

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Université Abou Bekr Belkaid
Tlemcen Algérie



جامعة أبي بكر بلقايد

UNIVERSITE de TLEMCEM

Faculté de Médecine

Département de Médecine

Service d'hématologie clinique

**MEMOIRE EN VUE D'OBTENTION DE DIPLOME EN
MEDECINE**

LE THEME :

**Résultats du traitement de la Leucémie
Lymphoïde Chronique par la Bendamustine**

- Présenté par : - GUIDOUM BADREDDINE
- BENOSMAN SALIM
- BOUHRAOUA MOHAMED RAFIE
- BOURAS KAMEL

- CHEF SERVICE: Pr N. MESLI
- L'ENCADREUR : DR N.HOUTI maître assistante en
hématologie.

Remerciements :

C'est avec beaucoup d'efforts et de sacrifices que ce travail de recherche tend aujourd'hui à sa fin, et en ce moment précis, je tiens à exprimer mes remerciements à tous ceux qui nous ont aidé à le mener à terme.

Nous tenons à exprimer nos reconnaissances, nos hautes considérations et nos profonds respects à notre encadreur, **Dr N. HOUTI** maître assistante en hématologie, qui nous a guidé et encouragé au cours de ce travail. Sans elle, ce travail n'aurait pas pu avoir lieu; également pour sa gentillesse, sa disponibilité et sa patience.

Nous remercions aussi Dr Belhadef qui nous a aidé dans la partie pratique.

Nous tenons à remercier **Pr N. MESLI** le chef de service d'hématologie au CHU Tlemcen de nous avoir accueillis ainsi que toute l'équipe du service d'hématologie du CHU Tlemcen.

Nous tenons aussi à adresser nos remerciements à Dr KHELIL Chef du département de médecine de nous avoir facilité l'accomplissement des tâches administratives tout au long de notre formation.

Nous tenons également à remercier tous les enseignants qui ont intervenu dans notre formation.

Remerciements à tous nos amis de la promotion de médecine 2012/2013.

Nos Remerciements les plus sincères à tous les malades, le symbole de la patience, du courage. Qu'une guérison définitive vous soit accordée, ne laissant derrière elle aucun mal.

A tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin. Merci.

DEDICACE

Nous dédions ce modeste travail:

A nos très chers parents pour leurs soutiens

Durant nos longues années d'étude et pour leurs patiences.

À nos familles.

A nos amis et collègues.

A tout le groupe de notre promotion.

*A tous ceux et celles qui nous ont encouragés, entourés de
leurs soutient durant les moments difficiles avec tant
d'amour et de compréhension.*

Sommaire

I- Première partie :	6
APPROCHE THERORIQUE.....	6
Chapitre I :.....	7
LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE	7
1-Définition :	8
2- Epidémiologie :.....	8
2-1 : Epidémiologie descriptive :	8
2-2 : Epidémiologie analytique :	9
3-Physiopathologie :.....	9
4-Etude clinique	10
4.1 Circonstances de découverte :	10
4.2 Examen clinique :.....	10
5-Examens complémentaires:	10
6. Diagnostic différentiel :	12
7. Evolution et pronostic:	13
7-1/Classification de Binet.....	13
7-2/ Autres facteurs pronostiques:	14
8. Les complications:	15
8-1/Infection :	15
8-2/Anémie	16
8-3/Syndrome de Richter	16
8-4/Prolymphocytes	16
8-6/Cancers secondaires	17
9-Suivi des patients :	18
10-traitements :	20
10.1 Les traitements disponibles :	21
10.2 Mode d'administration de la chimiothérapie :	21
10.3 Indication.....	22
10.4 : Traitement de première ligne:.....	23
10.5 : Traitement des rechutes (deuxième ligne) :	25
10.6 : Evaluation des rechutes :.....	25
10.7 : Greffe des cellules souches hématopoïétique :.....	26
10.8 : Protocoles.....	27
Chapitre II : BENDAMUSTINE.....	30

1- Classe thérapeutique :.....	31
2- Caractéristiques :.....	31
3- Présentation du produit	31
4- Dose administrée :.....	32
5- Dans quels cas la bendamustine est-elle utilisée ?.....	32
6- Recommandation cas toxicité liée à la bendamustine :.....	33
7- Traitement et prévention des effets secondaire :	33
II- Deuxième partie :.....	36
APPROCHE PRATIQUE	36
I. Phase méthodologique :.....	37
II. Résultats.....	39
1- Description de la population étudiées :.....	39
2- Selon le motif de consultation :.....	42
3- Le délai moyen de diagnostic :	46
4- Selon la classification de binet :.....	47
5- Selon la lymphocytose initiale :	48
6- Traitement par Bendamustine :.....	49
7- Survie globale des patients traités par de la bendamustine	57
8- Le statut actuel des patients post Bendamustine :.....	58
III.DISCUSSION.....	59
IV.CONCLUSION.....	61
Bibliographie	62

I- Première partie :

APPROCHE THERORIQUE

Chapitre I :
LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE

1-Définition :

- La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une hémopathie maligne rentrant dans le cadre des syndromes lymphoprolifératifs chroniques, caractérisée par la prolifération et l'accumulation médullaire d'un clone de lymphocytes appartenant à la lignée B se distinguant par une morphologie d'allure mature mais un Immunophénotypage caractéristique ; avec passage secondaire dans le sang expliquant la lymphocytose et les organes lymphoïdes responsable d'un syndrome tumoral.

- Il s'agit de la leucémie la plus fréquente, touchant de façon préférentielle les personnes âgées de plus de 50 ans. En dehors de quelques cas familiaux, on ne connaît pas de facteurs favorisant le déclenchement de la maladie qu'ils soient environnementaux, génétiques ou infectieux. Cette affection est incurable à ce jour, mais le pronostic est extrêmement variable d'un malade à l'autre. Pour 60 % des patients il n'est pas nécessaire de commencer un traitement lors du diagnostic initial de la maladie compte tenu de sa lente évolutivité.

