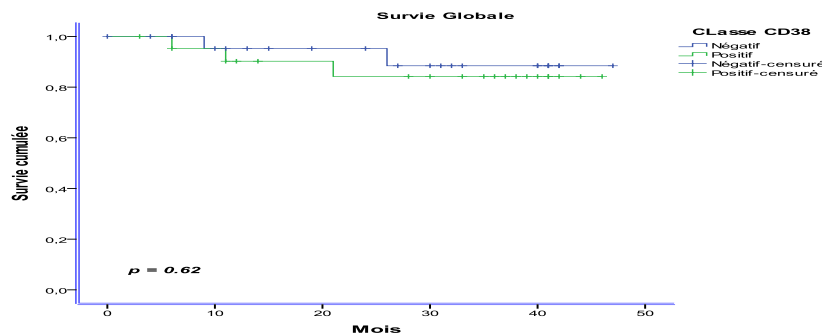


Figure 61 : survie globale selon l'expression du facteur de prolifération CD38.

6.10.2.2. Survie sans évènements selon l'expression du facteur de prolifération (CD38) :

La Survie Sans Evènements à 45 mois est de 91% chez les patients avec un CD 38 négatif [IC à 95% : 84,9% - 97,1%]

LA Survie Sans Evènements à 45 mois, chez les patients avec un CD 38 positif est de 81,1% (4/22 soit 18,18%) [IC à 95% : 74,6% - 87,6%]

La différence n'est pas significative entre les 2 groupes de patients (P= 0,36).

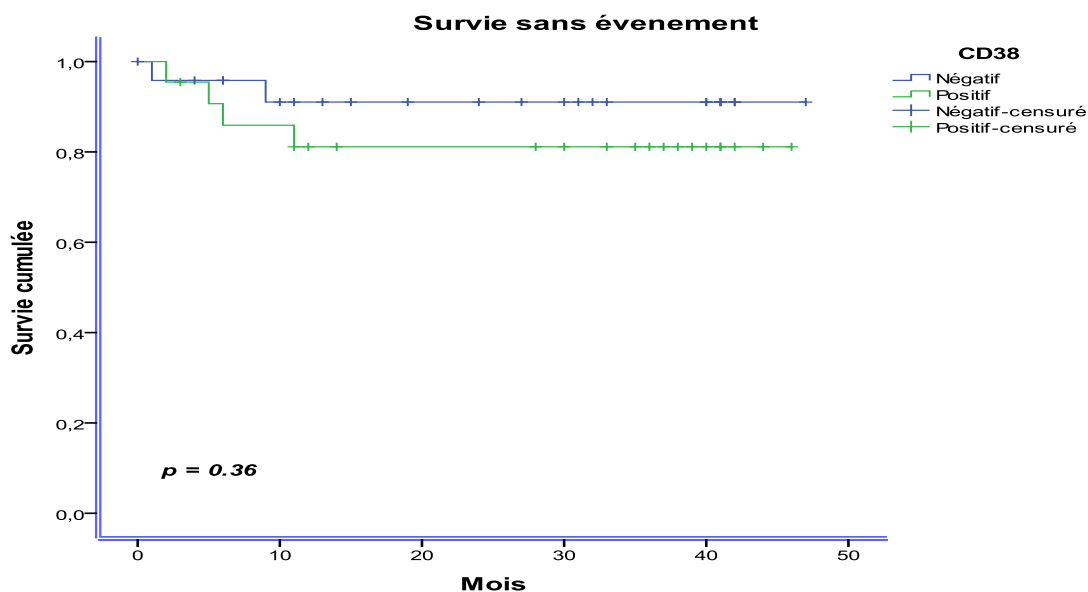


Figure 62 : Survie sans évènements selon l'expression du facteur de prolifération CD38.

6.10.2.3. Survie sans progression selon l'expression du facteur de prolifération (CD38) :

La Survie Sans Progression à 45 mois pour les patients avec un CD 38 négatif est de 94,7% (01 événements) [IC à 95% : 89,6% - 99,8%]

La Survie Sans Progression à 45 mois pour les patients avec un CD 38 positif est de 81% (04 événements) [IC à 95% : 74,4% - 87,6%]

La différence n'est pas significative entre les 02 groupes de patients ($P = 0,15$).

La médiane de survie n'est pas atteinte dans les 02 groupes de patients.

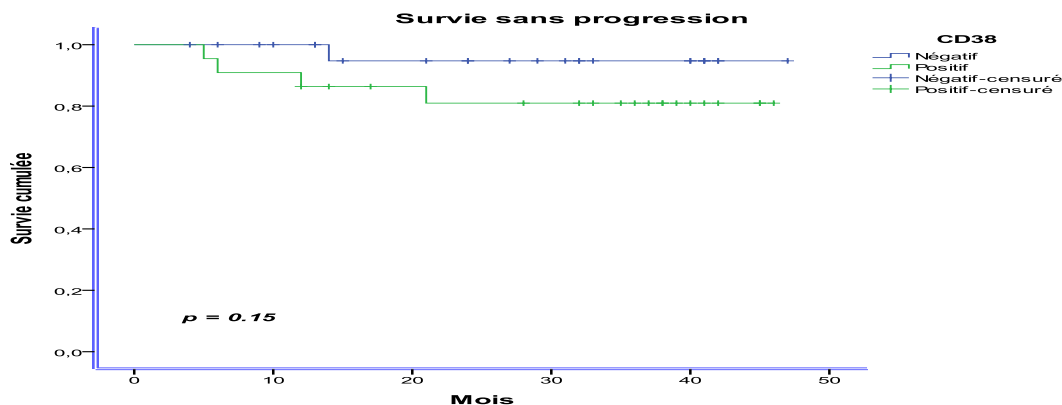


Figure 63 : survie sans progression selon l'expression du facteur de prolifération CD 38.

6.10.3. Courbes de Survies selon le taux de B2 microglobuline :

6.10.3.1. Survie globale selon le taux de B2 microglobuline :

La survie globale est de 100% chez les patients avec une B2 microglobuline $< 3,5$ mg/l avec un [IC à 95% : 95% - 100%]

La survie globale à 45 mois est de 81,9% chez les patients avec un taux de B2 microglobuline $\geq 3,5$ mg/l (06 décès ont été observés) [IC à 95% : 75,1 % - 88,7%]

La médiane de survie n'est pas atteinte dans les 02 groupes de patients.

La différence n'est pas significative entre les 02 groupes ($P = 0,24$).

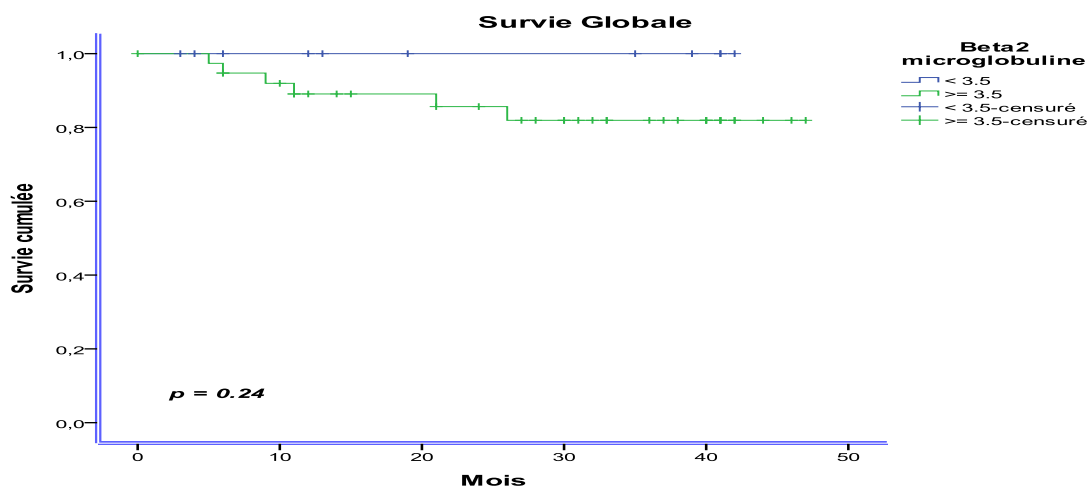


Figure 64: Survie globale selon le taux de B2 microglobuline

6.10.3.2. Survie sans évènements selon le taux de B2 microglobuline :

La survie sans évènements des patients avec une B2 microglobuline < 3,5mg/l est de 88,9% à 45 mois (01 évènement est noté soit 09%) [IC à 95% : 78,4%- 99,4%].

La survie sans évènements chez les patients avec une B2 microglobuline ≥ 3,5mg/l à 45 mois est de 83,8% (06 évènements ont été observés soit 15,38%) [IC à 95% : 77,7% – 89,9%].

La médiane de SSE n'est pas atteinte dans les 02 groupes de patients.

La différence n'est pas significative entre les 02 groupes (P= 0,67)

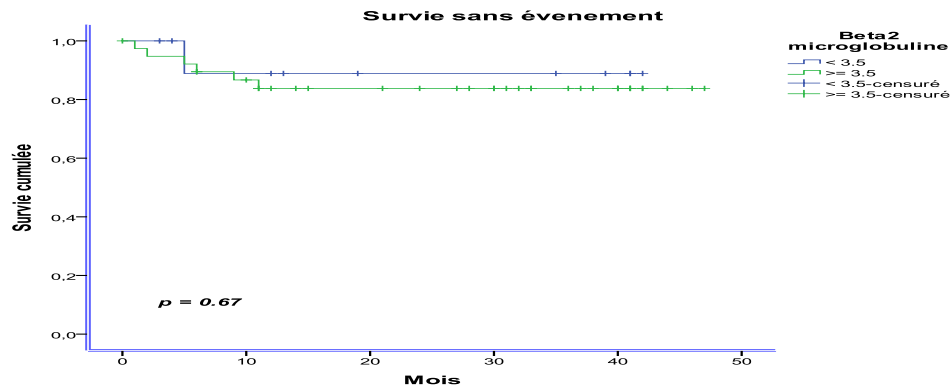


Figure 65 : Survie sans évènements selon le taux de B2 microglobuline.

6.10.3.3. Survie Sans Progression selon le taux de B2 microglobuline :

La survie sans progression à 45 mois est de 90% chez les patients avec un taux de B2 microglobuline < à 3,5mg/l (01 décès a été déploré / 11) [IC à 95% : 80,5% - 99,5 %].

La survie sans progression à 45 mois est de 88,1% (4 évènements ont été constatés / 39) chez les patients avec un taux de B2 microglobuline ≥ 3,5 mg/ [IC à 95% : 82,5% - 93,7%].

La différence n'est pas significative entre les 02 groupes (P = 0,99).

La médiane de survie n'est pas atteinte dans les 02 groupes.

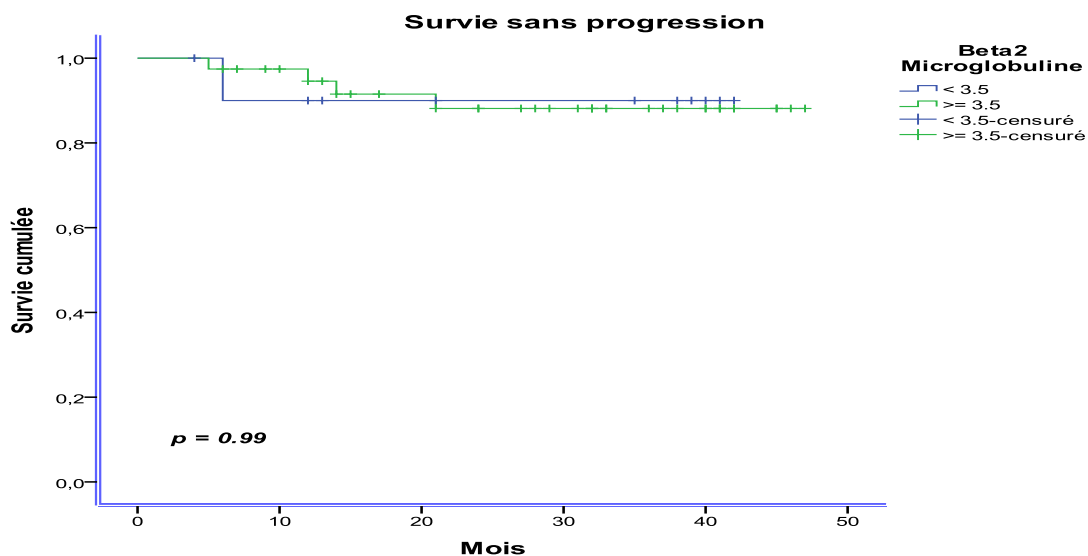


Figure 66 : survie sans progression selon le taux de B2 microglobuline

6.10.4. Comparaison des survies selon le stade de Binet :

6.10.4.1. Survie globale selon le stade de Binet :

La survie globale est de 100% pour les stades A et B. à 45 mois avec un [IC à 95% : 95%-100%]

La SG à 45 mois des stades C est de 78,7% (06 décès ont été déplorés)[IC à 95% : 70,8% - 86,6%].

La médiane de survie est non atteinte dans les différents groupes de patients.

La différence n'est pas significative entre les différents groupes ($P = 0,09$).

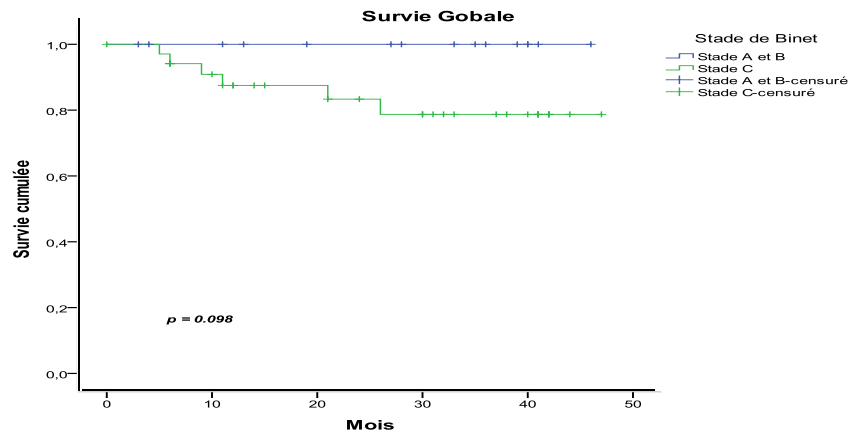


Figure 67 : Survie globale selon le stade de Binet

6.10.4.2. Survie Sans Evènements selon le stade de Binet :

La Survie Sans Evènements des patients aux stades A et B de Binet est de 100% à 45 mois. Aucun évènement n'a été observé [IC à 95% : 95% - 100%]

La Survie Sans Evènements des patients au stade C est de 78,8% à 45 mois (07 évènements ont été constatés soit 20%)[IC à 95% : 71,7% - 85,9%].

La médiane n'est pas atteinte pour les 02 groupes de patients.

La différence n'est pas significative dans les différents groupes ($P = 0,07$)

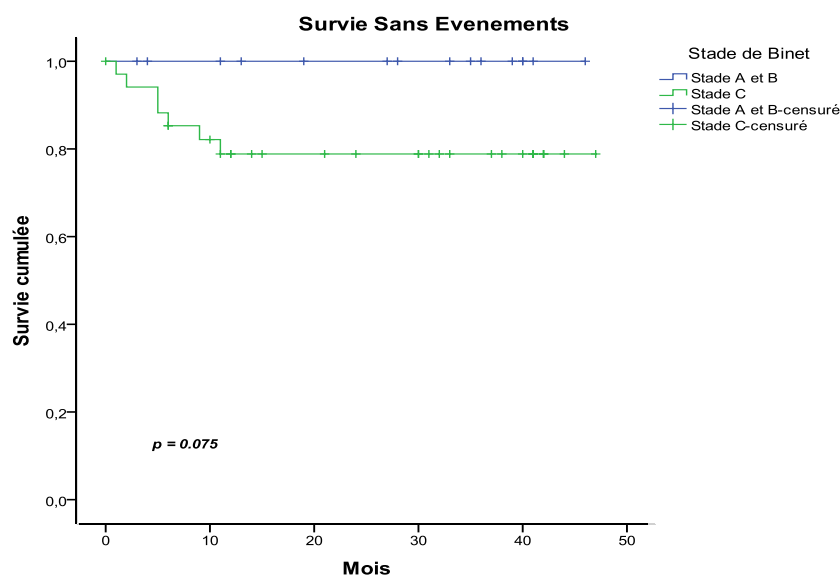


Figure 68 : Survie sans évènements selon le stade de Binet.

6.10.4.3. Survie sans progression selon le stade de Binet :

La survie sans progression pour les patients au stades A et B est de 100% à 45 mois [IC à 95% :95% - 100%].

La survie sans progression pour les patients au stade C est de 83,4% à 45 mois (05 évènements sont observés soit 14,28%) [IC à 95% : 76,5% - 90,3%].

La différence de survie n'est pas significative $p : 0,13$.

La médiane de survie est non atteinte dans les différents groupes de patients.

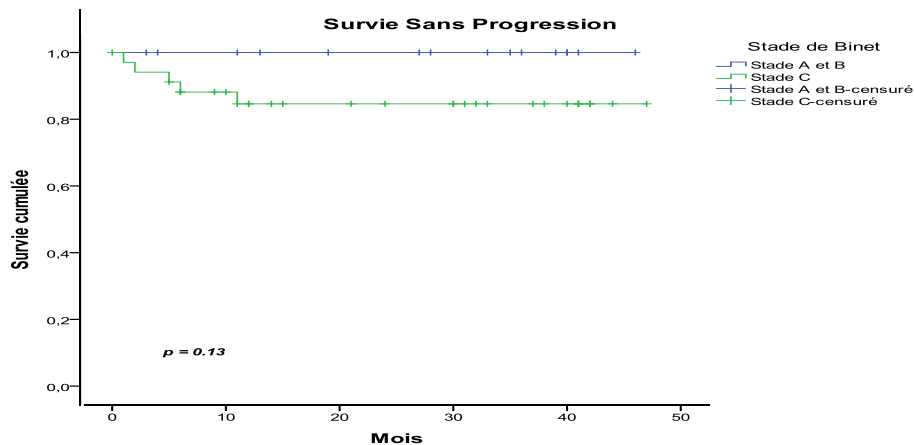


Figure 69: Courbe de survie sans progression selon le stade de Binet.

6.10.5. Comparaison des survies selon la cytogénétique :

L'effectif des patients qui présente une del 11q est faible, la courbe de survie n'est pas réalisable. 5 patients/50 ont une délétion 11q positive, 4 patients /5 sont vivants avec un délai de suivi minimum de 31 mois et maximum de 44 mois et un patient est décédé en échec thérapeutique.

6.10.6. Comparaison des survies selon la réponse au traitement :

6.10.6.1. Survie globale selon la réponse au traitement :

La survie globale chez les patients en rémission complète à 45 mois est de 100% [IC à 95% : 95% - 100 %]

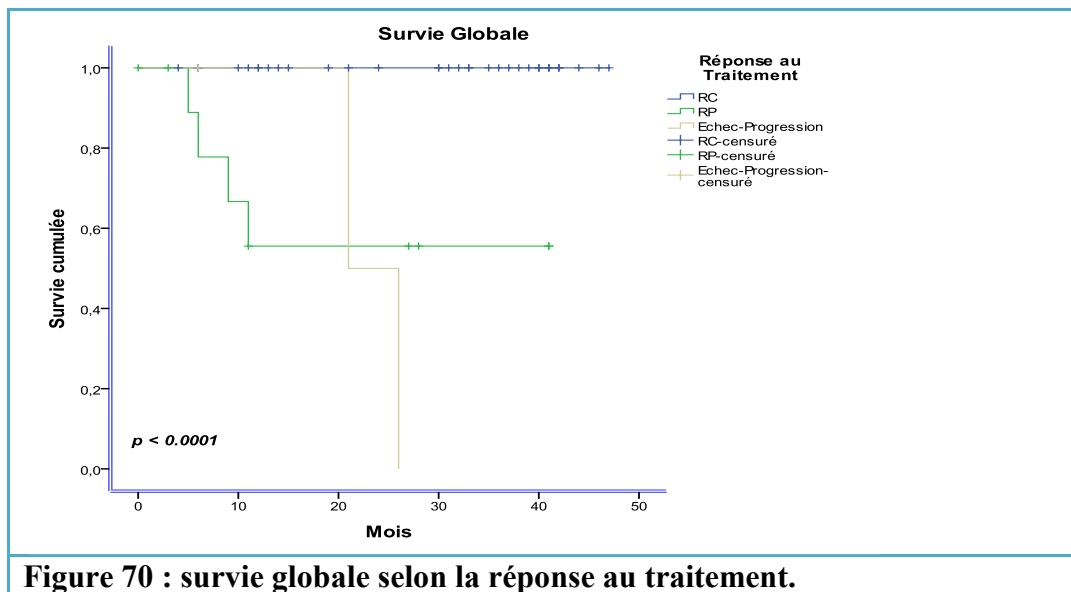
La survie globale chez les patients en réponse partielle à 45 mois est de 55,6% (04 décès) [IC à 95% :39% - 72,2 %].