2- Epidémiologie :

2-1 : Epidémiologie descriptive :

C'est la leucémie chronique la plus fréquente dans les pays occidentaux plus de 25% des leucémies, son incidence est évaluée à 3,5 nouveaux cas pour 100 000 personnes par an aux Etats-Unis et passe à 30 cas pour 100000 H après 80ans. [1]

En Algérie son incidence est de l'ordre de 0.89/100000H avec 357 nouveaux cas enregistrés en 2017 selon le GALLC

Avec une prédominance masculine et un sexe ratio homme/femme de 1,22.

Classiquement c'est une pathologie du sujet âgé avec un âge moyen au diagnostic de 72 ans en Europe et de 65 ans en Algérie. Elle ne se voit jamais chez l'enfant ; elle est rare avant 40 ans moins de 10% avec une agressivité supérieure aux formes du sujet âgé, touche un patient de plus de 60 ans dans plus de 66 % des cas.

2-2 : Epidémiologie analytique :

Il semble exister une prédisposition familiale avec un risque multiplié par trois si un membre de la fratrie est atteint. [2]

Les facteurs environnementaux ne semblent pas jouer un rôle important dans la pathogénie de la LLC bien qu'une augmentation du risque a été évoquée dans certaines professions (producteur de soja, utilisation de pesticides et d'herbicides, l'industrie du caoutchouc et de l'amiante). Le risque est également majoré chez ceux qui vivent dans une ferme.

Le rôle potentialisateur d'une irradiation reste controversé, la LLC demeure la seule leucémie où il n'a jamais été mis en évidence la relation avec l'irradiation.

3-Physiopathologie :

- Dans près de 98% des cas, les lymphocytes **B monoclonal** exprimant les mêmes antigènes membranaires de la lignée B avec l'expression d'un marqueur de la lignée T le CD5+ (aberration antigénique) subissent une transformation maligne à l'origine d'un défaut d'apoptose responsable d'une accumulation de lymphocytes initialement dans la moelle osseuse, le passage secondaire dans le sang est responsable d'une hyperlymphocytose, la colonisation des ganglions et d'autres tissus lymphoïdes explique le syndrome tumoral et le développement d'une splénomégalie et d'une hépatomégalie. [3]
- À mesure que la LLC progresse, les troubles de l'hématopoïèse induisent une anémie, une neutropénie, une thrombopénie, et une diminution de la production d'immunoglobulines. Ces lymphocytes sont morphologiquement normales mais incompetentes sur le plan fonctionnel à l'origine d'hypogammaglobulinémie et une diminution de la réponse immunitaire humorale, parfois même associé à une augmentation de l'activité des lymphocytes T suppresseurs.
- Les patients présentent une susceptibilité aux maladies auto-immunes, caractérisée par des anémies hémolytiques auto-immunes (test de Coombs-positif) ou une thrombopénie auto-immune et l'apparition d'anticorps anticoagulant circulant et un risque accru de développer un autre cancer.
- Dans environ 2 à 3% des cas, l'expansion clonale est de type T dont le sous type est (grands lymphocytes granulaires avec cytopénies). [5]

4-Etude clinique

4.1 Circonstances de découverte :

- Les formes totalement **asymptomatiques** sont les plus fréquentes
- Dans la ½ des cas le début est insidieux et la découverte est fortuite lors d'un hémogramme systématique révélant une lymphocytose absolue
- Lors de complications infectieuses : Infections à répétition très fréquentes par atteinte de l'immunité **humorale** surtout (zona, pneumopathies)
- Syndrome **anémique** ou **hémorragique**
- **Syndrome tumoral** = infiltrat des organes lymphoïdes [4]

4.2 Examen clinique :

- L'état général est souvent conservé
- Le syndrome tumoral est souvent au premier plan fait de :
 - ✓ **Poly adénopathies superficielles 80 %**, mobiles, fermes, indolores, bilatérales et symétriques de volume variable, disséminées = étendues à plusieurs territoires, non compressives, non inflammatoires, apparues très progressivement.
 - ✓ **Splénomégalie modérée 20 %**, **Hépatomégalie 10 %** [5]
- Exceptionnellement des localisations extra hématologiques :
 - ✓ **Hypertrophie amygdalienne**, des glandes salivaires et lacrymales
 - ✓ **Localisations cutanées** : papules, nodules, infiltrats sous cutanés, érythrodermie prurigineuse

5-Examens complémentaires:

5.1/ Numération de la formule sanguine [NFS] :

- Hyperleucocytose** variable souvent > **50 000/mm³**
- Hyper lymphocytose absolue > 15 000 / mm³ ou > 5000el/mm³ depuis + de 3 mois
- Le taux de l'hémoglobine et des plaquettes peut être normale ou abaissé dans les formes compliquées.

5.2/Frottis :

Population monomorphe faite de petits lymphocytes d'allure mature et de morphologie normale avec une chromatine dense et un cytoplasme restreint et la présence des ombres de GUMPRECH ;
Permet d'estimer la richesse plaquettaire et d'apprécier la lignée rouge.

5.3 /Myélogramme:

- Inutile au diagnostique
- Os de dureté normale
- MO riche avec lymphocytose > **30 %** d'allure mature avec absence de blastes

5.4/Biopsie ostéo-médullaire :

- Pas d'intérêt diagnostique
- Précise **caractère nodulaire ou diffus** de l'infiltration lymphocytaire = facteur pronostic (mauvais pronostic si diffus)

5.5/Immunophénotypage des lymphocytes sur sang (cytométrie de flux)

- ✓ **Immunomarquage par Ac monoclonaux fluorescents => Affirme le diagnostic** en mettant en évidence le clone et son phénotype lymphocytaire (type B = association CD 19, CD 20, CD 5 et monotypie)
- ✓ **Phénotype B mature : CD 19 + et CD 20 +**
- ✓ **Marqueur pan T = CD 5+ (qui existe sur les lymphocytes de type B !!).**
Rare forme CD 5 -.
- ✓ **Monotypie :** L exprime un IgM monomérique de surface avec une même chaîne légère Kappa ou lambda et une même chaîne lourde Mu (\pm IgD de surface) permettant d'établir le score de MATUTES
un score ≥ 4 est en faveur d'une LLC [6]

Marqueur	0 point	1 point
CD 5	-	+
CD 23	-	+
CD79b/CD22	Forte	faible
FMC7	+	-
Immunoglobuline de surface	Forte	faible

[7]

5.6/Cytogénétique-caryotype :

- Non obligatoire, anomalies inconstantes/variées (trisomie 12, délétion 13q, del 17p...)
- intérêt pronostic

5.7/Bilan immunitaire :

- EPP (électrophorèse des protéines sériques), **IEPS** (immunoélectrophorèse des protéines), Dosage pondéral des Ig, test de Coombs.. à la recherche de complications.

✓ Déficit fréquent :

- **Humoral** : Hypogammaglobulinémie
Possible pic : IgM monoclonale à IEPS + dosage pondéral des Ig.
Baisse des agglutinines anti-A et anti-B.

- **Cellulaire** : tests cutanés perturbés.

✓ Manifestations auto-immunes :

AHAI et/ou thrombopénie => Coombs direct et indirect + haptoglobuline , bili, LDH.

5.8/Bilan infectieux :

- HAA, ECBU, RP, VS, CRP, , Sinus, Complications ORL-stomatologiques. [8]

5.9/Bilan pré transfusionnel.

5.10 Biopsie ganglionnaire : non indispensable

5.11 IMAGERIE VISCÉRALE :

-**Radio du thorax (Face+Profil)**: taille médiastin + index cardio-thoracique (ICT)

-**Echographie abdominale** à la recherche d'un syndrome tumoral profond permet aussi d'apprécier une organomégalie si besoin

- **TAP (Scanner thoraco-abdomino pelvien)** n'est pas de pratique courante

6. Diagnostic différentiel :

- **Lymphocytose B monoclonale bénigne** et leucémie lymphoïde chronique : des entités biocliniques distinctes
- Lymphocytose au cours des **viroses** (polyclonale) / **Bactériennes** (rare) : coqueluche, maladie de Carl-Smith
- **Les autres syndromes lymphoprolifératifs chroniques :**
- **Lymphome lymphocytaire** (de bas grade) même aspect immunophénotypique que la LLC mais sans lymphocytose périphérique
- **Maladie de Waldenström** : Prolifération lymphoplasmocytaire à IgM monoclonale et CD5 -

- **Leucémie à tricholeucocyte** : Moelle pauvre, pancytopenie, biopsie = envahissement par des tricholeucocytes
- **Leucémie a polymphocyte.**

7. Evolution et pronostic:

La LLC est une maladie non curable (mis à part les rares cas de patients jeunes traités par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques). La LLC est souvent présentée, par rapport à son évolution, comme une maladie des « trois tiers »

Afin de proposer des traitements adaptés, il est utile de disposer de facteurs pronostiques fiables et validés prenant en compte la variabilité évolutive de la maladie d'un patient à un autre et susceptibles de modifier la décision thérapeutique. Si ces facteurs manquent de fiabilité, ils peuvent être dangereux et conduire à des décisions inappropriées, à une inquiétude injustifiée ou à une fausse sécurité.

Au stade précoce de la maladie (stade A), ils peuvent servir à informer le patient et influencer les modalités de surveillance en identifiant les patients qui risquent de progresser précocement, et donc d'être traités plus tôt (critères de maladie active), à un stade plus avancé (stade B/C), ils peuvent aider à choisir la stratégie thérapeutique la plus appropriée et prédire une éventuelle résistance au traitement. [9]

7-1/Classification de Binet

La classification de Binet est incontournable : elle identifie avec un examen clinique (Fig.1) et un hémogramme trois stades d'évolution très différents :

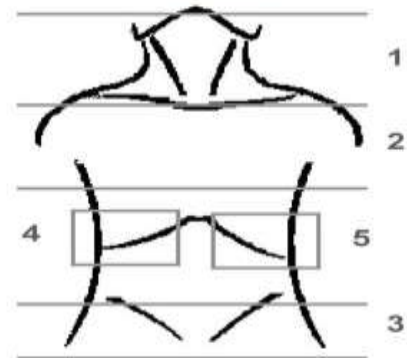
-le stade A (65 %) est caractérisé par l'absence d'atteintes ganglionnaires ou la présence de moins de trois aires ganglionnaires, l'absence d'anémie et l'absence de thrombopénie. Une aire ganglionnaire est une atteinte uni- ou bilatérale des aires ganglionnaires cervicales, axillaires, inguinales, une hépatomégalie ou une splénomégalie. La définition de la présence d'aires ganglionnaires atteintes est basée sur l'examen clinique et non sur les techniques d'imagerie (échographie, tomodensitométrie ou IRM), avec des adénopathies significatives cliniquement quand le diamètre est supérieur à 1,5cm.

- le stade B (28 %) est défini par l'atteinte d'au moins trois aires ganglionnaires, sans anémie ni thrombopénie.

- le stade C (9 %) se définit par la présence d'une anémie (hémoglobine < 10 g/dl) ou d'une thrombopénie (plaquettes < 100×10⁹/l), quel que soit le nombre d'aires lymphoïdes anormales. [10]

stade A	Hb \geq 100 g/l et plaq \geq 100 x 10 ⁹ /l < 3 aires lymphoïdes atteintes
stade B	Hb \geq 100 g/l et plaq \geq 100 x 10 ⁹ /l \geq 3 aires lymphoïdes atteintes
stade C	Hb < 100 g/l et/ou plaq < 100 x 10 ⁹ /l quel que soit le nombre d'aires lymphoïdes atteintes

définition des aires lymphoïdes



70 à 80% de stades A au moment du diagnostic



-Dans les séries européennes au moment du diagnostic :

- ✓ Plus de 70 % des patients sont au stade A,
- ✓ 20 % environ des patients sont au stade B,
- ✓ Moins de 10 % des patients sont au stade C.
- ✓ Inversement l'étude nationale des LLC en Algérie a révélé une prédominance des stades B/C probablement secondaire au retard diagnostique et l'absence de check up annuel .

-Les stades A (de bon pronostic): la survie moyenne est supérieure à 10 ans

- ✓ resteront pour la moitié d'entre eux en stade A et auront une survie comparable à celle de la population du même âge qui n'a pas la maladie.
- ✓ évolueront pour l'autre moitié d'entre eux vers des stades B ou C.

-Les stades B et C (de mauvais pronostic): la survie moyenne devient inférieure à 10 ans.