La survie globale chez les patients en échec thérapeutique à 12 mois est de 50% (01 décès) et tous les patients sont décédés à 26 mois (02 décès)[IC à 95% : 14,6% - 85,4%].

La médiane de survie globale n'est pas atteinte en cas de RC et de RP.

La médiane de survie globale est de 21 mois en cas d'échec au traitement.

La différence est significative entre les différents groupes ($P < 0,0001$).



6.10.6.2. Survie sans évènement selon la réponse au traitement :

La SSE des patients en réponse complète est de 100% à 45 mois IC à 95% : [95 - 100%].
 La SSE des patients en réponse partielle est de 55,6% à 24 et 45 mois (04 évènements [IC à 95% : 39% - 72,2%]. La médiane n'est pas atteinte pour les 02 groupes (RC et RP).
 La SSE en cas d'échec au traitement est de 0 à 45 mois (03 évènements).
 La médiane de survie est de 02 mois en cas d'échec au traitement.
 La différence est significative entre les différents groupes (**P < 0,0001**).

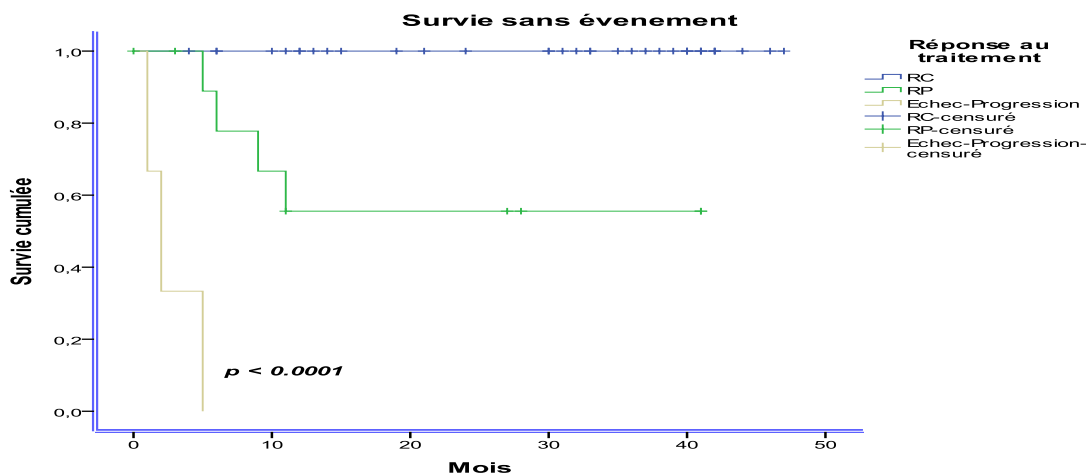


Figure 71 : survie sans évènements selon la réponse au traitement.

6.10.6.3. Survie sans progression selon la réponse au traitement :

La survie sans progression est de 100% à 45 mois chez les patients en réponse complète [IC à 95% : 95% - 100%]
 La survie sans progression est de 79,5% à 24 et 45 mois (02 évènements) chez les patients en réponse partielle [IC à 95% : 66,4% - 92,6%]

La différence est significative (**P < 0,001**).

La médiane de survie sans progression n'est pas atteinte dans les 02 groupes.

La survie sans progression est de 33,3% à 14 mois est de 00% à 21 mois en cas d'échec thérapeutique (03 évènements).

La médiane de survie est de 12 mois en cas d'échec au traitement.

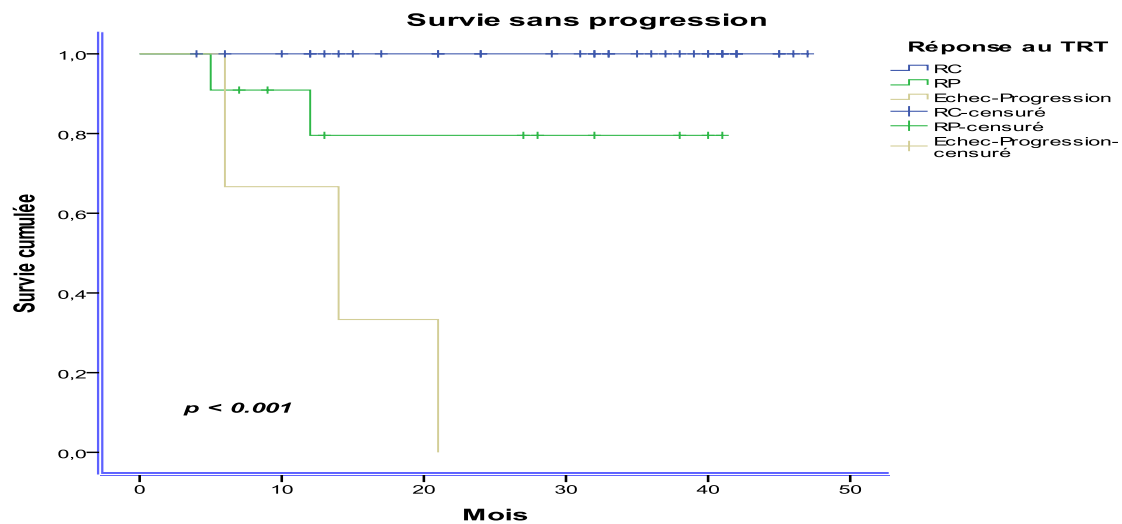


Figure 72 : Survie Sans Progression en fonction de la réponse thérapeutique

7. Analyse univariée et multivariée des facteurs pronostiques :

L'analyse des différents facteurs pronostiques en étude univariée puis multivariée à type de Cox pour la survie sans progression a été effectuée.

Plusieurs facteurs pronostiques ayant une influence sur la survie sans progression ont été inclus : âge ≥ 70 ans, le sexe masculin, le stade C de Binet, le taux de B2 microglobuline ≥ 3 mg/l, le taux élevé des LDH.

Tableau XXIX : Analyse univariée et multivariée des facteurs pronostiques

Analyse univariée			Analyse multivariée	
Variables	HR	P	HR	P
Age ≥ 70 ans	0,26	0,22	–	–
Sexe masculin	2,9	0,46	–	–
Stade C de Binet	3,6	0,37	–	–
LaB2 microglobuline $\geq 3,5$	1,18	0,16	–	–
Le taux de LDH élevé	1,7	0,52	–	–
ATM positive	2,39	0,43	–	–
Adénopathies ≥ 05 cm	1,2	0,86	–	–
Splénomégalie ≥ 06 cm	7,18	0,078	7,18	0,078
ECOG ≥ 2	1,5	0,69	–	–
CIRS ≥ 2	4,5	0,31	–	–

Seul le débord splénique supérieur à 06 cm a été identifié comme facteur pouvant avoir un impact négatif sur la SSP en analyse univariée mais aussi en analyse multivariée, dans notre série.

IV.DISCUSSION

La Bendamustine un agent alkylant utilisé dans le traitement du myélome multiple a été évalué en monothérapie puis en association avec le rituximab dans le traitement de la LLC avec des résultats satisfaisant et un profil de toxicité acceptable surtout chez le sujet âgé. [179,181, 193, 195].

Dans l'étude MABLE ayant comparé l'efficacité du protocole Rituximab associée à la Bendamustine (RB) au protocole R-Chloraminophène, 121 patients âgés de plus de 18 ans avec un âge médian de 72 ans (71% des patients avaient plus de 65 ans) traités par RB en première ligne. Le nombre médian de comorbidités était de 3 (0 – 12), 20% des patients présentaient une del 11q et 08% avec délétion 17p. Le protocole RB a démontré sa supériorité par rapport au protocole R-Chloraminophène avec un taux de RC de 24% versus 09% avec une différence significative ($p=0.002$). La médiane de survie sans progression était de 40 mois versus 30 mois ($p=0.003$). Les effets secondaires étaient légèrement plus importants dans le groupe RB mais gérables [193].

Compte tenu de ces résultats, nous avons opté pour ce protocole thérapeutique (RB) en première ligne chez nos patients âgés de plus de 65 ans atteints de LLC n'ayant pas de del 17p et nous avons proposé dans cette étude une évaluation de cette immuno-chimiothérapie (RB) en termes de survie sans progression (SSP ou PFS), de (SSE) et de survie globale (SG). Nous allons comparer nos résultats à ceux de la littérature notamment l'étude CLL10 [223] qui exclue les patients avec del 17p similaire à notre étude.

1. Comparaison des caractéristiques des patients :

1.1. Comparaison des données épidémiologiques :

Dans notre série, la médiane d'âge est de 71ans (65- 84ans) et 28 patients (56%) étaient âgés de plus de 70 ans. Elle était de 72 ans dans l'étude MABLE ayant comparée le protocole RB au R-Chloraminophène (41- 86 ans), 71% avaient plus de 65 ans et 37% avaient plus de 75 ans [200]. La médiane d'âge est la même que celle de notre série mais notre série est plus jeune avec seulement 26% de plus de 75 ans.

Dans l'étude CLL10 qui a comparé le FCR versus RB chez les patients âgés de 33 à 81 ans. l'âge médian était de 62,1 ans avec seulement 38,7 % de patients de plus de 65ans. Donc il s'agit d'une cohorte plus jeune par rapport à notre étude ou 100% des patients ont plus de 65 ans [223]. Dans l'étude de Fischer ou le protocole RB a été utilisé en première ligne, la médiane d'âge était de 64 ans avec 25,6% de patients âgés de plus de 70 ans [224]. Dans une étude suédoise, sur 141 patients sans del 17p dont 84 patients âgés de plus de 65 ans et traités en première ligne, l'âge médian était de 72 ans dont 16% avaient plus de 80 ans. Les hommes ont représenté 62% des cas [225]. Dans notre série le sexe masculin été présent dans 78% des cas.

La profession d'agriculteur a été la plus fréquemment retrouvée dans 08% des cas, ces résultats sont concordants avec ceux des études algériennes (12,2%) [19] et occidentales (producteurs de soja). Bien que beaucoup d'études épidémiologiques aient retrouvé une corrélation positive entre le risque de survenue d'une LLC et celle de la profession d'agriculteur (produits chimiques utilisés), mais aucune preuve formelle n'a pu être établie [19,226].

1.2. Comparaison des données cliniques :

La LLC est le plus souvent de découverte fortuite à l'occasion d'un hémogramme pratiqué de façon systématique montrant une hyperleucocytose avec hyperlymphocytose [24, 68,85]. Dans notre étude la découverte fortuite ne représente que 30% des cas et 28% des cas dans l'étude épidémiologique menée en Algérie [17,227] versus 50% dans les pays occidentaux [19, 68,79]. Ce faible taux est en rapport avec la méconnaissance des stades A non symptomatiques et l'absence de prescription d'hémogrammes systématiques. Dans notre étude, les adénopathies périphériques et les signes généraux sont les motifs de consultation les plus fréquents (71% des patients).

Les comorbidités ont une influence importante sur l'évolution et la prise en charge thérapeutique de la LLC. La présence de comorbidités notamment chez les sujets âgés de plus de 65 ans a un impact négatif sur la survie et la tolérance du traitement [228].

Dans notre étude les comorbidités étaient fréquentes mais non significatives avec un score CIRS < 6. La médiane du score CIRS était de 1 (0 à 4), un score CIRS ≤ 3 est retrouvé dans 96% des cas versus 84% dans l'étude CCL10 et un score CIRS ≤ 1 dans 56% des cas versus 53% [194], cela s'explique par la présence dans notre série d'une population âgée de 65 à 70 ans (44%) avec une bonne performance physique. Les résultats et la tolérance du traitement étaient meilleurs dans cette tranche d'âge. Les comorbidités les plus fréquemment retrouvées dans notre série sont : l'hypertension artérielle (22%), le diabète (12,5%), hypertension artérielle plus diabète (22%) et les dysthyroïdies (12,5%). ces comorbidités ont eu peu d'impact sur la tolérance du traitement lorsqu'elles ont été bien équilibrées.

Dans l'étude suédoise conduite par Agnès Mattsson ,sur 141 patients atteints de LLC âgés de plus de 65 ans sans del 17p dont 84 patients traités en première ligne, 46% des patients avaient un score CIRS ≥ 6, ce score est beaucoup plus élevé par rapport à notre étude (16% des patients étaient âgés de plus de 80 ans dans l'étude Suédoise) [225].

Dans l'étude rétrospective du GIMEMA-ERIC and US study qui a étudié la survie de 157 patients traités par RB avec 17,6% de del 17p dont 80,9% étaient âgés de plus de 65 ans, 69,2% avaient deux comorbidités ou plus. Dans cette étude, les facteurs associés à une SSP plus courte en analyse univariée étaient représentés par la présence de la del 17p, l'indice de performance ECOG ≥ 2 et la présence de 02 comorbidités ou plus [229].

Selon la performance status ,86% de nos patients avaient un bon état général avec un score ECOG 0-1 versus 99% dans l'étude CCL10 et 92% dans l'étude Mable. Le score 2 est de 14% dans notre étude versus < 1% dans CLL10 et de 09% dans l'étude Mable [194, 193]. Dans l'étude suédoise 15% des patients avaient un score ECOG ≥ 2 [225].

La présence de signes généraux a été constatée dans 41% des cas (113 patients /279) dans l'étude CLL10 [194]. Dans notre série 68% (34 patients) ont présenté des signes généraux (fièvre, asthénie et sueurs nocturnes). Dans l'étude de Fischer les symptômes B ont été retrouvés dans 37,1% des cas [224].

Les infections représentent un facteur majeur de mortalité chez les patients atteints de LLC en rapport avec un déficit de l'immunité humorale et cellulaire liés aux anomalies fonctionnelles des lymphocytes B de la LLC et de l'immunosuppression secondaire au traitement. Les infections bactériennes des voies aériennes supérieures et pulmonaires sont favorisées par l'hypogammaglobulinémie et la neutropénie [114, 115,116]. Dans notre étude une infection au diagnostic a été retrouvée chez 12% de nos patients à prédominance bactériennes dans 67% des cas, les infections broncho-pulmonaires (83%) et ORL (17%) représentent les localisations les plus fréquentes. Les infections virales sont rares le plus souvent herpétiques et une seule infection par le virus Covid-19.

Syndrome tumoral : des adénopathies périphériques ont été retrouvées dans 35 cas / 50 patients (70%) allant de 1.5 cm à 15cm. Dans l'étude suédoise, 20% des patients avaient un syndrome tumoral important avec des adénopathies de plus de 05 cm [225]. Dans notre étude 18% (9cas /50) avaient des masses ganglionnaires de plus de 05 cm. Ces résultats sont similaires à ceux de l'étude suédoise. Une splénomégalie a été retrouvée chez 22 patients (44%) le débord splénique était de 2 cm à 15 cm. Une hépatomégalie a été retrouvée chez 02 patients (04%). Dans l'étude Alliance une splénomégalie a été retrouvée dans 34% des cas [230].

1.3. Comparaison des données biologiques (tableau XXX) :

Dans l'étude Fischer, le taux moyen de GB était de 76,3 G/L (4,7 – 421 G/L), il était > 50 G/L dans 66,4% des cas, le taux moyen de lymphocytes était de 61,3 G/L [224]. Dans notre étude, le taux moyen de GB était de 117,397 G/L (10,43 - 454,5 G/L) et la lymphocytose moyenne était de 103,777 G/L (5,553 - 449,955 G/L), 62% de nos patients avait un taux de GB > 50 G/L. Dans l'étude Italienne du Lazio, le taux moyen de lymphocytes était de 59,5 G/L. Le taux moyen de globules blancs et de la lymphocytose étaient plus élevés dans notre série en raison d'un diagnostic souvent tardif [231].

Dans notre étude, le taux moyen d'hémoglobine était de 09,78 g/dl (5 - 16,2 g/dl). Il était normal chez 10 patients (20%) et < 10g/dl chez 28 patients (56%). Dans la série de Fischer, le taux médian d'hémoglobine était de 12,2 g/dl (5,3 – 15,9 g/dl), il était < 10g/dl dans 23,1% des cas. Dans l'étude italienne du Lazio, le taux moyen d'hémoglobine était de 12,8 g/dl (5,8 – 16,6 g/dl) ce qui explique une plus grande fréquence de stade C de Binet dans notre cohorte contrairement à l'étude italienne ou il ne représente que 10% des cas [231].

Dans notre série, le taux médian de plaquettes était de 141 G/L (27- 447 G/L). Une thrombopénie < 100 G/L était observée chez 21 patients (42%). Un taux normal est retrouvé chez 20 patients (40%). Dans la série de Fischer, le taux médian de plaquettes était 125 G/L (5 – 426) et 32,5% de cas avaient une thrombopénie < 100 G/L. Dans l'étude du lazio, le taux moyen de plaquettes était de 164 G/L (23 – 472) [224, 231].

L'expression du CD38 qui est un marqueur de prolifération et d'activation cellulaire est plus faible dans l'étude CLL10 (31%), dans notre étude, son expression est de 47% et il est de

87,5% dans la cohorte de Fischer [194, 224]. Dans notre série son expression était plus élevée dans les stades A et B (60%) versus (37%) dans le stade C.

La B2 microglobuline est une protéine sérique, son taux est corrélé à l'importance de la masse tumorale et au stade avancé de la maladie. Dans l'étude CLL10 un taux $\geq 3,5$ mg/l est retrouvé dans 39,5% des cas et 45,9% dans l'étude de Fischer [194, 224]. Dans l'étude alliance, son expression est plus élevée (93%) [230]. Dans notre série, un taux élevé est retrouvé dans 78% des cas. Les patients de stade C avaient des taux $\geq 3,5$ mg/l dans 85% des cas, témoins d'une prolifération plus élevée.

Tableau XXX : Comparaison des données biologiques dans les différentes études.

ETUDES	GB G/L	GB > 50 G/L	Lympho G/L	HB g/dl	HB <10g/dl	PLQ G/L	PLQ < 100 G/L	CD38+	B2M \geq 3,5mg/l
CLL10 279[194]								31%	39,5%
FISCHER 117cas [224]	76,3 (4,7-421)	66,4%	61,3 (1,6- 36,9)	12,2 (5,3-15,9)	23%	125(5- 426)	32,5%	87,5%	45,9%
Etude du Lazio 111cas [231]			59,5 (3-240)	12,8 (5,8-16,6)		164(23-472)			
Etude Alliance 183cas [230]									93%
Notre étude 50 cas	117,39 (10,4-455)	62%	103,777 (5,553-450)	09,78 (5- 16,2)	56%	141(27- 447)	42%	47%	78%

1.4. Comparaison des stades de Binet (tableau XXXI) :

Selon la classification de Binet, nous avons retrouvé plus de stade C (70%), dans notre série identique à la plus grande partie des études menées en Algérie [227,232]. Dans l'étude CLL10, le stade C ne représente que 39% [194], il est de 46,2% pour la série de Fischer, où 117 patients ont été traités par le protocole RB en première ligne [224] et 31% pour la série de Mable [193]. Dans l'étude italienne du lazio ayant comparé RB ou R-CHL chez les sujets de plus de 65 ans avec seulement 4,5% de del 17p (04 patients/111), le stade C n'est retrouvé que chez 10% des patients, le stade B était de 60,4% [231]. Le stade B dans notre série n'est que de 20%, il est de 38% et 60% respectivement dans l'étude CLL10 et Mable et il est de 40.3% dans l'étude de Fischer. Dans notre pays, le taux élevé de stades C s'explique par le diagnostic souvent tardif.