7-2/ Autres facteurs pronostiques:

- ✓ **Il existe de nombreux autres marqueurs pronostiques**, utiles pour essayer d'anticiper ces possibilités évolutives :
- ✓ **le temps de doublement des lymphocytes:** est un facteur discriminant au sein des stades A. Il est le reflet de l'évolutivité de la maladie et, quand il est inférieur à 12 mois, il représente un facteur de mauvais pronostic

- ✓ **cytogénétique** : la présence d'une délétion 11q et surtout une délétion 17p est de mauvais pronostic ; inversement une 13q isolé est de bon pronostic alors qu'une trisomie 12 est de pronostic intermédiaire.
- ✓ **immunophénotypage**: l'expression de **CD38** et de **ZAP70** est de mauvais pronostique.
- ✓ Taux de LDH, de thymidine kinase sérique , de la forme sérique de CD 23 soluble ou de la B2 microglobuline élevé est de mauvais pronostique.
- ✓ Patient atteint de LLC avec un profil non muté du gène IGVH sont de mauvais pronostic. [11]

8. Les complications:

8-1/Infection :

Les infections sont une complication fréquente pour les personnes atteintes de LLC. Compte tenu du risque élevé d'infection, une vaccination immédiate antipneumococcique et antigrippal annuel sont recommandés. Parce que leur système immunitaire est déprimé, les patients LLC répondent mal aux vaccins et ils ne devraient jamais recevoir de vaccins vivants.

Un risque accru d'infection est causé :

-par l'incapacité des cellules du patient atteint de LLC à produire les anticorps nécessaires pour combattre les infections (=hypogammaglobulinémie);

-par l'effet de la chimiothérapie, qui réduit le nombre de globules blancs sanguins qui combattent l'infection, plus spécifiquement les neutrophiles et les monocytes.

Le traitement aux antibiotiques est généralement nécessaire pour traiter les infections bactériennes ou fongiques durant l'évolution de la maladie. Les personnes qui ont des infections à répétition pourraient aussi recevoir **des injections régulières d'immunoglobuline** pour corriger les déficiences de leur système immunitaire.

Les faibles taux sanguins liés à la LLC sont souvent corrigés efficacement par le traitement de la maladie. Toutefois, l'utilisation de facteurs de croissance des globules blancs pourrait s'avérer bénéfique pour les patients qui présentent une faible numération de globules blancs après le traitement

8-2/Anémie

L'anémie est due le plus souvent à des manifestations auto-immune mais aussi à l'envahissement médullaire, la chimiothérapie ou l'hypersplénisme.

8-3/Syndrome de Richter

Un faible pourcentage de patients atteints de LLC (3 à 5 %) souffre d'une maladie qui évolue en présentant des caractéristiques s'apparentant d'avantage à un lymphome agressif. Ce changement est beaucoup plus courant dans la LLC à gènes IGVH non mutés. Cette pathologie porte le nom de « syndrome de Richter » ou « transformation de Richter ». Les personnes atteintes de ce type de LLC peuvent présenter une hypertrophie importante des nœuds lymphoïdes, de la fièvre et une perte de poids. Des tumeurs de lymphocytes peuvent aussi se développer dans des parties du corps autres que les nœuds lymphoïdes. Le syndrome de Richter est traité par une chimiothérapie vigoureuse et une allogreffe d'intensité réduite, si possible.

Les résultats pour les patients atteints du syndrome de Richter sont généralement mauvais à moins que le diagnostic ait été posé avant que le patient ait reçu beaucoup de traitements pour la LLC.

8-4/Leucémie à Prolymphocytes

Environ 15 % des patients atteints de LLC ont des cellules leucémiques contenant un mélange de lymphocytes et de prolymphocytes, un autre type de globules blancs. La plupart des personnes qui ont ce type de LLC suivent le cours normal du traitement de la LLC. Toutefois, dans un faible pourcentage de cas de patients qui ont ce type de LLC, les cellules du sang peuvent subir une modification et devenir principalement composées d'un autre type de globule blanc appelée leucémie à « pro lymphocyte ». La rate peut s'hypertrophier davantage et le patient peut commencer à moins bien répondre au traitement.

8-5 Manifestations auto-immunes

Parmi les complications auto-immunes, l'anémie hémolytique auto-immune (AHA) est la plus fréquente (5 à 10 %), suivie du purpura thrombopénique immun (PTI), les deux pouvant être parfois associés (syndrome d'Evans). Il s'agit plus rarement d'une érythroblastopénie auto-immune ou d'une neutropénie périphérique.

8-6/Cancers secondaires

Les patients atteints de LLC ont un plus grand risque du cancer secondaire que l'ensemble de la population. Les types de cancers qui se manifestent le plus souvent sont :

- ❖ le sarcome des tissus mous;
- ❖ le mélanome;
- ❖ le cancer colorectal;
- ❖ le cancer du poumon;
- ❖ le carcinome spinocellulaire et basocellulaire.
- ❖ Le cancer de sein.

Les patients atteints de LLC ont aussi un plus grand risque d'autres cancers du sang tels que :

- ❖ la leucémie myéloïde aiguë;
- ❖ les syndromes myélodysplasiques.

Cette complication est plus courante après un traitement utilisant la fludarabine et la cyclophosphamide. D'autres évaluations sont nécessaires pour déterminer si le traitement avec la fludarabine peut augmenter le risque de tumeurs cancéreuses solides secondaires. [12]

9-Suivi des patients :

9-1/Objectifs

- ✓ Surveiller l'évolution de la maladie afin de mettre en route un traitement si nécessaire.
- ✓ Détecter les reprises évolutives de la maladie.
- ✓ Détecter des effets indésirables tardifs liés au traitement.
- ✓ Détecter précocement un éventuel second cancer.
- ✓ Organiser les soins de support nécessaires.

9-2/ Organisation du suivi

Le plus souvent, le suivi peut être pris en charge en ville par le médecin traitant, en collaboration avec l'équipe référente du traitement.

9-3/ Modalités du suivi de la LLC et de ses traitements

✓ Suivi de la LLC :

Le suivi d'une LLC est continu, tout au long de la vie, et repose sur la clinique et la biologie :

suivi	Modalité	Rythme chez les patients bénéficiant d'une simple surveillance	Rythme chez les patients ayant été traités
Examen clinique	Recherche de complication infectieuse et de critères d'évolutivité	Tous les 6 mois, voire une fois par an selon évolutivité	Tous les 3 à 6 mois (selon les comorbidités)
Examen biologique	Hémogramme avec comorbidités) numération des réticulocyte	Tous les 6 mois, voire une fois par an selon évolutivité	Tous les 3 à 6 mois (selon les Hémogramme avec comorbidités)
		En cas de signes d'anémie et/ou de saignement	
	Électrophorèse des protéines sériques	En cas de complication infectieuse	
	Bilan d'hémolyse (LDH, bili libre, haptoglobine, test de coombs direct)	En cas d'apparition d'une anémie	

Le rythme du suivi peut être adapté selon les situations sauf signes d'appel, il n'y a pas lieu de répéter les explorations d'imagerie, ni l'étude de la maladie résiduelle en l'absence de protocole. Une échographie abdominale peut être réalisée dans certaines situations cliniques en fonction de la symptomatologie.

✓ **Signes évocateurs de reprise évolutive :**

Les critères d'évolutivité ou de progression de la LLC (**maladie active**) :

✓ **Symptômes systémiques (au moins un) :**

- _ Perte de poids non intentionnelle $\geq 10\%$ dans les 6 derniers mois ;
- _ Fièvre $> 38^{\circ}\text{C}$ pendant 2 semaines ou plus, sans preuve d'infections ;
- _ Sueurs nocturnes sans preuve d'infections ;
- _ Fatigue significative (performance status de l'OMS ≥ 2).

✓ **Syndrome tumoral volumineux:**

- _ Splénomégalie volumineuse ($> 6\text{ cm}$ de débord sous costal) ou progressive

- _ Adénopathie volumineuse ($> 10\text{ cm}$) ou rapidement progressive ou symptomatique ;

- _ Ou hépatomégalie.

✓ **Hyper lymphocytose progressive avec :**

- _ Une augmentation $> 50\%$ sur 2 mois ;
- _ Ou un temps de doublement des lymphocytes < 6 mois.

✓ **Insuffisance médullaire progressive** ; apparition ou aggravation :

- _ D'une anémie ;
- _ Ou d'une thrombocytopénie.

✓ **Anémie hémolytique auto-immune et/ou thrombocytopénie** ne répondant pas aux corticoïdes ou à un autre traitement standard.

Il peut y avoir une reprise évolutive même en l'absence d'anomalies de l'hémogramme.

En cas de suspicion d'évolution de la maladie, le patient doit être redressé à l'équipe référent du traitement, avant indication éventuelle d'une TDM à la recherche d'adénopathies profondes. [13]

✓ **Détection des effets indésirables tardifs des traitements**

Le risque infectieux induit par les traitements fortement immunosuppresseurs persiste 1 à 2 ans après leur arrêt, même en cas de très bonne réponse.

9-4 /Autres spécificités du suivi de la LLC

✓ **Dépistage d'un second cancer**

On distingue les seconds cancers :

- **Dus à l'évolution de la maladie** : la LLC peut se transformer en lymphome de haut grade de malignité : c'est le syndrome de Richter.
- **Dus aux traitements : les patients traités pour une LLC**, notamment par agents alkylants et fludarabine, ont un risque augmenté de développer des syndromes myélodysplasiques ou des leucémies myéloïdes aiguës secondaires
- **Se développant chez les patients atteints de LLC**: ceux-ci ont un risque légèrement augmenté de second cancer, en particulier :
 - Pulmonaire,
 - Basocellulaire cutané.
 - Cancer du côlon : pour les patients âgés de 50 à 74 ans, il est recommandé de réaliser un test de dépistage tous les 2 ans ;
 - Cancer du sein : pour les femmes âgées de 50 à 74 ans, il est recommandé de réaliser une mammographie tous les 2 ans.

10-traitements :

La leucémie lymphoïde chronique peut relever d'une simple surveillance régulière ce qui est le cas des 1/3 des patients [14] , aux traitements médicamenteux, la stratégie repose sur deux axes: un premier axe thérapeutique spécifique de la maladie combinant des molécules de chimiothérapie classique et des molécules d'immunothérapie: on parle d'immunochimiothérapie qui repose sur les alkylants, les analogues des purines et les anticorps monoclonaux, d'attaque puis entretient, et un deuxième axe visant les complications :infections, support transfusionnel, immunoglobulines intraveineuses et corticothérapie en cas de manifestations auto-immune en respectant la qualité de vie chez le sujet âgé et inversement d'augmenter la survie chez le sujet jeune, cependant il n'existe pas de traitement définitif à l'exception de l'allogreffe qui n'est pas envisageable la plus part des cas, la rechute est donc constante[15]. En effet la LLC évolue très lentement donc un traitement en général n'est nécessaire qu'en cas de forte masse tumorale ou de complication et dépend surtout de plusieurs paramètres de mauvais

pronostic : stade de la maladie, l'état général du patient (fit ou unfit, l'existence ou non de l'anomalie de la voie TP53. [16]

10.1 Les traitements disponibles :

- les analogues des purines : fludarabine
- les agents alkylants : chlorambucil, cyclophosphamide
- la bendamustine : association des deux principes précédents et/ou les anticorps monoclonaux (rituximab, alemtuzumab, ofatumumab) et les corticoïdes.

Dans certains cas particuliers, notamment de résistance ou de rechute, d'autres médicaments (anthracyclines par exemple) dans des polychimiothérapies peuvent être justifiés.