Tableau XXXI : comparaison des stades de Binet dans les différentes études.

ETUDES	MABLE 121 cas [193]	CLL10 279 cas [194]	Etude du LAZIO 111 cas [231]	Fischer 117 cas [224]	Etude suédoises [225]	Notre étude 50 cas
Stade A	05%	22%	29,7%	10,3%	13%	10%
Stade B	60%	38%	60,4%	40,3%	40%	20%
Stade C	31%	39 %	10%	46,2%	46%	70%

1.5. Comparaison des données cytogénétiques :

La fréquence de la délétion 11q était faible dans notre série, elle n'est présente que chez 10% de nos patients. Elle est présente chez 22,6% des patients dans l'étude CLL10, 19 % des patients dans la cohorte de Fischer et 20% de patients dans l'étude Mable [194, 224, 193]. Sa fréquence rejoint celle des études Italiennes GIMEMA-ERIC et l'étude du Lazio avec respectivement seulement 10,6% et 10,2% de del 11q dans une population âgée de plus de 65 ans [229, 231]. Dans l'étude suédoise le taux de del 11q était de 14% [225]. Le faible taux de la del 11q dans notre série s'explique par les caractéristiques de notre population d'étude qui est âgée de plus de 65 ans.

2. Comparaison des modalités du traitement avec celles de la littérature :

Dans notre cohorte, le délai moyen entre le diagnostic et le traitement était 8,93 mois (1 à 72 mois) versus 24,4 mois dans l'étude CLL 10 [194].

Bien que certaines études préconisent une prophylaxie anti infectieuse (anti virale) et anti pneumocystis jiroveci en raison de la lymphopénie CD4 et de la neutropénie induite par le Rituximab et la Bendamustine [114, 115, 194, 224], dans notre série aucune prophylaxie anti infectieuse n'a été instaurée pour nos patients.

08 patients /50 (16%) ont bénéficié d'une transfusion de culots globulaires avant tout traitement avec une moyenne de 2,87 unités.

Un patient a reçu des transfusions de plaquettes (21 concentrés plaquettaires standards).

Ce support transfusionnel démontre la fréquence des stades C dans notre étude.

Dans notre série, une moyenne de 5,28 cures de R-Bendamustine est reçue par patient versus 5,41 pour CLL10 [194]. Le traitement a été retardé en moyenne de 08 jours (1 à 20 jours) chez 60% de nos patients, ce qui rejoint la série de Fischer [224].

70% de nos patients ont reçu les 06 cures de RB alors que dans la série de Fischer seulement (49,6%) [224] et dans la cohorte de CLL10, 81% ont complété les 6 cures [194]. Notre population avait une bonne performance status et un score CIRS < 2 chez plus de la moitié des patients (56%).

Le nombre moyen de cycles de RB reçus chez l'homme est de 5,18 cycles et de 5,64 cycles chez la femme sans différence significative (113 patients /279) (P=0,30).

Dans notre série, le nombre moyen de cures de RB reçues par patient au stade B est de 5,47 cures versus 5,20 cures pour le stade C et 5,8 stades A, il n'y a pas de différence significative entre les différents groupes (P=0,50).

De nombreuses études ont montré que l'administration du G-CSF à titre prophylactique en cas de neutropénie sévère permet de réduire le risque infectieux et de faciliter l'administration d'une chimiothérapie à une dose intensité maximale [193, 194,224].

Dans notre étude, l'arrêt précoce du traitement au cours des 3 premiers cycles a été constaté chez 06 (12%) patients ; ces résultats rejoignent les résultats de la littérature notamment l'étude CLL10 (11%) et celle de Fischer (13%) [194,224].

L'interruption précoce du traitement dans notre étude est liée à la toxicité hématologique de grade 4 : neutropénie et thrombopénie grade 4, et aussi en raison de réactions allergiques sévères secondaires à la perfusion de Rituximab et de la Bendamustine.

La réduction de doses a intéressé seulement la Bendamustine dans notre série, elle a été réalisée dans (08%) des cas. Cette réduction de dose a été plus importante dans les deux études (CLL10 (52%) et l'étude de Fischer (40,2%)) et elle a concerné les deux molécules (Bendamustine et rituximab) [194,224]. Dans notre étude, une réduction de 25% de la dose de Bendamustine a été effectuée chez des patients de plus de 70 ans avec des comorbidités, un score CIRS \geq 2 et des neutropénies grade 3 et 4. Aucune réduction de dose de Rituximab n'a été effectuée

3. Comparaison des réponses du protocole RB avec celles de la littérature : (tableau XXXII)

Tableau XXXII : comparaison de nos réponses du protocole associant Rituximab et Bendamustine avec celles de la littérature.

Références	RG	RC	RP	Echec
Notre série N = 50	47/50 (94%)	35/50 (70%)	12/50 (24%)	3/50 (06%)
Etude CLL10 N= 279[194]	267/279 (96%)	86/279 (31%)	181/279 (65%)	12/279 (04%)
Etude indienne AIIMS N= 120[233]	108/120 (90%)	54/120 (45%)	54/120 (45%)	12/120 (10%)

Dans notre étude, l'évaluation de la réponse thérapeutique a été réalisée 2 mois après la fin du dernier cycle de chimiothérapie RB selon les critères de l'IWCLL 2008. La BOM a été réalisée chez 44 patients /50 (88%), alors que dans l'étude CLL10 la biopsie médullaire a été réalisée chez 98 patients soit 35% des cas.

Le taux de réponse globale est de 47/50 (94%), ces résultats corroborent les données de l'étude CLL10 avec un taux de RG de 96% mais ils sont meilleurs que ceux d'une étude du département d'oncologie de New Delhi, le taux de RG était de 90%. Le taux de réponse complète est meilleur dans notre série que celle de l'étude CLL10 et indienne qui sont respectivement de : 35/50 (70%) pour notre série versus 31% et 45% [194, 233].

Le taux de réponse partielle est plus élevé dans l'étude CLL10 (65%) versus 12/50 (24%) dans notre série. Une réduction de doses était plus fréquente dans cette série avec une diminution des doses chez 52 % des patients. Dans notre série la dose du traitement a été réduite dans seulement 08% des cas.

Nous avons constaté un échec chez 02 patients (04%) et une progression (02%), ce qui rejoint les résultats de l'étude CLL10 (04%) [194].

Le taux de réponse globale dans notre série rejoint les données de la littérature mais le taux de réponse complète est meilleur dans notre série. Le taux de réponse partielle est plus élevé dans les autres études par rapport à notre étude et le taux d'échec et de progression est similaire à la série d'Eichhorst (CLL10) [194].

Notre échantillon est faible, le nombre délétions 11q était plus important dans l'étude CLL10 (22% pour CLL10 versus 10% dans notre série), 68% (183) des patients dans l'étude CLL10 présentaient un statut non muté de l'IGHV, ce statut n'a pas été évalué dans notre série. La réduction de dose était plus importante dans la série d'Eishhort (52%) ou elle a concerné les 02 drogues (bendamustine et rituximab), contrairement à notre série ou elle a concerné seulement 08% des patients et seule la bendamustine a été réduite [233].

Dans l'étude indienne, la dose du rituximab administrée a été de 375 mg/m² dans tous les cycles de RB sans augmentation de dose, dans notre série le rituximab a été administré à la dose de 500mg/m² à partir du deuxième cycle.

▪ Etude des réponses du protocole RB selon les facteurs pronostiques :

La présence d'adénopathies supérieures à 05 cm et d'une splénomégalie volumineuse supérieure à 06 cm sont considérées comme des facteurs de mauvais pronostiques et sont considérées comme un critère d'initiation du traitement [214,234]. Nous avons effectué dans notre étude une analyse du taux de réponse complète en fonction de la taille des adénopathies et du débord splénique.

Les résultats thérapeutiques lorsque le diamètre des adénopathies est < 05 cm semble meilleurs, avec un taux de RG et de RC de 95 % et 73% respectivement alors que le taux de

RG est de 89% et seulement 55% de RC lorsque la taille des adénopathies est ≥ 05 cm (P=0,52).

Les taux de réponses sont plus élevés lorsque le débord splénique est inférieur à 06 cm. Le taux de RG est de 97% avec 75% de RC versus 90% de RG et 63% de RC en cas de débord splénique ≥ 06 cm (P=0.40).

Le CD 38 est un facteur de prolifération et d'interaction avec le microenvironnement dans la LLC. Les patients avec un CD38 positif sont caractérisés par une évolution clinique défavorable et un stade avancé de la maladie, une mauvaise réponse à la chimiothérapie, un délai court avant l'initiation du premier traitement et une survie raccourcie [130,152, 156,157]. Dans notre série, une réponse globale de 96 % avec 76% de RC a été constatée pour le groupe CD38 négatif versus 91% de RG et 63% de RC pour le groupe CD 38 positif (P=.0, 54).

La B2 microglobuline est une protéine sérique, son taux élevé est le reflet d'une masse tumorale importante et prédictif d'une mauvaise réponse au traitement [137,162]. Dans notre étude, le taux de réponse globale en cas de B2 microglobuline $\geq 3,5$ mg/l est de 94% et le taux de RC est de 66%. En cas de B2 microglobuline $< 3,5$ mg/l : le taux de RG est de (91%), avec un taux de RC de 73% (P= 0,88).

Les anomalies cytogénétiques représentent le facteur pronostique le plus péjoratif notamment la présence de la délétion 17p [141, 142,145]. Dans notre étude, la présence de la del 17 p étant exclue, seule la délétion 11q a été étudiée, nous n'avons recensé que 5 cas avec del 11q (10%), ce taux s'explique par la rareté de cette anomalie chez le sujet âgé. Sa fréquence est plus élevée dans les autres études CLL10 (22,6%), étude MABLE (19%) et dans le bras RB FISCHER 21 cas (19,1%). La différence s'explique par la plus grande fréquence de la del 11q dans une cohorte plus jeune avec un syndrome tumoral important [194, 193, 223,224].

Le taux de réponse globale et de RC, dans notre série est de 4 cas /5. Ces constatations doivent être confirmées sur un effectif plus important pour pouvoir faire des comparaisons avec la littérature.

La LLC morphologiquement atypique est souvent associée à un stade avancé de la maladie, un syndrome tumoral important et une évolution agressive [81,235]. Dans notre série, elle n'est retrouvée que dans 02 cas (04%), il s'agit de stade C, forme tumorale (un patient avec splénomégalie volumineuse DS ≥ 06 cm et l'autre patient avec des adénopathies superficielle ≥ 05 cm) avec une hyperleucocytose majeure > 150 G/L et présence de Signes généraux. Les 02 patients ont obtenu une rémission complète.

L'immunochimiothérapie reste efficace et bénéfique en terme de réponse quelque soit le stade de la maladie mais les résultats obtenus dans notre série sont meilleurs pour le stade A et B avec un taux de réponse globale (100% au stade A et B évolutifs versus 91% au stade C) et une rémission complète (100% au stade A vs 70% au stade B et seulement 65% au stade C). Nos résultats sont meilleurs par rapport à ceux observés dans l'étude CLL10 avec 37% de réponse complète au stade A, 33% au stade B et seulement 25% de RC au stade C, cela

s'explique par une meilleure tolérance de ce traitement dans la tranche d'âge de plus de 65 ans et une réduction de doses moins importante dans notre série (08% versus 56%) ainsi que le statut non muté de l'IGVH qui était important dans l'étude CCL10 et non étudié dans notre série [194,223].

Malgré l'efficacité de l'immunochimiothérapie, des échecs sont observés dans 5 à 10% des cas. Dans notre série nous avons observé 06% d'échecs ou de progression. Il s'agit de patients âgés de plus de 71 ans, avec une forme tumorale (01 patient avec adénopathies volumineuses et deux autres patients avec une splénomégalie forme Bulky), un des patients présentait une délétion 11q. Les 03 patients étaient au stade C de Binet.

Dans l'étude CLL 10, le taux d'échec était de 04% (12/279) et il est de 10% (12/120) dans la cohorte indienne. Nos résultats corroborent celle de la littérature [194,233].

4. Comparaison des toxicités :

4.1. Toxicité hématologique :

Dans l'étude CLL10, le nombre de décès toxique lié au RB était plus élevé dans la tranche d'âge < 65 ans. Onze patients sont décédés après RB soit 19% de l'ensemble des patients décédés âgés de moins de 65 ans [223]. Dans notre série 01 patient soit 02% est décédé de toxicité secondaire au RB.

Le traitement RB est devenu un standard thérapeutique chez le sujet âgé fit non éligible au traitement par Fludarabine ne présentant pas del 17p (ou mutation P53) et ayant un statut IGVH muté, mais il est grevé d'une toxicité hématologique non négligeable chez ces personnes fragiles et comorbides.

Dans notre série, une neutropénie G3 et G4 a été observée dans 82 cycles /250 (32,8%) (52% des patients) dont 12% de grade 4 versus respectivement 59%, 43% et 29% pour l'étude CLL10, l'étude Mable et l'étude italienne. Cette dernière avait comparé RB au R-Chl chez les sujets âgés de plus de 65 ans. Dans l'étude CLL10 les neutropénies grade 4 étaient plus importantes (35% versus 12% dans notre série) (Tableau XXXIII) [194, 193,233].

Le facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) a été utilisé dans 23% des cas dans l'étude italienne, contrairement à notre étude où il a été prescrit dans 52% (26 patients) des cas. Aucune prophylaxie anti infectieuse n'a été prescrite dans notre étude, les recommandations ne sont pas consensuelles dans la plupart des études, elle est recommandée en cas de leucopénie grade 4 persistante au delà de 07 jours [194]. Dans notre série la prescription du G-CSF de façon systématique en cas de neutropénie grade 3 et 4 a permis de raccourcir la durée d'aplasie et d'éviter des complications infectieuses graves.

Une anémie G3 et G4 a été constatée dans 10 cycles /250 (04%) dans notre série versus respectivement 10,4% ,10% et 04 % pour l'étude Mable, CLL10 et Italienne du Lazio [193, 194,231].

Une thrombopénie G3 et G4 a été observée dans 4,8% des cas dans notre série versus respectivement 03%, 10% et 14,4% pour l'étude italienne du Lazio, l'étude Mable et la série d'Eichhorst CLL10. [231, 193,194].

La toxicité hématologique G3 et G4 observée dans notre série rejoint la série Italienne mais dans la série d'Eichhorst et l'étude Mable, les toxicités étaient plus importantes. Le traitement RB était plus toxique chez les sujets d'âge < à 65 ans dans l'étude CLL10 [223]

Tableau XXXIII : comparaison des neutropénies sévères dans les différentes études.

Neutropénies	Notre série N= 50	Etude Mable N= 177 [193]	CLL10 N=279 [194]	Etude Indienne N= 120 [233]	Etude Italienne (Lazio) N= 111 [231]
G3	20 patients (40%)		66 patients 24%		
G4	(12%) 06 patients		98 patients 35%		
G3-4	32,8%cycles 52% (26) patients	76Patients 43%	164 patients 59%	14 patients 12%	32 patients 29%

4.2. Toxicité extra hématologique :

Elle est représentée essentiellement par les infections et les réactions cutanées secondaires au traitement. Les infections sont le plus souvent bactériennes et de localisation pleuro-pulmonaires comme décrites dans la littérature, nous avons recensé 24% (12 patients) dont 05 épisodes pulmonaires, 03 infections cutanées et 01 épisode de gastro-entérite.

Dans l'étude Italienne (Lazio), les complications infectieuses sont retrouvées dans 24% (27 cas) dont 14 infections pulmonaires et 13 infections gastro-intestinales [231]. Dans l'étude CLL10, une infection sévère a été constatée dans 26% des cas dont 09% d'infections pulmonaires [194].

Les réactions cutanées sont le plus souvent en rapport avec la Bendamustine responsable de lésions cutanées de sévérité variable. Nous avons constaté 03 (06%) cas de lésions cutanées sévères (02 après Bendamustine et 01 cas après perfusion du Rituximab), ce taux est plus faible par rapport à l'étude indienne ou 12 cas (10%) d'éruptions cutanées sévères ont été observées et elles ne sont que de 03% dans l'étude GIMEMA-ERIC [233,229].

Nous avons constaté un seul (02%) cas d'infection tardive à 06 mois après la fin du traitement responsable du décès du patient en rapport avec une lymphopénie prolongée (< 0,8 G/L), le décès est lié à une pneumopathie sévère.

Dans une étude italienne sur 111 patients ayant comparé RB et R Chl (81 patients) dans la région du Latium (Lazio), seulement 02 (02%) patients sont décédés par infections tardive [231]. Dans l'étude CLL10 le nombre de décès par infection tardive était de 4,3% (12/279), mais il était plus important chez les sujets de moins de 65 ans (8 patients /32 soit 25% de l'ensemble des patients décédés âgés de moins de 65ans et seulement 18% (4 patients /22) de l'ensemble des patients décédés âgés de plus de 65 ans) [223].

5. Comparaison des survies :

La survie globale dans notre série est de 85% à 45 mois proche de celle du groupe CLL10 qui est de 80,1% à 60 mois, avec médiane de SG non atteinte [194].

La Survie Sans Progression dans notre étude est de 89,2% à 24 mois et à 45 mois avec une médiane de survie non atteinte. Dans l'étude CCL10, la médiane de SSP est de 41,7 mois, mais pour les patients âgés de plus de 65 ans, la SSP est plus longue avec une médiane de 48,5 mois après un suivi médian de 36 mois [194].

Dans une étude indienne réalisée de 2010 à 2018 sur 120 patients, la SSP après une médiane de suivi de 29 mois est de 24 mois. En analyse univariée, un taux d'hémoglobine < à 10 g/dl, une B2 microglobuline élevée et un statut non muté des IGVH avait un impact négatif sur la SSP [233]. Dans notre étude seul le débord splénique ≥ 06 cm a été retrouvé comme facteur qui semble avoir une influence négative sur la SSP ($P= 0,078$). Le paramètre IGVH n'a pas été étudié dans notre série.

L'impact sur la survie du facteur de prolifération et d'activation CD 38 a été largement démontré dans plusieurs études [152,156]. Dans notre étude la SSP, SSE et SG sont plus longues dans le groupe CD 38 négatif mais sans différence significative par rapport au groupe avec CD 38 positif ($P=0,154$).

Le taux élevé de La B2 microglobuline en rapport avec la masse tumorale est évoquée comme facteur de mauvais pronostic et associé à une survie raccourcie.

Dans notre étude la survie sans progression, la SSE et la SG sont plus longues dans le groupe avec un taux de B2 microglobuline < 3,5 mg/l mais sans différence significative. Dans une étude indienne, réalisée sur 120 patients, une B2 microglobuline élevée a eu un impact négatif statistiquement significatif sur la SSE en analyse univariée [233].

La survie chez nos patients avec formes bulky (adénopathies > à 05 cm) a été améliorée par l'immunochimiothérapie RB, contrairement à la littérature qui n'a pas retrouvé ces mêmes résultats notamment dans l'étude CLL10. Dans notre série, la SSP est de 88,9% en cas d'adénopathies > 5 cm après une médiane de suivi de 25 mois.

La SSP lorsque le débord splénique est ≥ 06 cm est de 76,3% à 45 mois alors qu'elle est de 96,8% lorsque le DS < 06 cm avec une différence significative ($p = 0.039$).

La survie globale et la SSP ont été améliorées par RB dans les stades A et B, dans notre série la SSP et la SG sont de 100% pour les stades A et B et de 78,7% à 45 mois pour le stade C.

Dans l'étude CLL10, la SSP était de 43,1 mois pour le stade A de Binet, 33,3 mois pour le stade B et 44,6 mois pour le stade C [194].

Dans notre série l'immunochimiothérapie a amélioré la survie chez les sujets âgés fits avec une SSP de 80% à 24 mois et une médiane de SSP non atteinte.