Les nouvelles thérapies ciblées :

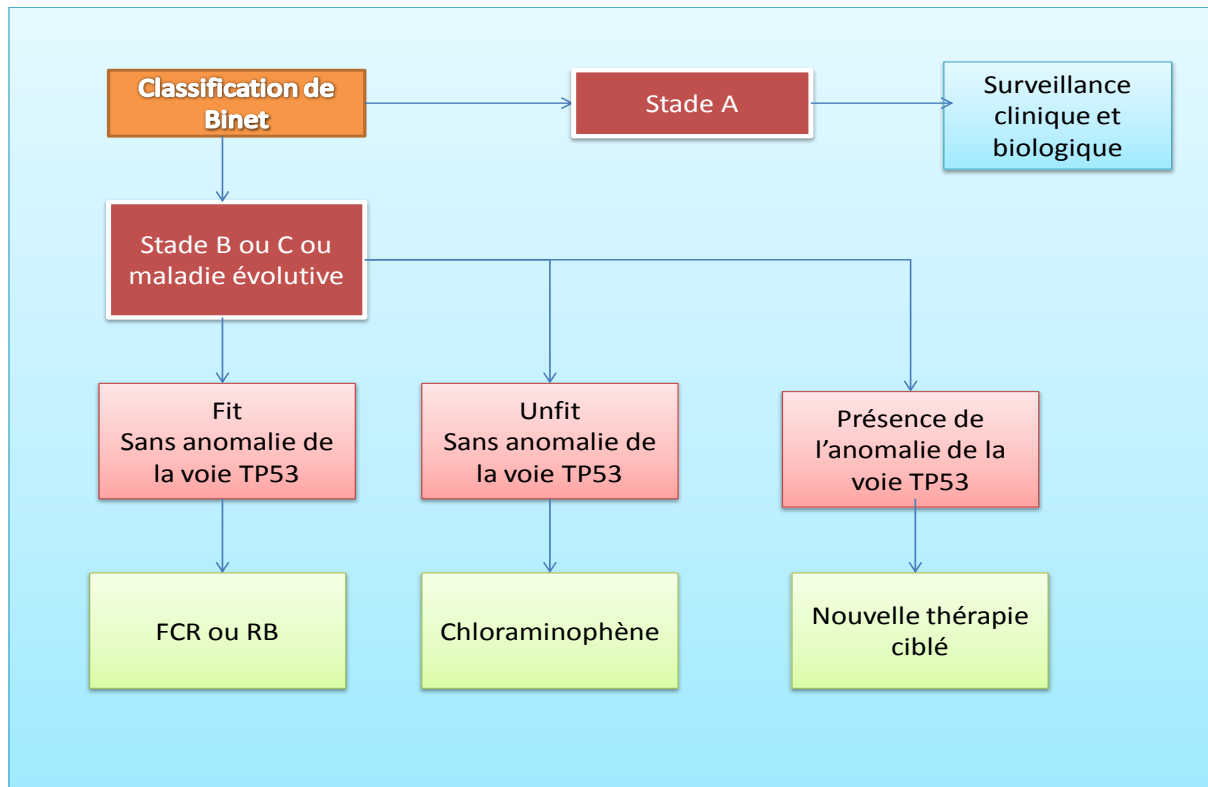
Inhibiteurs de la Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) : Ibrutinib.

Inhibiteurs de PI3 Kinase delta (PI3K) : Idelalisib,

Inhibiteur du BCL2 : le venetoclax

10.2 Mode d'administration de la chimiothérapie :

- orale : fludarabine, cyclophosphamide et chlorambucil, Ibrutinib...
- intraveineuse : rituximab, cyclophosphamide, bendamustine
- sous-cutanée : alemtuzumab



- Stratégie thérapeutique de la LLC [16]

10.3 Indication

- Stade A:

Généralement une absence thérapeutique et surveillance biannuelle clinique et biologique est de règle ou chlorambucil si progression rapide de la leucocytose ou temps de doublement rapide (<1an) plus ou moins une corticothérapie pour réduire la taille d'adénopathie

Le risque de traiter un patient à un stade précoce est celui de favoriser l'émergence de la progression de sous-clones résistants avec des anomalies moléculaires telles que les mutations de TP53.

- Stade B ou C ou maladie évolutive :

Le choix du traitement dépend du statut fit ou unfit et de l'existence d'anomalies cytogénétiques de mauvais pronostics.

Critère clinique	Critère biologique
Splénomégalie et des adénopathies massives (≥ 6 cm sous le rebord costal et ≥ 10 cm, respectivement), symptomatiques ou en progression	FNS : d'une anémie (Hb < 100 g/l) ou d'une thrombopénie (plaquettes < 100 G/l) (signe d'insuffisance médullaire)
Fatigue progressive, une perte de poids $> 10\%$ au cours des six derniers mois	Médullogramme (systématique) $\rightarrow 30\%$ de lymphocytes
fièvre $> 38^\circ\text{C}$ durant M deux semaines ou des sudations nocturnes durant > 1 mois	Lymphocytose avec un temps de doublement rapide (en moins de six mois)

- Critère d'évolutivité

10.4 : Traitement de première ligne:

❖ Patients en bon état général (fit)sans anomalies de la voie TP53, éligibles à un traitement par les analogues des purines[17]

(fit =bon état général, capables de tolérer une chimiothérapie)

- **L'association FCR***

Constituait le traitement de référence pour le patient en bon état général, la toxicité de cette association avec 34 % de neutropénies et 25 % d'infections ne permet pas de l'utiliser chez des patients fragiles. fludarabine doit être utilisé à doses réduites chez les patients dont la fonction rénale est altérée (clairance entre 30 et 70 ml/min) et elle est contre-indiquée en cas de clairance inférieure à 30 ml/min.

(*F : Fludarabine(antimétabolique antipurique C : Cyclophosphamide agent alkylant R: Rituximab anticorps anti CD20)

- **L'association PCR* :**

Peut constituer une alternative mieux tolérée chez le patient de plus de 70 ans et en cas d'insuffisance rénale. (P* : Pentostatine)

- **L'association *RB :**

Analogue des purines et alkylant, à privilégier pour sa moindre toxicité infectieuse par rapport au RFC chez les sujets de plus de 65 ans [17]

(*Rituximab Bendamustine)

- ❖ **Patients non éligibles aux analogues des purines et sans anomalies de la voie TP53 :**

- La recherche de comorbidités prend toute son importance chez les patients non éligibles au traitement par la précédente association.
- La qualité de vie est l'objectif principale des patients classés Unfit qui dépend elle-même de la réponse au traitement.
- **Le chlorambucil** a été longtemps considéré comme le traitement de référence. La réponse au traitement est lente, nécessitant un traitement pendant une durée de 12 mois et les taux de rémission complète sont très faibles, inférieurs à 10 %, et la durée de réponse varie de 12 à 18 mois.
- L'association **RBendamustine** peut être proposé en 1ere ligne chez le sujet unfit avec des résultats prometteurs sur la survie globale et la PFS.

- **Autres stratégie :**

Obinutuzumab (GA101, anti CD20 de 2^e génération) + chloraminophène
Ofatumumab (anti CD20 de 2^e génération) + chloraminophène

- ❖ **Patients avec anomalies de la voie TP53 (mutation ou délétion (17p)) :**

- Les drogues efficaces chez les patients présentant une anomalie de la voie TP53 restent peu nombreuses. Il faut savoir que le pourcentage de patients présentant une anomalie de TP53 est inférieure à 10% et ils sont définis comme étant à très haut risque.
- Les traitements habituels Fludarabine, et/ou R – sont peu efficaces. L'allogreffe chez les patients éligibles doit être envisagée dès la première ligne de traitement.

- Il convient de privilégier en première ligne les nouvelles **thérapies ciblées** :
 - Inhibiteurs de la Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) : **Ibrutinib**.
 - Inhibiteurs de PI3 Kinase delta (PI3K) : **Idelalisib**, en association avec le Rituximab.
 - Inhibiteur du BCL2 le **venetoclax**
- Anticorps monoclonal anti-CD52 (Campath®) : en cas d'indisponibilité des deux précédents.

Traitements (mais affecté par une très mauvaise tolérance infectieuse).[18]
[19]

10.5 : Traitement des rechutes (deuxième ligne) :

La rechute est inévitable malgré un traitement de première ligne bien conduit. Les traitements ultérieurs doivent être introduit selon les mêmes critères qu'en première ligne, sachant qu'ils sont de plus en plus toxiques et une résistance au traitement de plus en plus fréquente.

- Maladie réfractaire = pas de réponse ou réponse < 6 mois
- Maladie en rechute précoce = < 12 mois après la chimiothérapie ou < 24 mois après immunochimiothérapie

10.6 : Evaluation des rechutes :

-Clinique :

- l'âge des patients pour discuter une option d'allogreffe surtout chez les patients de moins de 65 à 70 ans

- l'état général à la rechute :

Les patients « unfit » seront traités avec précaution et à doses adaptées

Les patients « fit » seront traités avec l'objectif d'obtenir une meilleure réponse,

- la taille des adénopathies

- Eliminer un syndrome de Richter

- le nombre et le type des traitements antérieurs (agent alkylant, analogues des nucléosides et/ou anticorps monoclonaux) tout comme la qualité et la durée de la réponse ont une valeur pronostique majeure.

-Biologique :

Fonction rénale et l'état hématologique.

Remarque : Les patients rechutant dans les 36 mois après une première ligne contenant de la fludarabine ont habituellement une mauvaise réponse à une deuxième ligne de traitement.

L'absence de réponse ou une rechute dans les six mois après un traitement contenant la fludarabine définit un état réfractaire à cet agent de très mauvais pronostic, avec une survie moyenne de dix mois.

10.7 : Greffe des cellules souches hématopoïétique :

- C'est actuellement le seul traitement potentiellement curateur. Elle peut être envisagée chez les patients avec une LLC de mauvais pronostic et/ou après échec d'une ou plusieurs lignes de traitements reconnus comme actifs, Elle concerne une minorité de patients, répondant à des critères bien définis, et sous conditions d'âge et de disponibilité d'un donneur histocompatible familial ou non (registre des donneurs volontaires).

- Les patients avec des masses tumorales résiduelles volumineuses, notamment au-delà de 5 cm (évaluation clinique ou scannographique) ne doivent pas être greffés.

- L'allogreffe gomme les facteurs péjoratifs habituellement décrits dans la LLC, notamment la délétion (17p).

- En cas de compatibilité 10/10, le type de donneur allogénique — apparenté ou non apparenté — n'a pas d'influence sur le devenir de l'allogreffe.

- Les indications de l'allogreffe doivent suivre les recommandations du European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT):[20]
- absence de réponse ou rechute précoce à moins de 12 mois après un traitement par analogue des purines (comprenant donc les patients réfractaires à la fludarabine);
- patients rechutant dans les deux ans suivant un traitement par analogue des purines en combinaison avec un alkylant et/ou un anticorps monoclonal ;
- patients ayant une délétion (17p) (qu'ils soient en première ligne ou en rechute) et ayant une indication thérapeutique ;
- patients en rechute après une autogreffe ayant une indication thérapeutique. L'intergroupe français propose dans ces indications jusqu'à 70 ans un protocole d'immunomodulation dans les suites de l'allogreffe basé sur la réduction de l'immunosuppression et/ou sur la réinjection de lymphocytes5(DLI).

10.8 : Protocoles

1) RFC

- **Indication** : LLC 1ère ligne
- **RITUXIMAB 375mg/m2** Perfusion à débit croissant sur 5h dans 200ml G5%

500 mg/m2/J à J1 a partir du 2eme cycle

- **FLUDARABINE 25 mg/m2/J de J1 à J3** Perfusion de 30 mn dans 100ml de G5%

Ou **30mg/m2 de J1 à J3** peros

- **CYCLOPHOSPHAMIDE 250 mg/m2/J de J1 à J3** Perfusion de 30 mn dans 100ml de G5% ou peros.

Au cours du premier cycle, prévention du syndrome de Lyse par :

1- hyperhydratation : 3 Litres de IONOK/J de J1 à J5

2- FUROSEMIDE : 10mg toutes les 5 heures systématiquement — 20 mg si

diurèse 6h < 1 litre — 30 mg si diurèse 6h < 750ml — 40 mg si diurèse 6h < 500ml

3- Traitement hypo-uricémant si LLC avec syndrome tumoral important —

- **GRONOCYTE** : injections en SC à partir du J5 pds 5jours

RYTHME J1= J28 nombre de cycles : 6 cycles

- **RECOMMANDATIONS:**

1 heure avant l'administration de MABTHERA®;le patient doit recevoir une prémédication avec 500 mg de PARACETAMOL, 5 mg de POLORAMINE IV et 40 mg de METHYLPREDNISOLONE; Pose d'un casque réfrigérant 20 mn avant l'administration d'ADRIBLASTINE; et maintien jusqu'à 20 mn après la fin de la perfusion

Première perfusion de Rituximab : Il est recommandé de débiter la perfusion à une vitesse de 50 mg/h; après les 30 premières minutes la vitesse de perfusion pourra être augmentée; par palier de 50 mg/h toutes les 30 minutes jusqu'à un maximum de 400 mg/h

Perfusions ultérieures de Rituximab : la vitesse initiale pourra être de 100 mg/h puis augmentée de 100 mg/h toutes les 30 minutes jusqu'à un maximum de 400 mg/h si le patient a toléré la première perfusion; Ainsi 20% de la dose peuvent être perfusés sur 30 minutes et 80% sur 60 minutes.