Les comorbidités restent un facteur important pour la survie, les patients ayant plusieurs comorbidités ont une survie raccourcie et une mauvaise tolérance au traitement. Dans notre étude, il n'existait pas de différence significative entre l'absence de comorbidités (CIRS 0) et la présence de 1 à 2 comorbidités en termes de survie, mais il existe une différence significative pour les patients ayant 03 comorbidités ou plus avec une médiane de survie de 21 mois (CIRS \geq 3). La réponse au traitement était meilleure dans la tranche d'âge de 65 -69 ans avec 100% de RG et 81% de RC (patient fit CIRS \leq 2).

La réponse au traitement est un facteur pronostic important puisque la survie est d'autant plus longue que la réponse est meilleure. L'obtention d'une maladie résiduelle minimale reste l'objectif à atteindre. Dans notre série, la SG, la SSP et la SSE sont meilleures dans le groupe ayant obtenu une RC par rapport au groupe avec une RP et un échec ou une progression (P< 0.05). La médiane est non atteinte dans les groupes (RC et RP) par contre la médiane de survie est de 21 mois en cas d'échec ou de progression.

Nos résultats semblent meilleurs que ceux de l'étude CLL10 où la médiane de SSP est de 41,7 mois pour toute la cohorte après une médiane de suivi de 36 mois [194]. Dans la série d'Eichhorst, la SSP est meilleure pour le groupe de sujets de plus de 65 ans avec une médiane de 48,5 mois versus 38,5 mois chez les patients de moins de 65 ans. [194]. Le traitement RB reste le traitement de choix pour les sujets âgés fits. Dans l'étude CCL10, la survie globale est de 80,1% à 05 ans avec une médiane non atteinte. Chez les patients de plus de 65 ans, la survie globale à 05 ans est de 78,8% [194].

La survie globale était plus courte dans la cohorte du GIMEMA-ERIC avec seulement 55% de survie à 36 et à 60 mois car il s'agit d'une population plus âgée (65,2% sont âgés de plus de 70 ans avec plusieurs comorbidités (score CIRS > 06) [229].

Tableau XXXIV : Comparaison de la SG et SSP dans notre étude et celles du RB dans la littérature.

	NOTRE SERIE	CLL10 [194]	Etude Italienne GIMEMA-ERIC [229]
Caractéristiques d'études	- Etude prospective -50 patients -âge médian 71ans (65-84) -Stade A, B et C -Médiane de suivi 25 mois	Etude randomisée 279 patients âge médian 62 ans (33 – 81) Stade A, B et C 39% > 65 ans -Médiane de suivi 36 mois	-Etude multicentrique rétrospective -46 patients ≥ 65 ans -65% > 70 ans -Stade C -CIRS > 06 -Médiane de suivi 29 mois
SG	85% à 24mois et à 45 mois Médiane non atteinte	95,8% à 24 mois 80,1% à 60 mois Médiane non atteinte	55% à 36 mois et à 60 mois Médiane non atteinte
SSP	89,2% à 24 et à 45 mois Médiane non atteinte	75,7% à 24 mois 51,25% à 36 mois Médiane de survie 48,5 mois sujets > 65 ans	35% à 60 mois Médiane de survie 36 mois
Décès toxiques	02%	02,1%	2,17%

La survie sans progression était de 89,2% à 24 et à 45 mois, la médiane n'est pas atteinte, elle n'est que de 75,7% à 24 mois dans la série d'Eichhorst avec une médiane à 48,5 mois. La SSP n'est que de 55% à 60 mois avec une médiane à 36 mois dans l'étude du GIMEMA-ERIC [194,229].

Ces différences de résultats s'expliquent probablement par le faible taux de notre échantillon, le suivi médian plus court dans notre étude (25mois) ; l'hétérogénéité des populations étudiées: différence d'âges pour l'étude CLL10 qui comporte une population plus jeune avec 23% de délétions 11q et forme tumorale (stade B avec adénopathies ≥ 05 cm), 68% statut IGVH non muté, pour l'étude GIMEMA-ERIC, il s'agit d'une population plus âgée que la nôtre avec plusieurs comorbidités et une clearance à la créatinine plus faible (médiane 59,8 ml/mn, et un score CIRS ≥ 06 (patients unfit).

Cette différence des résultats peut s'expliquer également par les réductions des doses plus fréquentes dans la série CLL10 qui a concerné les deux drogues : Bendamustine et Rituximab. Les décès non liés à la maladie n'ont pas été considérés comme évènement dans la SSP dans notre série contrairement à l'étude CLL10.

6. Devenir des patients :

Nous avons déploré 06 décès /50 (12%).

Dans l'étude CLL10 après un suivi médian de 58,2 mois le nombre de décès est de 54 soit (19%) dont 22 âgés de plus de 65 ans soit 40% des patients décédés [223], Les résultats de notre série sont proches de ceux de la littérature.

Parmi les décès, 02 étaient liés à la maladie, 01 (02%) décès lié au traitement a été constaté, 02 décès non liés à la maladie, de cause cardiovasculaire en rapport avec l'âge des patients et un patient est décédé par infection pulmonaire sévère six mois après la fin du traitement. La TRM dans notre série est proche de celle observée dans l'étude CLL10 (2,1%) [194,223].

Aucune rechute n'a été constatée après un suivi médian de 25 mois (délai de suivi court), alors que dans l'étude CLL10, 108 (38,7%) patients ont rechuté après un suivi de 60 mois et 34% de rechute dans la série italienne du Lazio [223,231].

03 patients sont perdus de vue, un seul patient est vivant en progression et 40 patients sont toujours vivants en réponse globale (RC et RP).

Nous n'avons pas constaté de myélodysplasie ou de néoplasies secondaires dans notre série probablement par manque de recul. Dans l'étude CLL10, 42 patients ont présenté des tumeurs secondaires soit 15,1% avec le traitement RB. Les tumeurs solides sont observées dans 7,2% avec le bras RB quelque soit l'âge, le cancer de la peau était la tumeur la plus fréquente (05%), les hémopathies malignes MDS et LAM était plus faible 0,7% [223]. A partir de ces données, le protocole RB représente moins de risque et plus de sécurité par rapport au FCR chez le sujet unfit et chez le sujet âgé de plus de 65 ans.

Dans l'étude d'Eichhorst, 10 (07,5%) patients sont décédés par cancers secondaires soit 18% de l'ensemble des décès par RB et 22% des patients sont âgés de plus de 65 ans [223].

V. Conclusion :

La Leucémie Lymphoïde Chronique reste une maladie incurable, de nombreux protocoles ont été utilisés pour améliorer le pronostic et la survie de ces patients. L'introduction de la Fludarabine puis du Rituximab ont permis d'avoir des taux de rémissions complètes plus importants mais leur toxicité a limité leur utilisation chez le sujet âgé fragile avec plusieurs comorbidités.

De nombreux facteurs pronostiques ont été étudiés sur le plan clinique (syndrome tumoral, âge, les comorbidités, stade de Binet), biologique (CD38, B2 microglobuline, thymidine kinase, ZAP 70, del 17p) et moléculaire tel que le statut mutationnel des gènes de la chaîne lourde de l'immunoglobuline (IGHV) afin de définir les différents groupes pronostiques et thérapeutiques.

Dans notre étude, nous avons étudié l'innocuité et l'efficacité de l'immunochimiothérapie associant Rituximab à la Bendamustine chez le sujet âgé de 65 ans et plus en bonne performance physique (fit) présentant une LLC de stade A et B évolutive et C de Binet sans del 17p.

Les principaux objectifs sont d'évaluer ce protocole en termes de réponses, de survie sans progression, de survie globale et de survie sans événements et de les comparer à celles de la littérature.

50 patients ont été inclus dans cette étude, parmi eux 35 (70%) ont reçu 06 cures de l'association RB et 15 (30%) n'ont pas pu compléter les 06 cures nécessaires.

L'interruption du traitement était essentiellement en rapport avec la toxicité hématologique en particulier la neutropénie de grade 4, comme pour la plupart des séries de l'étude CLL10 et italienne.

La réduction des doses était plus importante dans la série d'Eischhort et celle de Fischer avec respectivement 52% et 40,2%. Dans notre étude, elle n'est que de 08%, cela s'explique par le fait que l'association RB était plus toxique chez le sujet jeune < 65ans dans l'étude CLL10. Le nombre de décès toxique est similaire dans les différentes études (02%).

Nos résultats en termes de réponse globale rejoignent ceux des études internationales CLL10 et l'étude indienne, 94% dans notre série versus 96% et 93,6% respectivement. Le taux de rémission complète est meilleur dans notre série avec 70% de RC versus 31 % (CLL10), 45% (l'étude indienne). Par contre le taux de rémission partielle est plus faible dans notre série soit 24% versus 65% pour l'étude CLL10, 45% pour l'étude Indienne.

La toxicité hématologique était l'effet indésirable le plus fréquent en particulier la neutropénie grade 3 et 4 augmentant le risque infectieux dans une population âgée fragile. Dans notre série elle a concerné 32,8% de patients moins importante que celle de l'étude CLL10 qui est de 59% des patients. Selon les données d'analyse de suivi à long terme publiées par Kutsch la double association RB était plus toxique chez le sujet jeune.

L'immunochimiothérapie a permis d'augmenter les taux de réponses et de survies en fonction des facteurs pronostiques : l'âge, le débord splénique, les signes généraux, l'ECOG, le stade C de Binet et des facteurs biologiques (CD38, la B2 microglobuline, présence de la del 11q).

Le débord splénique ≥ 06 cm a été retrouvé comme seul facteur ayant un impact négatif sur la SSP.

Par rapport à la littérature, nous avons obtenu des taux de rémission complète plus élevés en cas de del 11q mais nos résultats ne sont pas comparables en raison du faible taux de notre échantillon. Les taux de rémissions complètes sont aussi plus élevés quelque soit le stade Binet, mais ils sont encore plus élevés dans les stades A et B. ces résultats rejoignent ceux de la littérature où les meilleurs taux de réponses sont constatés dans les stades A et B.

La SG et la SSP étaient meilleures dans notre série par rapport aux données de la littérature en raison de l'hétérogénéité des cohortes. Notre population était plus âgée avec une bonne performance physique (fit) leur permettant de tolérer l'immunochimiothérapie RB.

Le Rituximab associé à la Bendamustine reste un traitement efficace et bien toléré chez le sujet âgé sans del 17 p, en première ligne quelque soit son status de performance physique. L'Ibrutinib qui est un inhibiteur de BTK et le Venetoclax, un anti Bcl2, seront les traitements de choix chez des patients avec del 17p et autres anomalies cytogénétiques défavorables.

VI. Recommendations :

Une meilleure sensibilisation des médecins généralistes et le renforcement du dépistage en médecine du travail permettra d'améliorer le diagnostic précoce de cette pathologie en demandant des hémogrammes systématique afin de déceler toute hyperlymphocytose et compléter par une CMF pour confirmation diagnostic.

La détermination du pronostic fonctionnel et une évaluation gériatrique en attribuant un score CIRS pour les patients en particulier âgés est nécessaire afin d'indiquer le protocole adéquat en fonction des comorbidités.

La recherche systématique des différents facteurs pronostiques biologiques : CD38, B2 microglobuline est souhaitable.

L'identification des anomalies cytogénétiques en particulier la délétion 17p qui est un facteur pronostic péjoratif doit être recherchée systématiquement avant toute initiation d'un traitement car elle confère une résistance quelle que soit l'immunochimiothérapie proposée (RB, RFC ect).

Le développement de laboratoires spécialisés en cytogénétique et en biologie moléculaire dans notre pays est indispensable afin de proposer un traitement le plus adéquat.

Enfin la détermination du statut mutationnel de la partie variable de la chaîne lourde des immunoglobulines (LLC naïves non mutées) reste indispensable pour définir les différents groupes pronostic indépendamment de la présence de la del 17p car elle confère aussi une résistance au traitement, d'où la nécessité de développer des laboratoires de biologie moléculaire hyperspécialisés car il s'agit d'une technique lourde et coûteuse.

Bien que le RFC reste le gold standard chez le sujet jeune sans del 17p et IGVH mutée mais sa mauvaise tolérance chez le sujet âgé fait de BR le protocole de référence chez les sujets âgés de plus de 65 ans.

Il est indispensable d'avoir les molécules innovantes (l'ibrutinib, vénétoclax) afin d'améliorer les survies de nos patients avec anomalies cytogénétiques défavorables

VII. BIBLIOGRAPHIE

1. Rita Alaggio, Catalina Amador, Ioannis Anagnostopoulos, and al.

The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms
Leukemia (2022) 36:1720 – 1748

2. Eichhorst, T. Robak , E. Montserrat , P. Ghia , C. U. Niemann and al.

Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.
Annals of Oncology 2021; 32(1): 23-33.

3. Triadou P.

Quelques éléments de l'hématologie biologique.
Annales de Biologie Clinique, volume 58, numéro 1, janvier-février 2000 :19-28.

4. BINET J.L :

Cinq histoires de Leucémie Lymphoïde Chronique.
Hématologie 2006; vol. 12(6):2-3.

5. Hamblin T.

Historical Review: Historical Aspects of Chronic Lymphocytic Leukemia.
British journal of Haematology 2000; 111(4): 1023-1034.

6. Sammeer A. Parick, Jose. F. Leis and al.

Hypogammaglobulinemia in Newly Diagnosed Chronic Lymphocytic Leukemia: Natural History, Clinical Correlates and Outcomes.
Cancer. 2015 Sep 1; 121(17): 2883–2891.

7. DOHNER Hartmut, STILGENBAUER Stephan, BENNER Axel, et al.

Genomic aberration and survival in chronic lymphocytic leukemia.
N England J Med 2000; 343: 1910-1916.

8. Shanafelt Tait D, Kay Neil E.

Comprehensive management of the CLL Patient: A Holistic Approach.
Hematology Am Soc Hematol Educ Program (2007): 324-331.

9. Keating MJ, Kantarjian H, O'Brien S, et al.

Fludarabine: a new agent with marked cytoreductive activity in untreated chronic lymphocytic leukemia.
Journal of Clinical Oncology; 1991: 44-49.

10. Eichhorst F. Barbara, Busch Raymonde, Hopfinger Georg, et al.

Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line Therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia.
Blood (2006); 107 (3): 885–891.

11. Woyach Jennifer A, Ruppert Amy S, Heerema Nyla A, et al.

Chemoimmunotherapy 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(10): 1349-1355

12. Wierda William, O'Brien Susan, Wen Sijin, et al.

Chemoimmunotherapy with Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab for Relapsed and Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia.

Journal of Clinical Oncology, 2005; 23(18):4070- 4078.

13. Alexey V Danilov.

Targeted therapy in chronic lymphocytic leukemia: past, present and future .

Clin Ther 2013 ; 35(9) : 1258-1270.

14. Xavier Troussard.

Épidémiologie de la LLC.

Horizons Hémato, Mars 2012 ; 02(01) :11-14.

15. Quinquenel, A. ; Guieze, R.

Physiopathologie de la leucémie lymphoïde chronique

EMC - Hématologie, 1 septembre 2021 – Volume 32, Numéro 4, Page 1-9

16. Dores GM, Anderson WF, Curtis RE, et al.

Chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma: overview of the descriptive epidemiology.

Br J Haematol 2007 ; 139:809–19.

17. AIT ALI H. et al.

Approche épidémiologique de la Leucémie Lymphoïde Chronique en Algérie.

Revue Algérienne d'Hématologie 2013/2014 ; 08/09 :6-8.

18. Xavier Troussard, Malek Benakli.

Syndromes Lymphoprolifératifs chroniques-B (SLPC-B).

Revue Algérienne d'Hématologie 2016 ; (12) : 42-49.

19. Philippe Travade, Olivier Tournilhac, Guillaume Dighiero :

Leucémie lymphoïde chronique

EMC 2000: 1-12.

20. M C Di Bernardo, P Broderick, S Harris, M J S Dyer, E Matutes.

Risk of developing chronic lymphocytic leukemia is influenced by HLA-A class I.

Leukemia 2013; 27(1):255-258.

21. Lynn R. Goldin, Susan L. Slager, and Neil E. Caporaso.

Familial Chronic Lymphocytic Leukemia
Curr Opin Hematol 2010; 17(4): 350–355.

22. Susan L. Slager, Neil E. Caporaso, , Silvia de Sanjose.

Genetic Susceptibility to Chronic Lymphocytic Leukemia.
Semin Hematol. 2013 Oct: 50(4)

23. Elias Campo, Elaine S. Jaffe, James R. Cook, and al.

The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: A report from the clinical advisory committee
Blood, 15 September 2022, volume 140, number 11:1229 -1253

24. ZANDECKI Marck.

Leucémie lymphoïde chronique.

Hemato Cell.fr.Laboratoire d'hématologie CHU d'ANGERS, enseignement de l'hématologie cellulaire, Janvier 2016.

25. Paolo Strati and Tait D. Shanafelt.

Monoclonal B-cell lymphocytosis and early-stage chronic lymphocytic leukemia: diagnosis, natural history, and risk stratification.
Blood. 2015; 454–462.

26. Andy C. Rawstron.

Monoclonal B-cell lymphocytosis (MB-L).
Kasım 2010 ; 3(7) :163-166.

27. Mohr Audrey, Renaudineau Yves, Pers Jacques-Olivier.

Les lymphocytes B de la Leucémie Lymphoïde Chronique, des lymphocytes B régulateurs qui s'ignorent.
Hématologie 2016 ; 22 (1) :(22-28).

28. Seifert M, Sellmann L, Bloehdorn J, Wein F, Stilgenbauer S, Durig J.

Cellular origin and pathophysiology of chronic lymphocytic leukemia.
Journal of Experimental Medicine 2012; 209(12): 2183-2198.

29. Nicholas Chiorazzi, Manlio Ferrarini.

Cellular origin(s) of chronic lymphocytic leukemia: cautionary notes and additional considerations and possibilities.
Blood 2011; 117 (6): 1781–1791.

30. Klein U, Tu YH, Stolovitzky GA, Mattioli M, Cattoretti G, Husson H.

Gene expression profiling of B cell chronic lymphocytic leukemia reveals homogeneous phenotype related to memory B cells.

Journal of Experimental Medicine 2001; 194(11):1625-1638.

31. Terry J. Hamblin.

Les gènes Ig V_{H non} mutés sont associés à une forme plus agressive de leucémie lymphoïde chronique

Blood 1999; 94 (6): 1848-1854.

32. Landau DA, Tausch E, Taylor-Weiner AN, Stewart C, Reiter JG, Bahlo J, et al.

Mutations driving CLL and their evolution in progression and relapse.

Nature 2015:525–530.

33. Chiorazzi N, Kanti R, Ferrarini M.

Chronic Lymphocytic Leukemia.

N Engl J Med 2005; 352: 804615.

34. MERLE-BERAL Helene.

Pysiopathologie de la leucémie lymphoïde chronique. absence de mort ou prolifération.

Revue d'hématologie 2006 : 12(6).

35. Flora Tzifi et al.

The role of BCL2 Family of Apoptosis regulator proteins in Acute and Chronic Leukemias.

Adv Hematol 2012:1-15.

36. Viralkumar Patel, Kumudha Balakrishnan, William G. Wierda.

Impact of bone marrow stromal cells on Bcl-2 family members in chronic lymphocytic leukemia.

Leuk Lymphoma PMC 2014; 55(4) :899-910.

37. Wan Zhang, Li Feng, Hélène Pelicanoet Peng Huang

Résistance des cellules de LLC à l'apoptose : Le rôle déterminant des cellules stromales dans le maintien du potentiel redox.

Med Sci (Paris) 2013; 29: 36–38.

38. Vandewoestyne ML, Pede VC, Lambein KY, et al.

Laser microdissection for the assessment of the clonal relationship between chronic lymphocytic leukemia/ small lymphocytic lymphoma and proliferating B cells within lymph node pseudofollicles.

Leukemia 2011; 25 (5):883-888.

39. Graham Packham and Freda K Stevenson.

Bodyguards and assassins: Bcl-2 family proteins and apoptosis control in chronic lymphocytic leukaemia.
Immunology 2005; 114: 441-9.

40. Eleonora Calabretta , Carmelo Carlo-Stella.

The Many Facets of CD38 in Lymphoma: From Tumor–Microenvironment Cell Interactions to Acquired Resistance to Immunotherapy.
Cells 2020; 9 (802): 2 -9.

41. Messmer BT, Messmer D, Allen SL, et al.

In vivo measurements document the dynamic cellular kinetics of chronic lymphocytic leukemia B cells.
J Clin Invest 2005 ; 115(3) :755-64.

42. Dominique Ledoux.

Rôle du micro-environnement lymphoïde dans la LLC.
Horizons Hémato 2012: 02(01).

43. Laurence Lagneaux.

Excessive production of transforming growth factor-beta by bone marrow stromal cells in B-cell chronic lymphocytic leukemia inhibits growth of hematopoietic precursors and interleukin-6 production.
Blood 1993; 82 (8):2379-85.

44. Jan A. Burger .

Nurture versus Nature: The Microenvironment in Chronic Lymphocytic Leukemia.
Hematology Am Soc Hematol Educ Program (2011); (1): 96–103.

45. Ghia, P, G. Strola, L. Granziero, M. Geuna, G. Guida, F. Sallusto.

Chronic lymphocytic leukemia B cells are endowed with the capacity to attract CD4+, CD40L+ T cells by producing CCL22.
Eur J Immunol 2002; 32:1403-1413.

46. Stefan Koehrer; Jan A. Burger

Chronic Lymphocytic Leukemia: Disease Biology
Acta haematol, September 16 2023:1–14.

47. Livio Trentin , Anna Cabrelle, Monica Facco, Davide Carollo, and al.

Homeostatic chemokines drive migration of malignant B cells in patients with non-Hodgkin lymphomas
Blood 2004; 104 (2):502-8.

- 48. Burger, J.A, M.P. Quiroga, E. Hartmann, A. Burkle, W.G. Wierda, M.J. Keating.**
High-level expression of the T-cell chemokines CCL3 and CCL4 by chronic lymphocytic leukemia B cells in nurselike cell cocultures and after BCR stimulation.
Blood 2009; 113:3050-3058.
- 49. Burger, J.A, N. Tsukada, M. Burger, N.J. Zvaifler, M. Dell'Aquila, and T.J.Kipps.**
Blood-derived nurse-like cells protect chronic lymphocytic leukemia B cells from spontaneous apoptosis through stromal cell-derived factor-1. 2000.
Blood.96:2655-2663.
- 50. Audun Os, Simone Bürgler, Anna Parente Ribes, Ane Funderud, et al**
Chronic Lymphocytic Leukemia Cells Are Activated and Proliferate in Response to Specific T Helper Cells.
Cell reports 2013 ; 4 (3) :566-77.
- 51. Damle, R.N., S. Temburni, C. Calissano, S. Yancopoulos, T. Banapour.**
CD38 expression labels an activated subset within chronic lymphocytic leukemia clones enriched in proliferating B cells.
Blood 2007; 110(9):3352-3359.
- 52. Endo T, M. Nishio, T. Enzler, H.B. Cottam, T. Fukuda, D.F. James.**
BAFF and APRIL support chronic lymphocytic leukemia B-cell survival through activation of the canonical NF-kappaB pathway.
Blood 2007; 109:703-710.
- 53. Mojsa B., I. Lassot, and S. Desagher.**
Mcl-1 ubiquitination: unique regulation of an essential survival protein.
Cells 2014; 3:418-437.
- 54. Maffei, R, S. Martinelli, I. Castelli, R. Santachiara, P. Zucchini, M. Fontana.**
Increased angiogenesis induced by chronic lymphocytic leukemia B cells is mediated by leukemia-derived Ang2 and VEGF.
Leuk Res 2010; 34:312-321.
- 55. Thomas J. Kipps, Freda K. Stevenson, Catherine J. Wu, et al.**
Chronic lymphocytic leukaemia
Nat Rev Dis Primers 2017; 3: 16096.
- 56. Gianluca Gaidano, Robin Foà, and Riccardo Dalla-Favera.**
Molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia
J Clin Invest 2012;122(10):3432-3438.

- 57. Andreas Agathangelidis , Nikos Darzentas, Anastasia Hadzidimitriou, et al.**
Stereotyped B-cell receptors in one-third of chronic lymphocytic leukemia: a molecular classification with implications for targeted therapies.
Blood 2012; 119(19):4467-75.
- 58. Keren Z, and Melamed D.**
Antigen receptor signaling competence and the determination of B cell fate in B-lymphopoiesis.
Histopathol 2005; 20: 187-196.
- 59. Ping Hou, Elizabeth Araujo, Tong Zhao, Miao Zhang, Don Massenburg.**
B cell Antigen Receptor Signaling and Internalization Are Mutually Exclusive Events
J Clin Invest. 2005,115: 369-378.
- 60. Rosenwald, A, A.A. Alizadeh, G. Widhopf, R. Simon, R.E. Davis, X. Yu, et al.**
Relation of gene expression phenotype to immunoglobulin mutation genotype in B cell chronic lymphocytic leukemia.
J Exp Med 2001; 194:1639-1647.
- 61. Ivanescu AM, Oprea M, Momanu R, Coles E, Colita A.**
Prognosis Factors in Chronic Lymphocytic Leukemia
J Med Life.2012; 5: 48–53.
- 62. Jan A. Burgerand, Nicholas Chiorazzi.**
B cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia
Trends Immunol 2013; 34(12): 592–601.
- 63. Forconi Francesco, and Moss Paul.**
Perturbation of the normal immune system in patients with CLL.
Blood 2015; 126 (5).
- 64. Riches John C., Gribben John G.**
Understanding the Immunodeficiency in Chronic Lymphocytic Leukemia Potential Clinical Implications.
Hematol Oncol Clin 2013; 207–235.
- 65. MM Oprea, AM Ivanescu, A Colita, E Coles, RC Momanu, and AR Lupu .**
Etiopathogenesis and prognostic implications of autoimmune hemolytic anemia association with chronic lymphocytic leukemia B.
J med life 2012; 5: 44–47.
- 66. Clive S. Zent, MD and Neil E. Kay.**
Autoimmune Complications in Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Best Pract Res Clin Haematol 2010; 23(1): 47–59.

67. Kate Hodg, son Gerardo Ferrer, Emili Montserrat, Carol Moreno.

Chronic lymphocytic leukemia and autoimmunity: a systematic review
Hematologica 2011; 96 (5): 752 – 761.

68. Gregor Michael, Bargetzi Mario, Duchosal Michel A., Goede Jeroen S.

Recommandations pour le diagnostic et le traitement de la leucémie lymphoïde chronique en Suisse.
Forum Med Suisse 2011; 11(6):93–97

69. Jennifer R Brown.

Inherited predisposition to chronic lymphocytic leukemia.
Expert Rev Hematol. 2008 Oct 1; 1(1): 51–61.

70. Thérèse Aurrant, Evelyne Callet –Bauchu et al.

SFH Guidelines on the Diagnostic, investigation and management of Chronic Lymphocytic Leukemia(CLL)
Hematologie 2013; 19(1).

71. Bruce D. Cheson, John M. Bennett, Michael Grever, Neil Kay.

National Cancer Institute-sponsored working group guidelines for Chronic Lymphocytic Leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment.
Blood 1996; 15: 4990-4997.

72. Samuel Blaser, Jérôme Stirnemann, Monika Nagy.

Leucémie lymphoïde chronique : quand débiter le traitement ?
Rev Med Suisse 2013 ; 9 : 1870-1874.

73. Delmer Alain :

Leucémie Lymphoïde Chronique : facteurs pronostiques, Hématologie clinique
CHU Reims; 25 sept 2015.

74. B. Eichhorst, T. Robak, E. Montserrat, P. Ghia, C. U. Niemann et al.

Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.
Annals of Oncology 2021 :32 (1).

75. Pr .D. Bordessoule.

Leucémie Lymphoïde chronique
CHU Limoge, Enseignement Pathologie Hématologie DCEM3, 2008-2009.

76. Hélène Merle-Béral.

Leucémie Lymphoïde Chronique biologie et pronostic.
Revue francophone des laboratoires 2006 ; 379 :37-43.

77. F. Suarez, D. Ghez, R. Delarue, O. Hermine.

Cytopénies auto-immunes périphériques Management of life threatening Immune cytopenia.
Réanimation 2005; 14:587–5934

78. Rodrigues Celso Arrais, Vescovi Goncalves Matheus.

Diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: recommendations from the Brazilian Group of Chronic Lymphocytic Leukemia.
Revue brésilienne d'hématologie 2016 ; 38(4) :346–357.

79. Troussard X.

Diagnostic, pronostic et traitement chez les patients avec une leucémie lymphoïde chronique.
EMC, Immuno-analyse et biologie spécialisée 2007 : 313–318.

80. Grzegorz S. Nowakowski, James D. Hoyer, Tait D. Shanafelt, and al.

Percentage of Smudge Cells on Routine Blood Smear Predicts Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia.
J Clin Onco 2009; 27(11): 1844–1849.

81. X. Troussard.

Syndromes lymphoprolifératifs chroniques B.
La Lettre du Cancérologue 1999 : 8(1).

82. Virginie Eclache, Dominique Leroux, Florence Nguyen Khac.

Recommandations pour la prise en charge cytogénétique d'une leucémie lymphoïde chronique établies par le Groupe Français de Cytogénétique Hématologique (GFCH)
Pathologie Biologie 2004 ; 52 :254–256

83. Hélène Merle-Béral.

Diagnostic cytologique, histologique, phénotypique de la llc.
Horizons Hémato 2012 ; 02(1) : 18-20.

84. Reinhard Zenhäusern, Max Solenthaler, Andreas Tobler.

Leucémies chroniques de l'adulte : leucémies lymphatiques chroniques et leucémie à tricholeucocytes.
Forum Med Suisse 2003 ; 31: 712-719.

85. CAZIN B., DELMER A, F. CYMBALYSTA, LEBLOND V et al.

Leucémie Lymphoïde Chronique
EMC – Hématologie 2013 ; 8(3) : 1-15.

86. M. TOUATI (CHU Limoge)

Leucémie Lymphoïde Chronique : Actualités Thérapeutiques.
Société Algérienne d'Hématologie et de transfusion sanguine, ALGER Mai 2016

- 87. M. Costopoulos, M. Le Garff-Tavernier.**
Immunophénotypage des hémopathies malignes par cytométrie en flux.
EMC - Hématologie 2016 ; 11(4):1-15 [Article 13-000-L-10].
- 88. TIJANA DRAGOVIC IVANCEVIC, NADA KRAGULJAC KURTOVIC, VESNA KNEZEVIC.**
The Role of Immunophenotyping in Differential Diagnosis of Chronic Lymphocytic Leukemia.
Srpski Arhiv Za Celokupno Lekarstvo 2014; 142(3-4):197-203.
- 89. Anne Sophie Michalet et G. Salles.**
Leucémie Lymphoïde Chronique.
Centre Hospitalier Lyon Sud 2011. URML, Normandie.
- 90. PREETESH JAIN , SUSAN O'BRIEN.**
Richter's transformation in Chronic Lymphocytic Leukemia
Oncology 2012; 26(12): 1146-52.
- 91. SOTIRIOS TSIODRAS, GEORGE SAMONIS, MICHAEL J.KEATING.**
Infection and Immunity in Chronic Lymphocytic Leukemia
Mayo Clin Proc 2000; Vol 75.
- 92. C. Cameron Yin, Pei Lin, Dennis A. Carney, Beverly C. Hand , George Z. Rassidakis, Joan H. Admirand, Michael J. Keating.**
Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma Associated With IgM Paraprotein
Am J Clin Pathol 2005; 123:594-602.
- 93. Bruno Fattizzo and Wilma Barcellini**
Autoimmune Cytopenias in Chronic Lymphocytic Leukemia: Focus on Molecular Aspects.
Front Oncol 2020.
- 94. Girish S. Shroff, Mylene T. Truong, Brett W. Carter, Marcelo F. Benveniste.**
Leukemic Involvement in the Thorax.
Radiographics 2019; 39:44–61
- 95. Elena Stadnik ,Galina N. Salogub and al.**
CLL with enlarged Abdominal Lymph Nodes (EAL) Is An Entity with Decreased Response to Fludarabine Containing Regimens.
Blood 2009 ; 114 (22) : 4406.
- 96. Michel CYMBALISTA.**
Imagerie des LLC : le point de vue du radiologue.
Horizons Héματο 2012; Volume 02, Numéro 01.

97. Robert L Baehner.

Approach to the patient with lymphocytosis
Last Literature review 30 Sept 2011.

98. Kazuyuki Taga and al.

Diagnosis of atypical cases of infectious mononucleosis
clinical infectious diseases 2001; volume 33(1 July): 83-88.

99. Troussard X, Mossafa H, Flandrin G.

Lymphocytose polyclonale avec lymphocytes sanguins binucléés.
Ann Biol Clin 2002 ; 60 : 273-80.

100. C. Sebban, C. Chassagne-Clément, E. Nicolas-Virelizier, H. Ghesquières.

Lymphomes folliculaires.
Hématologie 2014, 25(4) : 1-18

101. Christophe Bonnet, Jo Caers, Bernard de Prieck, Kaoutar Hafraoui, Yves Beguin, Jo Caers, Yves Beguin, Dr Pierre Delanaye.

Lymphome du Manteau : prise en charge en 2011.
Rev Med Suisse 2011; 7. 1644-1649.

102. Arcaini, Davide Rossi, and Marco Paulli.

Splenic marginal zone lymphoma: from genetics to management
Blood 2016; 127(17).

103. Meletios.A.Dimopoulos, Robert.A.Kyle , Athanasios.Anagnostopoulos.

Diagnosis and Management of Waldenstrom's Macroglobulinemia.
J Clin Oncol 2005; 23 (7): 1564-77.

104. Michael R. Grever, Omar Abdel-Wahab, Leslie A. Andritsos and al.

Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia.
Blood 2017 ; 129(5).

105. Brunangelo Falini, Maria Paola Martelli, Enrico Tiacci.

BRAF V600E mutation in hairy cell leukemia: from bench to bedside
Blood (2016) 128 (15): 1918–1927.

106. Claire Dearden.

How I treat prolymphocytic leukemia
Blood 2012; 120 (3): 538–551.

107. William G Wierda , Andrew D Zelenetz , Leo I Gordon, AND al.

Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 4.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.
J Natl Compr Canc Netw 2020 ; 18(2) :185-217.

108. Cengiz Demir , Erdal Kara , Ömer Ekinci , et Senar Ebinç.

Clinical and Laboratory Features of CD5-Negative Chronic Lymphocytic Leukemia
Med Sci Monit 2017; 23: 2137-2142.

109. Salwa S. Sheikh, Bhaskar V.S. Kallakury, Khawla A. Al-Kuraya, Jeanne MeckDan P. Hartmann, and Adam Bagg.

CD5-Negative, CD10-Negative Small B-Cell Leukemia: Variant of Chronic Lymphocytic Leukemia or a Distinct Entity?
American Journal of Hematology 71:306–310 (2002).

110. Emma J. Gudgin AND Wendy N. Erber

Immunophenotyping of lymphoproliferative disorders: state of the art.
Pathology 2005 ; 37(6) : 457–478.

111. M.S. Dilhudy.

Lymphocytose monoclonale b : une entité complexe.
Correspondances en Onco-Hématologie 2013. Vol VIII n°2.

112. Aline MOIGNET.

Les leucémies à grands lymphocytes à grains.
Horizons Hémato .Octobre, Novembre, Décembre 2016. Volume 06, Numéro 04.

113. A. CAUDRON, A. Marie-CARDINE, A. Bensussan.

Actualités sur le syndrome de Sezary
Annales de Dermatologie et de venereologie
Volume 139, Issue 1, January 2012, Pages 31-40.

114. VICKI A. MORRISON.

Management of infectious complications in patients with Chronic Lymphocytic Leukemia.
Am Soc Hematol Educ Program 2007; (1): 332-338.

115. Annamaria Nosari.

Infectious Complications in Chronic Lymphocytic Leukemia.
Mediterr J Hematol Infect Dis. 2012; 4(1).

116. Clive S. Zent.

Diagnosis and management of complications of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma
Acta Haematologica Polonica 2019; 50(3): 91–97

117. Giovanni D'Arena, Roberto Guariglia, Francesco La Rocca, Stefania Trino, Valentina Condelli, Laura De Martino, Vincenzo De Feo, and Pellegrino Musto.
Autoimmune Cytopenias in Chronic Lymphocytic Leukemia.
Clinical and Developmental Immunology 2013; |Article ID 730131.

118. Kate Hodgson, Gerardo Ferrer, Emili Montserrat, Carol Moreno.
Chronic lymphocytic leukemia and autoimmunity: a systematic review.
Haematologica 2011; 96(5).

119. Pavankumar Tandra, Jairam Krishnamurthy, Vijaya Raj Bhatt, Kam Newman, James O Armitage, and Mojtaba Akhtari
Autoimmune Cytopenias in Chronic Lymphocytic Leukemia, Facts and Myths
Mediterr J Hematol Infect Dis. 2013; 5(1).

120. Preetesh Jain, Susan O'Brien.
Richter's Transformation in Chronic Lymphocytic Leukemia
Oncology 2012; 26 (12).

121. CONSTANTIN A. DASANU.
Risk for second non lymphoid neoplasms in Chronic Lymphocytic Leukemia
Medgenmed. 2007; 9(4):35.

122. Kanti R. Arthur Sawitsky, Eugene P. Cronkite.
Clinical Staging of Chronic Lymphocytic Leukemia³
Blood 1975: 46(2).

123. Tadeusz Robak.
Staging and prognostic factors in Chronic Lymphocytic Leukemia.
Current status J Leuk 2014: 2(5).

124. Neil E. Kay and al.
Leukemia - Chronic Lymphocytic - CLL: Stages
American Society of Hematology 2002; 1(193).

125. John G. Gribben.
How I treat CLL up front
Blood 2010; 115(2).

126. Nurullah Zengin, Ayşe Kars, EmiN Kansu, Oktay Özdemir, et al
Comparison of Rai and Binet Classifications in Chronic Lymphocytic Leukemia
Hematology 1997; 2: 125-129.

127. Kanti R. Rai, Emili Montserrat, Stephen P. Mulligan, Michael J. Keating, Marek Trneny, Michael Hallek.

Chronic lymphocytic leukaemia - A new revolution in treatment strategies?
Hematology Meeting Reports 2007; 1(4):15–26.

128. E. Montserrat and C. Rozman

Chronic Lymphocytic Leukemia: Present Status
Annales of Oncology 1995; 6: 219-235.

129. Louis F. Diehl, Lucy Hynds Karnell, Herman R. Menck.

The National Cancer Data Base Report on Age, Gender, Treatment, and Outcomes of Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia
Cancer 1999;86(12).

130. Vincent Levy, Alain Delmer, Florence Ajchenbaum-Cymbalista.

Prognosis factors of CLL
Hematologie 2000; 6(3):219 - 225.

131. Daniel Catovsky, Rachel Wade, Monica Else.

The clinical significance of patient's sex in CLL
Haematologica 2014: 99(6).

132. AM Ivanescu, M Oprea, R Momanu, E Coles, A Colita, and AR Lupu.

Prognosis factors in CLL
J Med Life. 2012; 5: 48–53.

133. STEFANO MOLICA.

Progression and survival studies in Early Chronic Lymphocytic Leukemia.
Blood 1991; 78(4): 895-899.

134. Stefano Molica. and Antonio Alberti.

Prognostic value of the lymphocyte doubling time in Chronic Lymphocytic Leukemia
Cancer 1987.

135. Montserrat. E., Sanchez –Bisono. J., Vinolas. N., Rozman. C.

Lymphocyte doubling time in CLL: Analysis of its prognostic significance
BR J Haematol 1986 ; 62(3) :567- 575.

136. GERASSIMOS A. PANGALIS, PARASKEVI A. ROUSSOU.

Patterns of Bone Marrow Involvement in Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic (Well Differentiated) Non-Hodgkin's Lymphoma Its Clinical Significance in Relation to Their Differential Diagnosis and Prognosis.
Cancer August 1984.

137. Bernard Desablens , Réda Garidi ,Bérengère Gruson ,Jona Vaida.

Re-evaluation of prognostic value of seric LDH and B2-microglobulin levels among 248 CLL with a median follow-up time more than 6 years
Blood 2006; 108 (11):4441.

138. Fürstenau Moritz; De Silva Nisha; Eichhorst Barbara; Hallek Michael

Minimal residual disease assessment in CLL: ready for use in clinical routine?
Hemasphere 2019; 3(5):1-19.

139. Deborah M. Stephens.

High and lows of Minimal Residual Disease in CLL
Blood 2019 ; 133 (5) : 386–388.

140. Florence Nguyen-Khac, Claire Borie, Evelyne Callet-Bauchu, Virginie Eclache, Stéphanie Struski.

Place de la cytogénétique dans la prise en charge de la leucémie lymphoïde chronique : actualisation du Groupe francophone de cytogénétique hématologique (GFCH).
Ann Biol Clin 2016: 74(5).

141.Thorsten Zenz ,Alexander Kröber et al.

L'inactivation monoallelique du TP 53 est associée a un mauvais pronostic dans la LLC : resultats d'une caracterisation genetique détaillée avec un suivi a long terme.
Blood 2008 ; 112 (8): 3322–3329.

142. Fanny BARAN-MARSZAK.

Retentissement des anomalies de TP53 dans la LLC.
Horizons Hémato 2016:06(03).

143.Viktor Ljungström, Panagiotis Baliakas.

Prognostic and Predictive Implications of Cytogeneticsand Genomics
Hematol Oncol Clin N Am 35 (2021) 703–713

144. Anna Puiggros, Gonzalo Blanco and Blanca Espinet

Genetic Abnormalities in Chronic Lymphocytic Leukemia:
Where We Are and Where We Go
BioMed Research International Volume 2014 ,1 -13.

145. Hartmut Döhner, Stephan Stilgenbauer, Axel Benner.

Genomic aberrations and survival in CLL.
N Engl j med 2000; 343:1910-1916.

146. Xiaoya Yun, Ya Zhang and Xin Wang.

Recent progress of prognostic biomarkers and risk scoring systems in CLL.
Biomarker Research 2020; 8(40):1-11.

147. Francesco Autore, Paolo Strati, Luca Laurenti.

Morphological, immunophenotypic, and genetic features of CLL with trisomy 12: a comprehensive review.

Haematologica. 2018; 103(6): 931–938.

148. K. S. Reddy.

Chronic lymphocytic leukaemia profiled for prognosis using a fluorescence in situ hybridisation panel.

British Journal of Haematology 2006;132:705–722.

149. Luis Miguel Juárez Salcedo, Samir Dalia.

del (13q) in chronic lymphocytic leukemia.

Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol. 2017: 21(8).

150. Stilgenbauer , L Bullinger , A Benner , K Wildenberger.

Incidence and clinical significance of 6Q deletions in B CLL

Leukemia 1999; 13:1331–1334.

151. S Stilgenbauer, L Bullinger, P Lichter & H Döhner

Genetics of Chronic Lymphocytic Leukemia: genomic aberrations and *VH* gene mutation status in pathogenesis and clinical course

Leukemia. 2002; 16: 993–1007.

152. CAROL Moreno, Emili Montserrat.

New prognostic markers in CLL

Blood Reviews 2008; 22: 211–219.

153. I. GONZÁLEZ-Gascón y Marín, J. A. Hernández, A. Martín, M. Alcoceba.

Mutation status and immunoglobulin gene rearrangements in patients from northwest and central region of Spain with CLL.

Biomed Research International 2014; Article ID 257517: 1-8.

154. Terry J.Hamblin, ZadieDavis,AnneGardiner,David G.Oscier.

Unmutated Ig V_H Genes Are Associated With a More Aggressive Form of Chronic Lymphocytic Leukemia.

Blood 1999; 94(6):1848-1854.

155. Gianluca Gaidano and Davide Rossi.

The mutational landscape of CLL and its impact on prognosis and treatment.

Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017 Dec 8; 2017(1): 329–337.

Blood Cancer J 2020; 10(8):86.

156. Mamdouh Haggag, Neemat Kassem, Mohsen Mokhtar.

The utility of CD38 as a prognostic factor in patients with chronic lymphocytic leukemia.
Pan Arab Journal of Oncology 2011; 4 (4).

157. Giovanni Del Poeta, Luca Maurillo, Adriano Venditti, and al.

Signification clinique de l'expression de CD38 dans la Leucémie Lymphoïde Chronique.
Blood 2001 ; 98 (9) :2633-2639.

158. Nicolas Guillaume, Valérie Gouilleux-Gruart, Nathalie Machu-Prestaux.

Quid des implications physiopathologiques de l'expression de ZAP-70 dans les cellules lymphoïdes B.
Hematologie, volume 12, numéro 4, Juillet –Aout 2006.

159. Marta Crespo, B.S., Francesc Bosch, Neus Villamo, Beatriz Bellosillo.

ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in CLL.
N Engl J Med 2003; 348:1764-1775.

160. Jenny A Orchard , Rachel E Ibbotson, Zandie Davis, Adrian Wiestner.

ZAP-70 expression and prognosis in chronic lymphocytic leukemia.
Lancet. 2004 ; 363(9403) :105-11.

161. Maria Ilaria Del Principe , Giovanni Del Poeta, etal.

Clinical significance of ZAP-70 protein expression in B-cell chronic lymphocytic leukemia.
Blood 2006; 108(3):853-61.

162. Massimo Gentile, Giovanna Cutrona, Antonino Neri, Stefano Molica.

Predictive value of B2-micrioglobulin (B2-M) levels in CLL since Binet A stages.
Heamatologica2009 ; 94(6) : 887–888.

163. Marika Sarfati, Sylvie Chevret, Claude Chastang, Guy Biron.

Prognostic importance of serum soluble CD23 level in chronic lymphocytic leukemia.
Blood 1996; 88(11):4259-64.

164. F. Di Raimondo, R. Giustolisi, S. Lerner, E. Cacciola, S. O'Brien.

Retrospective study of the prognostic role of serum thymidine kinase level in CLL patients with active disease treated with fludarabine
Annals of Oncology 2001; 12: 621-625.

165. Stefano Molica , Giovanna Cutrona, Gaetano Vitelli, Rosanna Mirabelli.

Markers of increased angiogenesis and their correlation with biological parameters identifying high-risk patients in early B-cell chronic lymphocytic leukemia.
Leuk Res 2007 Nov ; 31(11) :1575-8.

166. VARSHA GANDHI ,KUMUDHA BALAKRISHNAN ,LISA S. CHEN.

Mcl-1: the 1 in CLL.

Blood 2008; 112 (9): 3538–3540.

167. Nadine Kutsch.

2015 ASCO Annual Meeting. Conference Coverage: CLL-IPI: A New and Improved Staging System for CLL?

ASCO mai 2015

168. S Evrard, P Gaussem, D Helley, L Darnige.

Facteurs pronostic de la LLC : apport des marqueurs biologiques récents.

Annales de biologie clinique 2005 ; 63(6) : 589-97.

169. Kanti R. Rai , Preetesh Jain.

Chronic Lymphocytic Leukemia _ Then and now

American Journal of Hematology 2016; 91(3).

170. G Dighiero ,P Travade , S Chevret ,P Fenaux , C Chastang , JL Binet.

B-cell chronic lymphocytic leukemia: present status and future directions. French Cooperative Group on CLL.

Blood 1991; 78(8): 1901-1914.

171. Guillaume Dighiero, Karim Maloum, Bernard Desablens, Bruno Cazin et al.

Chlorambucil in Indolent Chronic Lymphocytic Leukemia.

N Engl J Med 1998; 338:1506-1514.

172. M. Halleka M. Bergmann B. Emmerich for the German CLL Study Group.

Chronic Lymphocytic Leukemia: Up-date recommendation on diagnosis and treatment

Onkologie 2004; 27:97–104

173. Ediz Z. Ezdinli, Leon Stutzman, C. William Aungst, Dincer Firat.

Corticosteroid therapy for Lymphomas and Chronic Lymphocytic Leukemia.

Cancer 1969. Volume 23(4): 900-909.

174. BINET JL.

Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. French Co-operative Group on CLL.

Bailliere's Clinical Haematology 1993; 6(4): 867-879.

175. M. Liepman, ML Votaw. .

The treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia with COP chemotherapy

Cancer 1978; 41(5):1664-9

176. Jacques-Louis Binet

Is the CHOP regimen a good treatment for advanced CLL? Result from two randomized clinical trials

Leuk Lymphoma 1994; 13(5-6):449-56.

177. Keating MJ, Kantarjian H, Talpaz M, Redman J, McCredie KB.

Fludarabine therapy in chronic lymphocytic leukemia (CLL).

Nouvelle Revue Francaise D'hematologie 1988; 30(5-6):461-466.

178. Barbara.F.Eichhorst ,Georg Hopfinger ,Rita Pasold ,Manfred Hensel.

Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia.

Blood 2006; 107 (3): 885–891.

179. GAZZE Gabriel, b. Pharm, DPH, SADEGHI Nushin.

Nouveautés therapeutiques pour le traitement de la Leucemie Lymphoide Chronique.

Pharmactuel Gazze 2016; 49(4).

180. Lorenzo M Leoni, PHD.

The evolving role of Bendamustine in Lymphoid malignancy: understanding the drug and its mechanism of action.

Guest Editor, Seminars in Hematology 2011; 48(2), suppl.

181. WOLFGANG U. KNAUF , TOSHKO LISSICHKOV , ALI ALDAOUD.

Phase III Randomized Study of Bendamustine Compared With Chlorambucil in Previously Untreated Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia.

J Clin Oncol 2009; 27(26):4378-84.

182. Jeffrey Bryan and Gautam Borthakur.

Role of rituximab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia

Ther Clin Risk Manag. 2011; 7: 1–11.

183. John D Hainsworth , Sharlene Litchy, John H Barton, et al.

Single-agent Rituximab as first –line and maintenance treatment for patients with Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma: A phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network

J Clin Oncol. 2003; 21(9):1746-51.

184. U. Winkler ,M. Jensen ,O. Manzke ,H. Schulz ,V. Diehl ,A. Engert.

Cytokine – Release syndrome in patients with B-cell Chronic Lymphocytic Leukemia and high lymphocyte counts after treatment with an anti CD20 monoclonal antibody (Rituximab, IDEC-C2B8).

Blood 1999; 94 (7): 2217–2224.

185. N. Mounier, C. Gisselbrecht.

Traitement des lymphomes par le rituximab.
La Lettre du Cancérologue 2002 :11 (4).

186. Suneet Sandhu and Stephen P. Mulligan.

Ofatumumab and its role as immunotherapy in chronic lymphocytic leukemia.
Haematologica. 2015; 100(4): 411–414.

187. Othman Al-Sawaf , Kirsten Fischer , Anja Engelke , Natali Pflug.

Obinutuzumab dans la Leucémie Lymphoïde Chronique : conception, développement et place en thérapie.
Drug Devel Ther 2017; 11: 295–304.

188. Constantine S. Tam, Susan O'Brien, William Wierda, et al.

Long-term results of the Fludarabine, Cyclophosphamide, and Rituximab regimen as initial therapy of Chronic Lymphocytic Leukemia.
Blood 2008; 112(4): 975–980

189. Kirsten Fischer, Jasmin Bahlo, Anna Maria Fink, Valentin Goede, et al.

Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial.
Blood 2016; 127(2)

190. ALAN P. SKARBNIK AND STEFAN FADERL.

The role of combined Fludarabine, Cyclophosphamid and Rituximab Chemoimmunotherapy in Chronic Lymphocytic Leukemia: current evidence and controversies
Ther Adv Hematol. 2017; 8(3): 99–105.

191. Lukas Smolej, Yvona Brychtova, Michael Doubek, Prof, et al.

Low-dose FCR is a safe and effective treatment option for elderly/comorbid patients with Chronic Lymphocytic Leukemia /small Lymphocytic Lymphoma. Update results of project Q-Lite by Czech CLLstudy group.
Blood 2014; 124(21): 4670.

192. Nadine Kutsch, Jasmin Bahlo, Sandra Robrecht, Jeremy Franklin, et al.

Long term follow up data and health related quality of life in frontline therapy of fit patients treated with FCR versus BR (CLL10 trial of the GCLLSG).
Hemasphere 2020; 4(1): 336.

193. Anne-Sophie Michallet, Melih Aktan, Wolfgang Hiddemann et al.

Rituximab plus bendamustine or chlorambucil for chronic lymphocytic leukemia: primary analysis of the randomized, open-label MABLE study.
Haematologica 2018: 103 (4).

194. Barbara Eichhorst and al (GCLLSG).

First- line chemoiimmunotherapie with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL10): an international, open- label, randomised, phase 3, non- inferiority trial. The Lancet Oncology 2016; 17.

195. Hoyee Leong , Mary Ellen Bonk.

Bendamustine (Treanda) For Chronic Lymphocytic Leukemia:
A Brief Overview.
P T. 2009; 34(2): 73–76.

196. Paula Cramer, Julia von Tresckow, Sandra Robrecht, Jasmin Bahlo

Bendamustine followed by Ofatumumab and Ibrutinib in CLL: primary endpoint analysis of a multicenter, open label, phase II trial (CLL2-BIO)
Haematologica 2021 Volume 106(2):543-554

197. G. FRASER, P. CRAMER, F. DEMIRKAN, R. SANTUCCI

Update results from the phase 3 HELIOS study of ibrutinib, bendamustine, and rituximab in relapsed CLL Leukemia/Small lymphocytic lymphoma.
Leukemia. 2019 ; 33(4) : 969–980

198. SAPNA PARMAR , PHARMD, KHILNA PATEL , PHARMD, ET JAVIER PINILLA-IBARZ.

Ibrutinib: A novel targeted therapy for CLL.
Leukemia.P T. 2014 Jul; 39(7): 483-487, 519.

199. Paul M. Barr, Tadeusz Robak, Carolyn Owen, Alessandra Tedeschi, Osnat Bairey, Nancy L. Bartlett, Jan A. Burger, Peter Hillmen, Steven Coutre, and al.

Sustained efficacy and detailed clinical follow-up of first-line ibrutinib treatment in older patients with chronic lymphocytic leukemia: extended phase 3 results from Resonate-2.
Haematologica. 2018; 103(9): 1502–1510.

200. John C. Byrd ,Peter Hillmen , Susan O'Brien , et al.

Long –term follow–up of the RESONATE phase 3 trial of Ibrutinib vs Ofatumumab.
Blood 2019; 133 (19): 2031–2042.

201. MALIHA KHAN, AREEBA SAIF, STEVEN SANDLER, AND AIBEK E. MIRRAKHIMOV.

Idelalisib for the treatment of CLL.
ISRN Oncology 2014; Article ID 931858, 7 pages.

202. PAOLO GHIA; ANDRZEJ PLUTA; MALGORZATA WACH; DANIEL LYSAK; ET AL.

ASCEND: Phase III, randomized trial of Acalabrutinib versus Idelalisib plus Rituximab or Bendamustine plus Rituximab in relapsed or refractory CLL
J CLIN ONCOL 2020; 38:2849-2861.

- 203. Stefano Molica ,Constantine Tam,David Allsup andAaron Polliack**
Advancements in the Treatment of CLL: The Rise of Zanubrutinib as a Preferred Therapeutic Option.
Cancers 2023, 15(14), 3737.
- 204. Anthony R. Mato, Lindsey E. Roeker, Toby A. Eyre,Chadi Nabhan et al.**
A retrospective comparison of venetoclax alone or in combination with an anti-CD20 monoclonal antibody in R/R CLL.
Blood Adv. 2019; 3 (10): 1568-1573.
- 205. Tanya Siddiqi ,Jacob D. Soumerai ,William G. Wierda, et al.**
Rapid MRD-Negative Responses in Patients with Relapsed/Refractory CLL Treated with Liso-Cel, a CD19-Directed CAR T-Cell Product: Preliminary Results from Transcend CLL 004, a Phase 1/2 Study Including Patients with High-Risk Disease Previously Treated with Ibrutinib.
Blood 2018; 132 (Supplement 1): 300.
- 206. Jordan Gauthier,Alexandre V. Hirayama, Janaki Purushe,Kevin A. Hay.**
Feasibility and efficacy of CD19-targeted CAR T cells with concurrent ibrutinib for CLL after ibrutinib failure.
Blood 2020 ; 135 (19) : 1650–1660.
- 207. Anne-Sophie Michallet, Mauricette Michallet.**
Allogreffe de cellules souches hematopoietique et Leucemie Lymphoïdes Chronique.
Hématologie 2006; 12 (spécial 6): 43-8.
- 208. Seema A. Bhat, MD, and Jennifer A. Woyach, MD.**
Does Allogeneic Stem Cell Transplantation Still Have a Role in CLL?
ASCO Daily News 2020.
- 209. R. Lemal, O. Tournilhac.**
Place de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans le traitement de la LLC à l'heure des nouvelles thérapeutiques, Allogeneic stem cell transplantation for CLL in new treatment aera.
Correspondances en Onco-Hématologie 2015:10 (3).
- 210. K van Besien, B Keralavarma, S Devine and W Stock.**
Allogeneic and autologous transplantation for chronic lymphocytic leukemia.
Leukemia volume 15, pages1317–1325 (2001).
- 211. Laurent sutton.**
Place de l'autogreffe de cellules souches hematopoietiques peripheriques dans le traitement de la leucemie lymphoïde chronique.
Revue Hematologie 2006 : 12(6).

- 212. Issac Rivera, Spencer James, Sudhir Manda, Stephen E Spurgeon.**
 Medical Comorbidities Assessed By CIRS Negatively Impact Survival in the Era of Targeted Therapies in CLL: A Multicenter Retrospective Analysis
 Blood, Volume 130, Supplement 1, 8 December 2017, Page 918
- 213. Bruno CAZIN.**
 Prise en charge de la leucémie lymphoïde chronique chez les patients âgés.
 Hématologie 2012; 19 (supplément 1): 10-21.
- 214. B. Eichhorst, T. Robak, on behalf of the ESMO Guidelines Committee.**
 Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.
 Annals of Oncology 2021:32(1).
- 215. CLL Trialists' Collaborative Group.**
 Chemotherapeutic Options in Chronic Lymphocytic Leukemia: a Meta-analysis of the Randomized Trials.
 Journal of the National Cancer Institute 1999: 91(10).
- 216. Michael Hallek, Bruce D. Cheson, Daniel 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.
- 217. Anna H. Schuh, Nilima Parry-Jones, Niamh Appleby, Adrian Bloor, Claire E. Dearden, Christopher Fegan, George Follows, Christopher P. Fox and al.**
 Guideline for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia A British Society for Haematology Guideline.
 British Journal of Haematology 2018; 182:344–359.
- 218. Guiéze R.**
 Mécanismes de résistance aux thérapies ciblées.
 Hématologie 2020; 26(supplément 3): 20-26.
- 219. Michael Hallek.**
 Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment.
 Am J Hematol 2019; 94:1266–1287.
- 220. Wei Ding.**
 Richter transformation in the era of novel agent
 Hematology AM soc Hematol educ program .2018 ;(1): 256–263.
- 221. Stephan Stilgenbauer, Richard R. Furman, Clive S. Zent.**
 Management of Chronic Lymphocytic Leukemia.
 Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2015; 164-75.

222. Peter Hillmen , John G Gribben, George A Follows, Donald Milligan.

Rituximab plus chlorambucil as first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia: Final analysis of an open-label phase II study.
J Clin Oncol 20 avril 2014 ; 32(12) :1236-41.

223. Nadine Kutsch, Jasmin Bahlo, Sandra Robrecht, et al.

Long Term Follow-up Data and Health-Related Quality of Life in Frontline Therapy of Fit Patients Treated With FCR versus BR (CLL10 Trial of the GCLLSG)
Hemasphere.2020; 4(1).

224. Kirsten Fischer , Paula Cramer , Raymonde Busch ,et al.

Bendamustine in Combination with Rituximab for Previously Untreated Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: A Multicenter Phase II Trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group
Journal of Clinical Oncology 2012;30 (26).

225. Agnes Mattsson , Anna Asklid , Joel Wiggh .

Risk-adapted bendamustine + rituximab is a tolerable treatment alternative for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia: a regional real-world report on 141 consecutive Swedish patients.
Br J Haematol 2020 Nov; 191(3):426-432.

226. Aaron Blair, Mark P. Purdue, Dennis D. Weisenburger and Dalsu Baris.

Chemical exposures and risk of chronic lymphocytic leukaemia.
British Journal of Haematology, 24 October 2007, 139: 753-761

227. N. DALI et Collaborateurs.

Approche epidemiologique de la leucemie lymphoïde chronique (llc) en algerie. Travail coopératif et multicentrique sur 1210 cas (2009- 2013).
XII éme congrés Maghrébin d'hématologie 30 mai 2015 Tunisie.

228. Valentin Goede, Paula Cramer, Raymonde Busch, and al.

Interaction between comorbidity and treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia
Result of German CLL Study Group Trials
Heamatologica 2014; 99(6): 1095 – 1100.

229. Antonio Cuneo, Anthony R. Mato, Gian Matteo Rigolin, and al.

Efficacy of bendamustine and rituximab in unfit patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia. Indirect comparison with ibrutinib in a real world setting. A GIMEMA ERIC and US study
Cancer Med 2020; 9(22): 8468–8479.

230. J.A. Woyach, A.S. Ruppert, N.A. Heerema, et al.

Ibrutinib Regimens versus Chemoimmunotherapy in Older Patients with Untreated .CLL N Engl J Med. 2018 Dec 27; 379(26): 2517–2528.

231. Francesco Autore, Idanna Innocenti, Francesco Corrente.

Front-Line Therapy for Elderly Chronic Lymphocytic Leukemia Patients: Bendamustine plus Rituximab or Chlorambucil plus Rituximab? Real-Life Retrospective Multicenter Study in the Lazio Region.

Front Oncol, 2020; 10:848

232. 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 étude multicentrique nationale

Revue Algérienne d'Hématologie 2015 ; 10-11 : 62-65.

233. A. Gogia, L. Kumar, A. Sharma, V. Raina, R. Gupta.

Safety and efficacy of bendamustine and rituximab (BR) regimen in Indian chronic lymphocytic leukemia patients

Annals of Oncology 2019:30(5).

234. Marina Motta, William G. Wierda, and Alessandra Ferrajoli

Chronic Lymphocytic Leukemia

Treatment Options for Patients with Refractory Disease

Cancer, 2009 Sep 1; 115(17): 3830–3841.

235. E Matutes, A Polliack.

Morphological and immunophenotypic features of chronic lymphocytic leukemia

Reviews Clin Exp Hematol 2000 Mar; 4(1):22-47.

VIII. ANNEXES :

Annexe 1

FICHE TECHNIQUE LLC

N°DOSSIER :

N° FICHE :

NOM :

PRENOM :

SEXE :

PROFESSION :

Date et lieux de naissance (âge au diagnostic) :

Adresse :

Hôpital :

Date du diagnostic :

Délai diagnostic :

Premiers symptômes :

Antécédents personnels :

Cancers associés : oui

Non

type KC :

Maladies associés : cœur :

HTA :

Diabète :

Autres :

ANTECEDENTS FAMILIAUX : OUI NON

DEGRE DE PARENTE :

TYPE DE KC :

Examen clinique : date :

date de début :

ETAT GENERAL SELON ECOG : 0

1 2 3 4

SCORE CIRS GERIATRIQUE : 0 1

*CYTOMETRIE EN FLUX : OUI NON

CD	CD5	CD19	CD20	CD23	FMC7	Igs Kappa	Lambda	CD79b	CD22	CD38
%										
Intensité										

PBO : OUI NF

TYPE D'INFILTRATION : NODULAIRE : DIFFUSE : INTERSTITIELLE : MIXTE :

CD	CD10	BCL2	CYCLD1	CD23	CD20	CD79b	CD19	CD3
IHC								

Score de Matutes : / 5

STADE DE BINET : A B C

Autres examens :

*Télé thorax : Echographie abdominale :

*TCD : type :

*EPP : alb : alpha1 : alpha2 : beta : Gamma :

*B2 microglobuline : LDH :

*VS : CRP: Calcémie : urée :

*créatinémie : Clearance : BT/BI : SGOT/SGPT : PAL :

Gamma GT :

*sérologies virales : Echocardiographie :

Analyse cytogénétique : Délétion 17P : ATM :

Traitement :

CGR : nbre :

CHIMIOETHERAPIE 1ere ligne : RB

Nombre de cures :

Doses :

Doses	1ere cure	2eme cure	3eme cure	4eme cure	5eme cure	6eme cure
	Dates					
Rituximab						
Bendamustine	1□2□	1□2□	1□2□	1□2□	1□2□	1□2□

1 : Dose complète 2 : réduction de dose de 25%

date 1ere cure : date 2eme cure :

date 3eme cure date 4eme cure :

Evaluation après 2 cures :

Clinique : HG : HB : GB : PLQ :

FS : PN : lympho :

TLT : ECHOGRAPHIE abdominale :

Evaluation après 4 cures :

Clinique : HG : FS : PN : lympho :

TLT : ECHOGRAPHIE abdominale :

Etalement entre 1 ère et 6 ème cure :

Evaluation après 6 cures :

Clinique : HG : HB : GB : PLQ :

FS : PN : lympho :

TLT : échographie abdominale :

MEDULLOGRAMME : OUI NON

RICHESSSE : %LYMPHO :

PBO : 2 mois après fin du traitement. Date :

RC	RCi	RP	RPn	ECHEC

IHC :

CD 20	CD5	CD 23

Durée de la RC :

date de la rechute :

Toxicité du traitement :

HEMATOLOGIQUES :

NADIR HB : NBRE DE CYCLES : G 1 2 3 4

NADIR PN : NBRE DE CYCLES : G 1 2 3 4

NADIR LYM : NBRE DE CYCLES : G 1 2 3 4

NADIR PLQ : NBRE DE CYCLES : G 1 2 3 4

*durée moyenne aplasie :

<p style="text-align: center;">Cycle 1</p> <p style="text-align: center;">Date:</p>	<p style="text-align: center;">Cycle 2</p> <p style="text-align: center;">Date:</p>	<p style="text-align: center;">Cycle 3</p> <p style="text-align: center;">Date:</p>
<p style="text-align: center;">NADIR</p> <p>GB : HB : PLQ :</p> <p style="text-align: center;">NADIR PN :</p> <p>G 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: center;">nadir lym :</p> <p>G 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/></p>	<p style="text-align: center;">NADIR</p> <p>GB : HB : PLQ :</p> <p style="text-align: center;">NADIR PN :</p> <p>G 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: center;">nadir lym :</p> <p>G 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/></p>	<p style="text-align: center;">NADIR</p> <p>GB : HB : PLQ :</p> <p style="text-align: center;">NADIR PN :</p> <p>G 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: center;">nadir lym :</p> <p>G 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/></p>
<p style="text-align: center;">Cycle 4</p> <p style="text-align: center;">DATE :</p>	<p style="text-align: center;">Cycle 5</p> <p style="text-align: center;">DATE :</p>	<p style="text-align: center;">Cycle 6</p> <p style="text-align: center;">DATE :</p>
<p style="text-align: center;">NADIR</p> <p>GB : HB : PLQ :</p> <p style="text-align: center;">NADIR PN :</p> <p>G 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: center;">Nadir lym :</p> <p>G 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/></p>	<p style="text-align: center;">NADIR</p> <p>GB : HB : PLQ :</p> <p style="text-align: center;">NADIR PN :</p> <p>G 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: center;">Nadir lym :</p> <p>G 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/></p>	<p style="text-align: center;">NADIR</p> <p>GB : HB : PLQ :</p> <p style="text-align: center;">NADIR PN :</p> <p>G 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: center;">Nadir lym :</p> <p>G 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/></p>

*Infection :

Cycle 1 Date :	Cycle 2 Date :	Cycle 3 Date :
INFECTION : B <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	INFECTION : B <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	INFECTION : B <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
Cycle 4 Date :	Cycle 5 Date :	Cycle 6 Date:
INFECTION : B <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	INFECTION : B <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>	INFECTION : B <input type="checkbox"/> V <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON <input type="checkbox"/>

*Erythroblastopénie :

Nombre d'épisodes fébriles :

Facteurs de croissance : oui non nombre d'amp :

Nombre de CGR transfusés : oui non

Toxicité extra hématologique :

Infections : oui non

Localisations : type : B V F P

Nombres d'épisodes :

Traitement ATB : hospitalisation : Ambulatoire :

*Cutanée : réaction cutanée :

*IR : clearance : dialyse : oui non

Toxicité hépatique : oui non taux :

Syndrome de lyse tumoral : oui non

Syndrome de relargage des cytokines : oui non

Toxicités tardives :

*Hématologique + Infections :

02 mois après la fin du traitement : GB Hb : plq : PN : Lymp :

Infection type : siège :

03 mois après la fin du traitement : GB Hb : plq : PN : Lymp :

Infection type : siège :

06 mois après la fin du traitement : GB Hb : plq : PN : Lymp :

Infection type : siège :

09 mois après la fin du traitement : GB Hb : plq : PN : Lymp :

Infection type : siège :

12 mois après la fin du traitement : GB Hb : plq : PN : Lymp :

Infection type : siège :

*cancers secondaire après le début oui nontype de Kc:

Arrêt précoce du traitement : oui non nombre de cycles :

Cause d'arrêt précoce de RB:

Cytopénie profonde G4 prolongée > 02 mois

Infection gravetype :

Toxicité hépatique

Maladie en progression après 02 cures

Résultats :

Résultats	RC	RPN	RP	ECHEC	RECHUTE
Date					

Devenir :

vivant RC :

vivant RP :

vivant en échec :

vivant en progression :

Rechute : dates :

PDV : date :

Date dernières nouvelles :

décédé : date :

cause du décès :

durée survie :

Annexe 2 :

Échelle de statut de performance -ECOG

	Index de performance (PS) de l'OMS
0	Activité normale
1	Activité restreinte : autonome et capable de travaux légers durant la journée
2	Activité réduite de 50% : autonome mais incapable de soutenir un travail
3	Confiné au lit ou sur une chaise plus de 50% du temps : autonomie réduite
4	Confiné au lit en permanence, totalement dépendant

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	problèmes graves
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;	<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 psychiques / 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

Tableau 1a : Classification OMS de la toxicité des cytotoxiques					
Toxicité	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Toxicité hématologique					
Hémoglob. (g/100 ml)	sup. à 11	de 9,5 à 10,9	de 8 à 9,4	de 6,5 à 7,9	inf. à 6,5
Leucocytes (/mm³)	sup. à 4000	de 3000 à 3900	de 2000 à 2900	de 1000 à 1900	inf. à 1000
Polyn. Neutro (/mm³)	sup. à 2000	de 1500 à 1900	de 1000 à 1400	de 500 à 900	inf. à 500
Plaquettes (/mm³)	sup. à 100 000	de 75 000 à 99 000	de 50 000 à 74 000	de 25 000 à 49 000	inf. à 25 000
Hémorragie	Absence	Pétéchies	+	++	+++
Toxicité gastro-intestinale					
Bilirubine	inf. à 1,25 N	1,26-2,5 N	2,6-5 N	5,1-10 N	sup. à 10 N
Transaminases	inf. à 1,25 N	1,26-2,5 N	2,6-5 N	5,1-10 N	sup. à 10 N
Phosphatases alcal.	inf. à 1,25 N	1,26-2,5 N	2,6-5 N	5,1-10 N	sup. à 10 N
Muqueuse buccale	inchangée	Douleur	Erythème	Ulcération, Alimentation liquide seulement	Alimentation impossible
Nausées	Absence	Nausées	Vomissements transitoires	Vomissements (traitement antiémétique)	Vomissements incoercibles
Diarrhées	Absence	Transitoires inf. à 2 jours	Tolérables et sup. à 2 jours		Hémorragiques, Déshydratation

Toxicité rénale					
Urée ou Créatinine	inf. à 1,25 N	1,26-2,5 N	2,6-5 N	5-10 N	sup. à 10 N
Protéinurie	inchangée	inf. à 3 g/l	de 3 à 10 g/l	sup. à 10g/l	Syndrome néphrotique
Hématurie	inchangée	microscopique	macroscopique	macroscopique et caillots	Anurie
Toxicité pulmonaire	inchangée	Léger symptôme	Dyspnée d'effort	Dyspnée de repos	Repos au lit complet
Fièvre	Absence	inf. à 38°C	de 38 à 40°C	sup. à 40°C	Fièvre avec hypotension
Toxicité cutanée	inchangée	Erythème	Desquamation, vésicules prurit	Suintement, desquamation, ulcération	Dermatite exfoliante, nécrosante appelant à une exérèse
Infection	Absence	Mineure	Modérée	Majeure	Choc

Classification OMS de la toxicité des cytotoxiques					
Toxicité	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Neurotoxicité					
Toxicité centrale	Vigile	Assoupissements	Somnolence inf. à 50 % des heures d'éveil	Somnolence inf. à 50 % des heures d'éveil	Coma
Toxicité périphérique	Absence	Paresthésies et/ou diminution des réflexes tendineux	Paresthésies sévères et/ou faiblesse modérée	Paresthésies intolérables et/ou diminution importante de la force motrice	
Douleurs	Absence	Légère	Modérée	Météorisme abdominal	Météorisme et vomissement
Toxicité cardiaque	Absence	Ne nécessitant pas l'arrêt du traitement	Modérée ne nécessitant pas l'arrêt du traitement	Sévère	Intolérable

Annexe 5 : Liste des tableaux

Tableau I : Système de score du Royal Marsden Hôpital (score de Matutes).

Tableau II : Caractéristiques phénotypiques des syndromes lymphoprolifératifs chroniques B.

Tableau III : Classification de Rai.

Tableau IV : Classification de Rai modifiée.

Tableau V : Classification de Binet

Tableau VI : Critères et calcul du CLL-IPI.

Tableau VII : Catégories de risque et survie sans traitement selon le score CLL-IPI.

Tableau VIII : Indice de comorbidités du Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric.

Tableau IX : Indice de comorbidités de Charlson.

Tableau X : Recommandations 2019 de l'ESMO pour le traitement en première ligne de la LLC.

Tableau XI : Recommandations 2019 de l'ESMO pour le traitement de la LLC en rechute ou réfractaire.

Tableau XII : Définition de la réponse pour les patients atteints de LLC (Hallek M et al. Blood 2008).

Tableau XIII : répartition des patients selon la profession

Tableau XIV : répartition des patients selon le nombre de cures.

Tableau XV : nombre de cures selon le stade de Binet.

Tableau XVI : nombre de cures selon l'âge.

Tableau XVII : doses de Bendamustine en fonction de l'âge.

Tableau XVIII : taux de réponse selon le nombre de cures.

Tableau XIX : taux de réponse selon l'âge.

Tableau XX : taux de rémission complète en fonction de l'âge et le nombre de cures

Tableau XXI : taux de réponse selon la forme Bulky ganglionnaire.

Tableau XXII : taux de réponse selon le débord splénique.

Tableau XXIII : taux de réponse selon le stade de Binet.

Tableau XXIV : taux de réponse selon l'expression du CD38 et le taux de B2 microglobuline.

Tableau XXV : Taux de réponse selon de la présence de la del 11q.

Tableau XXVI : Répartition de l'anémie selon les grades au cours des 06 cycles de BR.

Tableau XXVII : Répartition des thrombopénies selon les grades au cours des 06 cycles de BR.

Tableau XXVIII : Répartition des neutropénies selon les grades au cours des 06 cycles de BR.

Tableau XXIX : Analyse univariée et multivariée des facteurs pronostiques.

Tableau XXX : Comparaison des données biologiques dans les différentes études.

Tableau XXXI: Comparaison des stades de Binet dans les différentes études.

Tableau XXXII : Comparaison de nos réponses du protocole RB avec celles de la littérature.

Tableau XXXIII : Comparaison des neutropénies sévères dans les différentes études.

Tableau XXXIV : Comparaison de la SG et SSP dans notre série et celles du RB dans la littérature.

Annexe 6 : Liste des figures

Figure1 : Le modèle de développement de la LLC.

Figure2 : Voie de signalisation cellulaire de la maturation B.

Figure 3 : Schema des 02 voies principales de l'apoptose.

Figure4 : Microenvironnement dans la LLC.

Figure 5 : La stimulation antigénique du BCR chez les patients atteints de LLC.

Figure 6 : Physiopathologie de la dysimmunité liée à la LLC.

Figure7 : Lymphocyte typique et ombre de gümprecht.

Figure8 : Survie globale selon le stade de Binet et de Rai.

Figure9 : Courbe de survie globale en fonction des anomalies génétiques dans la LLC.

Figure10 : Survie des patients selon le statut mutationnel.

Figure11 : représentation schématique des marqueurs pronostiques.

Figure12 : L'évolution du traitement de la LLC.

Figure13 : Survie sans progression FC versus Fludarabine en monothérapie.

Figure 14 : Survie sans progression Bendamustine versus Chloraminophene.

Figure15 : Mécanismes d'action du Rituximab.

Figure 16 : Survie sans progression et survie globale FCR versus FC

Figure 17 : Survie sans progression FCR versus RB

Figure 18 : Survie sans progression et survie globale RB versus R-Chl.

Figure19 : Survie sans progression Ibritunib versus Chlorambucil.

Figure 20 : Survie sans progression Ibritunib versus Ofatumumab.

Figure21 : Survie sans progression Vénétoclax mono ou Vénétoclax +anti CD20.

Figure 22 : Mécanismes de résistance aux thérapies ciblées dans la LLC.

Figure23 : schéma d'évaluation des patients au cours du traitement par BR.

Figure 24 : Patients éligibles au BR.

Figure 25 : Répartition des patients selon la structure d'hospitalisation.

Figure 26 : Répartition des cas de llc par année.

Figure 27 : Répartition des patients en fonction de l'âge.

Figure28 : répartition du score CIRS.

Figure29 : répartition des patients selon les signes généraux.

Figure30 : répartition des patients selon les circonstances de découverte.

Figure 31 : répartition des patients en fonction du taux de globules blancs.

Figure 32 : répartition des patients selon le score de matutes.

Figure 33 : Facteurs pronostiques des patients selon le stade de Binet.

Figure 34 : réponse thérapeutique des patients.

Figure 35 : taux de réponse selon ECOG.

Figure 36 : Devenir des patients.

Figure 37 : survie globale de tous les patients à 45 mois.

Figure 38 : survie sans événements de tous les patients à 45 mois.

Figure 39 : survie sans progression de tous les patients à 45 mois.

Figure 40 : survie globale selon l'âge.

Figure 41 : survie sans événement en fonction de l'âge.

Figure 42 : survie sans progression selon l'âge.

Figure 43 : survie globale en fonction du sexe.

Figure44 : survie sans événement en selon le sexe.

Figure 45 : survie sans progression en fonction du sexe.

Figure 46 : Survie globale selon la présence ou l'absence de comorbidités.

Figure 47 : survie sans événement selon la présence ou l'absence de comorbidités.

Figure 48 : survie sans progression selon la présence ou l'absence de comorbidités.

Figure 49 : survie globale selon le score CIRS 0 -1 versus score CIRS \geq 2.

Figure 50 : survie sans événement selon le score CIRS 0 -1 versus score CIRS \geq 2.

Figure 51 : survie sans progression selon le score CIRS 0 -1 versus score CIRS \geq 2.

Figure 52 : survie globale selon l'ECOG 0-1 versus ECOG 2.

Figure 53 : survie sans événement selon l'ECOG 0 -1 versus ECOG 2.

Figure 54 : survie sans progression selon l'ECOG 0 -1 versus ECOG 2.

Figure 55 : survie globale selon les signes généraux.

Figure 56 : survie sans événement selon les signes généraux.

Figure 57 : survie sans progression selon les signes généraux.

Figure 58 : survie globale en fonction du débord splénique.

Figure 59 : survie sans événement en fonction du débord splénique

Figure 60 : survie sans progression en fonction du débord splénique.

Figure 61 : survie globale selon l'expression du facteur de prolifération CD38.

Figure 62 : survie sans événement survie globale selon l'expression du facteur de prolifération CD38.

Figure 63 : survie sans progression survie globale selon l'expression du facteur de prolifération CD38.

Figure 64 : Survie globale selon le taux de B2 microglobuline.

Figure 65 : survie sans événement selon le taux de B2 microglobuline.

Figure 66 : survie sans progression selon le taux de B2 microglobuline.

Figure 67 : survie globale en fonction du stade de Binet.

Figure 68 : survie sans événement en fonction du stade de Binet.

Figure 69 : survie sans progression en fonction du stade de Binet.

Figure 70 : survie globale selon la réponse au traitement.

Figure 71 : survie sans événement selon la réponse au traitement.

Figure 72 : survie sans progression selon la réponse au traitement.

Annexe 7 : caractéristiques initiales et évolution des patients

N°	AGE	SEXE	CIRS	ECOG	SG	ADP≥5cm	SPMG DS≥ 6cm	HB g/dl	GB G/L	Lympho G/L	PLQ G/L	Lympho MO	Type cytologique	Score de Matutes
1	84	M	2	0	oui	-	-	5,8	94,2	66,88	49	40%	Typique	5
2	73	M	1	0	non	-	7	6,4	12,8	10,88	88	68%	Typique	5
3	71	M	1	1	oui	7	-	9,3	350	308	164	76%	Typique	5
4	76	M	2	1	oui	5	11	8,5	142,1	123,6	81	71%	Typique	5
5	72	M	2	0	non	-	7	12,3	38	30	27	63%	Typique	5
6	76	M	0	0	non	-	-	8,4	89	83,66	212	71%	Typique	5
7	77	M	0	0	oui	6	7	15,9	108	97,2	149	78%	Typique	5
8	65	M	0	0	non	-	12	12	68,7	51,5	155	80%	Typique	4
9	73	M	0	0	oui	-	7	14,2	70,6	59,3	83	68%	Typique	4
10	73	M	1	0	oui	-	7	8,5	12	9,6	88	77%	Typique	4
11	79	M	4	2	oui	-	10	4,5	182,6	164,3	140	72%	Typique	4
12	65	F	2	0	non	-	7	12	40,8	36,3	181	70%	Typique	5
13	74	F	2	0	oui	-	-	10,3	237	225,2	200	87%	Typique	5
14	80	F	2	0	oui	5	-	8,4	84,7	77,17	201	84%	Typique	5
15	65	M	0	0	non	-	-	08	141,6	135,9	174	85%	Typique	5
16	78	M	2	0	oui	-	-	7,7	112,3	107,8	115	81%	Typique	5
17	67	M	2	0	oui	-	-	12,8	22,8	17,8	395	55%	Typique	5
18	72	F	1	0	oui	-	-	08	22,3	17,9	96	60%	Typique	4
19	72	M	4	1	oui	-	-	11,2	41,4	26,1	55	62%	Typique	4
20	81	M	0	1	oui	-	-	8,2	198	196	29	78%	Typique	5
21	75	M	2	1	oui	-	-	8,6	363,6	359,9	200	86%	Typique	5
22	79	F	0	0	oui	-	-	12,3	232	220,4	187	79%	Typique	5
23	65	F	0	0	oui	-	7	9,4	334,7	301,3	325,6	NF	Typique	5
24	65	M	0	0	oui	9	-	11,5	165,7	130	87	NF	LLC/LPL	5
25	66	M	0	0	oui	-	-	16,2	12,62	5,6	140	50%	Typique	5

Annexe 7 : caractéristiques initiales et évolution des patients.

N°	AGE	SEXE	CIRS	ECOG	SG	ADP ≥ 5cm	SPMG≥ 6cm	HB g/dl	GB G/L	Lympho G/L	PLQ G/L	Lympho MO	Type cytologique	Score de Matutes
26	65	M	1	0	oui	-	-	6,1	46,3	43,06	194	NF	Typique	5
27	74	M	1	0	non	10	-	13,4	16,01	13,12	239	NF	Typique	5
28	65	F	2	1	non	-	-	8,7	23,11	17,33	238	NF	Typique	5
29	71	M	0	0	oui	-	-	13,7	28,24	24,1	211	NF	Typique	5
30	65	M	2	0	non	-	8	8,6	195,7	187,9	128	NF	Typique	5
31	65	M	2	0	oui	-	-	6,8	36,8	27,6	447	45%	Typique	4
32	65	M	0	0	non	-	-	13,2	46,2	42,15	162	80%	Typique	4
33	65	F	4	1	oui	-	-	5	123,3	102,3	401	90%	Typique	5
34	67	M	0	0	oui	-	9	11,3	28,56	22,27	50	83%	Typique	4
35	66	M	0	0	oui	-	-	5,4	31,7	25,7	45	89%	Typique	5
36	74	M	0	0	non	7	-	11,4	113,6	99,96	149,7	NF	Typique	4
37	69	M	0	1	oui	-	7	5,6	408,2	302,1	70	NF	LLC/LPL	4
38	71	M	2	1	non	-	9	7	17,8	9,08	85	32%	Typique	4
39	69	M	1	1	oui	-	-	12	135,9	100,6	29	NF	Typique	5
40	75	M	2	1	non	5	-	8,9	102,3	97,2	71	NF	Typique	4
41	65	M	1	2	oui	15	-	7,9	86,03	74,85	67	100%	Typique	4
42	67	M	1	2	oui	-	10	11,8	80,9	78,5	205	100%	Typique	5
43	67	M	2	2	non	-	8	13,2	125,3	115,3	77	74%	Typique	5
44	70	M	2	2	oui	-	7	12,2	187,6	163,2	240	NF	Typique	4
45	74	M	1	1	oui	-	12	8,8	19	11	65	80%	Typique	4
46	76	M	2	2	oui	-	-	9,2	77	73,9	95	90%	Typique	5
47	69	F	2	2	non	-	9	9,5	199	159,2	142	80%	Typique	5
48	66	F	0	0	oui	-	-	13,1	99	81,18	191	85%	Typique	5
49	74	M	2	1	non	-	-	5,9	454,5	449,9	68	NF	Typique	4
50	75	F	0	1	oui	-	-	10,3	10,43	6,1	181	74%	Typique	4

Annexe 7 bis : caractéristiques initiales et évolution des patients

N°	CD 38	PBO	de Stade Binet	TCD	B2 M	LDH	Gamma globulines	ATM	Nombre de cures	PBO	Réponses	Devenir des patients	SSP	SG
1	négatif	Diffuse	C	Positif	5,3	↑650	9,5	Négative	6	Non infiltrée	RC	Vivant	32	72
2	Positif	nodulaire	C	positif	5	364	8,2	Négative	6	Non infiltrée	RC	Vivant	41	41
3	négatif	Diffuse	C	NEG	9,8	↑600	10	positive	2	NF	Ech ec	DCD	14	14
4	Positif	Diffuse	C	NEG	15	200	15	Négative	2	Non infiltrée	RC	Vivant	45	84
5	négatif	Diffuse	C	NEG	5,1	400	06	Négative	2	infiltrée	RP	PDV	32	40
6	négatif	Diffuse	C	NEG	5,1	↑411	4,8	Négative	6	Non infiltrée	RC	Vivant	40	46
7	Positif	nodulaire	B	NEG	1,5	400	13	Négative	3	NF	RP	PDV	38	39
8	négatif	Diffuse	A active	NEG	4,1	↑740	6,1	Négative	6	Non infiltrée	RC	Vivant	41	49
9	négatif	Diffuse	C	NEG	5	347	8	Négative	6	Non infiltrée	RC	Vivant	33	35
10	Positif	Diffuse	C	NEG	8	260	11	Négative	6	infiltrée	RP	DCD	12	49
11	Positif	Diffuse	C	positif	8,3	↑740	2,5	Négative	2	NF	Ech ec	DCD	21	21
12	Positif	Diffuse	B	NEG	3,1	↑685	11	Négative	6	Non infiltrée	RCi	Vivant	35	36
13	Positif	Diffuse	B	NEG	5	↑721	9,2	Négative	6	Non infiltrée	RC	Vivant	33	34
14	Positif	Diffuse	C	NEG	12	↑695	13	positive	6	Non infiltrée	RC	Vivant	32	35
15	négatif	interstitiel le	C	positif	4,2	↑753	11	positive	6	Non infiltrée	RC	Vivant	29	38
16	négatif	Diffuse	C	NEG	11	225	45	positive	6	Non infiltrée	RC	Vivant	31	31
17	Positif	Diffuse	A active	NEG	3,8	↑515	11	Négative	6	Non infiltrée	RC	Vivant	36	46
18	négatif	Diffuse	C	NEG	10	333	43	Négative	4	Non infiltrée	RC	PDV	24	24
19	NF	Diffuse	C	NEG	4,6	242	11	Négative	5	NF	RP	DCD	7	7
20	négatif	Diffuse	C	NEG	5	↑538	10	Négative	6	Infiltrée	RP	DCD	09	20
21	NF	Diffuse	C	NEG	5	235	11	Négative	6	Non infiltrée	RC	Vivant	21	24
22	négatif	interstitiel le	A active	NEG	2,1	↑407	12	Négative	6	Non infiltrée	RCi	Vivant	21	84
23	Positif	NF	C	NEG	7,4	400	22	Négative	6	Non infiltrée	RC	Vivant	38	66
24	Positif	NF	C	NEG	4	240	7,7	Négative	6	Non infiltrée	RC	Vivant	42	43
25	Positif	NF	B	NEG	2,5	212	14	positive	6	Non infiltrée	RC	Vivant	39	44

Annexe 7 bis : caractéristiques initiales et évolution des patients

N°	CD38	PBO	de Stade Binet	TCB	B2M	LDH	Gamma globuline	ATM	Nombre de cures	PBO	réponses	Devenir des patients	SSP	SG
26	négatif	NF	C	NEG	3,5	212	10	négative	6	Non infiltrée	RC	Vivant	42	42
27	négatif	Diffuse	B	NEG	4	400	11	négative	6	Non infiltrée	RC	Vivant	40	40
28	positif	NF	C	NEG	2,3	250	8,2	négative	6	infiltrée	RP	Vivant	40	43
29	positif	NF	B	NEG	3,5	400	28	négative	6	Non infiltrée	RC	Vivant	46	47
30	positif	NF	C	NEG	5,4	↑508	7,7	négative	3	NF	RP	DCD	05	12
31	négatif	Nodulaire	C	NEG	5,7	252	9,3	négative	6	infiltrée	RP	Vivant	13	15
32	positif	Diffuse	A active	NEG	11	↑500	15	négative	6	Non infiltrée	RC	Vivant	17	17
33	négatif	Diffuse	C	Positif	5,2	266	3,6	négative	6	Non infiltrée	RC	Vivant	10	28
34	NF	Diffuse	C	Positif	2,4	353	5,2	négative	6	Non infiltrée	RC	Vivant	12	14
35	négatif	NF	C	Positif	7	253	10	négative	6	Non infiltrée	RC	Vivant	15	15
36	positif	NF	B	Positif	6	250	7,4	négative	6	infiltrée	RP	Vivant	28	28
37	négatif	NF	B	NEG	7,5	270	9,9	négative	6	Non infiltrée	RC	Vivant	24	24
38	négatif	NF	C	NEG	3	↑583	14	Négative	4	Non infiltrée	RC	Vivant	42	42
39	positif	NF	C	NEG	5	142	11	négative	6	Non infiltrée	RC	Vivant	37	48
40	négatif	NF	C	NEG	5,5	250	3,5	négative	6	Non infiltrée	RC	Vivant	47	66
41	négatif	NF	C	NEG	6,8	↑742	12	négative	6	Non infiltrée	RPN	Vivant	41	42
42	positif	NF	A active	NEG	5	301	13	négative	5	Non infiltrée	RC	Vivant	45	47
43	négatif	NF	C	NEG	2,3	372	9,2	négative	5	Non infiltrée	RC	Vivant	41	49
44	négatif	NF	B	NEG	4	↑470	10	négative	4	Non infiltrée	RP	Vivant	27	52
45	positif	Diffuse	C	NEG	2,2	273	6,7	négative	4	NF	Progr ession	Vivant	06	08
46	positif	Diffuse	C	NEG	10	305	11	négative	6	Non infiltrée	RP	Vivant	12	12
47	négatif	Diffuse	C	Positif	7,9	↑513	13	négative	6	Non infiltrée	RC	Vivant	06	34
48	négatif	Diffuse	B	NEG	2	172	7,1	négative	6	Non infiltrée	RC	Vivant		79
49	positif	NF	C	NEG	6	↑311 6	7	négative	5	Non infiltrée	RC	Vivant	14	16
50	négatif	NF	B	NEG	2,2	169	19	négative	4	Non infiltrée	RC	Vivant	13	14

Résumé :

La Bendamustine est une molécule utilisée depuis 1969 pour le traitement du myélome multiple, elle a été approuvée pour le traitement de la LLC par la FDA en mars 2008. L'association de la Bendamustine au Rituximab a été évaluée par le GCLLSG chez les patients réfractaires avec un taux de réponse globale de 45,5%. L'étude CLL10 a comparé le FCR au RB en première ligne chez les patients âgés, le taux de RG était similaire dans les 02 bras mais le taux de RC était plus élevé dans le bras FCR, la médiane de SSP était de 41,7 mois pour le bras RB et de 48,5 mois pour le bras FCR chez les sujets de plus de 65 ans, sans différence significative.

Ces résultats font du protocole RB le premier choix pour le traitement du sujet âgé de plus de 65 ans. Notre étude a porté sur l'évaluation du protocole RB dans le traitement de la LLC chez 50 patients âgés de plus de 65 ans, sans del 17p. Le diagnostic a été confirmé par cytométrie en flux chez tous nos patients. Les patients ont été inclus de mars 2018 à juin 2021. L'évaluation a été faite en janvier 2021 avec un délai moyen de suivi de 25 mois, un recul maximum de 45 mois pour le premier patient et minimal de 10 mois pour le dernier patient.

Sur les 50 patients, 5 patients (10%) étaient au stade A, 10 (20%) au stade B et 35 (70%) au stade C de Binet. La forme tumorale Bulky avec un débord splénique > 06 cm a été retrouvée chez 19 patients soit 38%. Une hyperleucocytose $\geq 50000/\text{mm}^3$ a été retrouvée chez 62% des patients, un CD38 positif dans 47% des cas, une B2 microglobuline $\geq 3,5\text{mg/l}$ dans 78% des cas et l'infiltration lymphocytaire médullaire diffuse dans 84% des cas. La del 11q a été observée seulement dans 10% des cas. Une réponse globale a été obtenue chez 47 patients soit 94% avec un taux de réponse complète de 70% (35/50) et un taux de RP plus faible à 24%. Nos résultats démontrent l'efficacité de l'immunochimiothérapie (RB) chez le sujet âgé sans comorbidités. Nous avons observé moins de formes tumorales avec délétion 11q qui constituent un facteur de résistance au traitement.

Les toxicités hématologiques précoces en particulier les cytopénies G3-4, notamment la neutropénie, l'anémie et la thrombopénie ont été observées respectivement dans 32,8%, 04% et 4,8% des cas.

Les complications infectieuses ont été constatées dans 08% des cycles dont 3 épisodes (1,2%) ont nécessités une hospitalisation.

La mortalité liée au traitement est de 02% identique à celle de l'étude CLL10 (2,1%). La mortalité liée aux comorbidités était de 04% en rapport avec l'âge des patients.

Aucune rechute n'a été observée dans notre série.

La SG, la SSP et la SSE à 45 mois sont respectivement de 85%, 89,2% et 83,1%. Nos résultats semblent meilleurs que ceux des autres études (CLL10 – GIMEMA- ERIC). Ces différences, s'expliquent probablement par le faible taux de notre échantillon, l'hétérogénéité des populations étudiées : différence d'âges pour l'étude CLL10 qui comporte une population plus jeune avec formes tumorales, pour l'étude GIMEMA-ERIC, il s'agit d'une population plus âgée que la nôtre avec plusieurs comorbidités (patients unfit).

Aucune différence significative n'a été retrouvée selon les différents facteurs pronostiques

En analyse univariée et multivariée, seul le débord splénique > 06 cm a été identifié comme un facteur ayant un impact négatif sur la SSP.

Mots clés : LLC, comorbidités, facteurs pronostiques, SSP, Rituximab, Bendamustine

Directeur de thèse : Professeur Malika ALLOUDA
Chef de service Hématologie
CHU Tizi- Ouzou

Auteur : Docteur Kamal AIT- SEDDIK
Maitre assistant en Hématologie
Service Hématologie CHU Tizi-Ouzou

Résumé :

La Bendamustine est une molécule utilisée depuis 1969 pour le traitement du myélome multiple, elle a été approuvée pour le traitement de la LLC par la FDA en mars 2008. L'association de la Bendamustine au Rituximab a été évaluée par le GCLLSG chez les patients réfractaires avec un taux de réponse globale de 45,5%. L'étude CLL10 a comparé le FCR au RB en première ligne chez les patients âgés, le taux de RG était similaire dans les 02 bras mais le taux de RC était plus élevé dans le bras FCR, la médiane de SSP était de 41,7 mois pour le bras RB et de 48,5 mois pour le bras FCR chez les sujets de plus de 65 ans, sans différence significative.

Ces résultats font du protocole RB le premier choix pour le traitement du sujet âgé de plus de 65 ans. Notre étude a porté sur l'évaluation du protocole RB dans le traitement de la LLC chez 50 patients âgés de plus de 65 ans, sans del 17p. Le diagnostic a été confirmé par cytométrie en flux chez tous nos patients. Les patients ont été inclus de mars 2018 à juin 2021. L'évaluation a été faite en janvier 2021 avec un délai moyen de suivi de 25 mois, un recul maximum de 45 mois pour le premier patient et minimal de 10 mois pour le dernier patient.

Sur les 50 patients, 5 patients (10%) étaient au stade A, 10 (20%) au stade B et 35 (70%) au stade C de Binet. La forme tumorale Bulky avec un débord splénique > 06 cm a été retrouvée chez 19 patients soit 38%. Une hyperleucocytose $\geq 50000/\text{mm}^3$ a été retrouvée chez 62% des patients, un CD38 positif dans 47% des cas, une B2 microglobuline $\geq 3,5\text{mg/l}$ dans 78% des cas et l'infiltration lymphocytaire médullaire diffuse dans 84% des cas. La del 11q a été observée seulement dans 10% des cas. Une réponse globale a été obtenue chez 47 patients soit 94% avec un taux de réponse complète de 70% (35/50) et un taux de RP plus faible à 24%. Nos résultats démontrent l'efficacité de l'immunochimiothérapie (RB) chez le sujet âgé sans comorbidités. Nous avons observé moins de formes tumorales avec délétion 11q qui constituent un facteur de résistance au traitement.

Les toxicités hématologiques précoces en particulier les cytopénies G3-4, notamment la neutropénie, l'anémie et la thrombopénie ont été observées respectivement dans 32,8%, 04% et 4,8% des cas. Les complications infectieuses ont été constatées dans 08% des cycles dont 3 épisodes (1,2%) ont nécessités une hospitalisation.

La mortalité liée au traitement est de 02% identique à celle de l'étude CLL10 (2,1%). La mortalité liée aux comorbidités était de 04% en rapport avec l'âge des patients.

Aucune rechute n'a été observée dans notre série.

La SG, la SSP et la SSE à 45 mois sont respectivement de 85%, 89,2% et 83,1%. Nos résultats semblent meilleurs que ceux des autres études (CLL10 – GIMEMA- ERIC). Ces différences, s'expliquent probablement par le faible taux de notre échantillon, l'hétérogénéité des populations étudiées : différence d'âges pour l'étude CLL10 qui comporte une population plus jeune avec formes tumorales, pour l'étude GIMEMA-ERIC, il s'agit d'une population plus âgée que la nôtre avec plusieurs comorbidités (patients unfit).

Aucune différence significative n'a été retrouvée selon les différents facteurs pronostiques

En analyse univariée et multivariée, seul le débord splénique > 06 cm a été identifié comme un facteur ayant un impact négatif sur la SSP.

Mots clés : LLC, comorbidités, facteurs pronostiques, SSP, Rituximab, Bendamustine

Directeur de thèse : Professeur Malika ALLOUDA
Chef de service Hématologie
CHU Tizi- Ouzou

Auteur : Docteur Kamal AIT- SEDDIK
Maitre assistant en Hématologie
Service Hématologie CHU Tizi-Ouzou