Antibioprophylaxie : Bactrim fort / Aciclovir

2) R-BENDAMUSTINE

- **RITUXIMAB 375mg/m²** Perfusion à débit croissant sur 5h dans 200ml G5%

500 mg/m²/J à J1 à partir du 2eme cycle

- **Bendamustine** 90 mg/m² jours J1-J2 en Perfusion de 30 à 60mn dans 500 ml de NaCl 0,9%
- **RYTHME** : J1=J28 nombre de cycles : 6 cycles
- **RECOMMANDATION** :

1 heure avant l'administration de MABTHERA®;le patient doit recevoir une prémédication avec 500 mg de PARACETAMOL, 5 mg de POLORAMINE IV et 40

mg de METHYLPREDNISOLONE;Pose d'un casque réfrigérant 20 mn avant l'administration d'ADRIPLASTINE;et maintien jusqu'à 20 mn après la fin de la perfusion

- **Première perfusion de Rituximab** : Il est recommandé de débiter la perfusion à une vitesse de 50 mg/h; après les 30 premières minutes la vitesse de perfusion pourra être augmentée; par palier de 50 mg/h toutes les 30 minutes jusqu'à un maximum de 400 mg/h
- **Perfusions ultérieures de Rituximab** : la vitesse initiale pourra être de 100 mg/h puis augmentée de 100 mg/h toutes les 30 minutes jusqu'à un maximum de 400 mg/h si le patient a toléré la première perfusion. Ainsi 20% de la dose peuvent être perfusés sur 30 minutes et 80% sur 60 minutes.
- **GRONOCYTE** : injections en SC à partir du J5 pds 5jours
- **Antibioprophylaxie** : Bactrim fort / Acyclovir

3) R-CHLORAMINOPHENE

- **RITUXIMAB 375mg/m²** Perfusion à débit croissant sur 5h dans 200ml G5%

500 mg/m²/J à J1 à partir du 2eme cycle

- **chloraminophene** 10 mg/m² jours J1 a j7 en peros
- **RYTHME** : J1=J28 nombre de cycles : 6 à 12cycles
- **RECOMMANDATION** :

1 heure avant l'administration de MABTHERA®;le patient doit recevoir une prémédication avec 500 mg de PARACETAMOL, 5 mg de POLORAMINE IV et 40 mg de METHYLPREDNISOLONE;Pose d'un casque réfrigérant 20 mn avant l'administration d'ADRIPLASTINE;et maintien jusqu'à 20 mn après la fin de la perfusion

- **Première perfusion de Rituximab** : Il est recommandé de débiter la perfusion à une vitesse de 50 mg/h; après les 30 premières minutes la vitesse de perfusion pourra être augmentée; par palier de 50 mg/h toutes les 30 minutes jusqu'à un maximum de 400 mg/h
- **Perfusions ultérieures de Rituximab** : la vitesse initiale pourra être de 100 mg/h puis augmentée de 100 mg/h toutes les 30 minutes jusqu'à un maximum de 400 mg/h si le patient a toléré la première perfusion; Ainsi 20% de la dose peuvent être perfusés sur 30 minutes et 80% sur 60 minutes

Chapitre II : BENDAMUSTINE

1- Classe thérapeutique :

La Bendamustine est un traitement antinéoplasique de la famille des agents alkylants administré par voie parentérale utilisé seul ou en association avec autres agents antinéoplasiques dans le traitement des syndromes lymphoprolifératifs chronique principalement la leucémie lymphoïde chronique(LLC) et des formes réfractaires du lymphome non hodgkinien et du myélome multiple.

2- Caractéristiques :

La Bendamustine est un agent alkylant relativement nouveau avec un cycle benzimidazole en lui donnant des propriétés analogues à la purine. Comme les autres agents alkylants, on pense que la bendamustine agit en modifiant et en réticulant les bases puriques de l'ADN, en inhibant ainsi l'ADN, l'ARN et les protéines synthèse et conduisant à la mort cellulaire dans les cellules à division rapide. La bendamustine semble avoir une activité spéciale contre les leucémies et les lymphomes à cellules B. Bendamustine a été approuvé pour utilisation aux États-Unis en 2008 en tant que traitement de la leucémie lymphoïde chronique[21], et les indications ont ensuite été étendues à inclure le lymphome non hodgkinien à cellules B indolent qui est réfractaire aux schémas thérapeutiques contenant du rituximab [22]

3- Présentation du produit

3.1- DENOMINATION DU MEDICAMENT : BENDAMUSTINE MEDAC poudre de couleur blanche à blanc cassé pour solution à diluer pour perfusion.

3.2- COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :Un flacon contient 25 mg de chlorhydrate de bendamustine (sous forme de chlorhydrate de bendamustine monohydraté).

Un flacon contient 100 mg de chlorhydrate de bendamustine (sous forme de chlorhydrate de bendamustine monohydraté).

Après reconstitution conformément à la rubrique 6.6, 1 mL de solution à diluer contient 2,5 mg de chlorhydrate de bendamustine.

4- Dose administrée :

- Perfusion intraveineuse de **90 mg / m² aux jours 1 et 2 du cycle de 28 jours**, à **répéter jusqu'à 6 cycles**
- Administrée seule ou le plus souvent associé à un anticorps monoclonal anti CD20 type Rituximab

RITUXIMAB 375mg/m² Perfusion à débit croissant sur 3h dans 200ml G5%

500 mg/m²/J à J1 à partir du 2eme cycle

RECOMMANDATION :

- 1 heure avant l'administration de MABTHERA® le patient doit recevoir une prémédication avec 500 mg de PARACETAMOL, 5 mg de POLORAMINE IV et 40 mg de METHYLPREDNISOLONE. Pose d'un casque réfrigérant 20 mn avant l'administration d'ADRIBLASTINE et maintien jusqu'à 20 mn après la fin de la perfusion
- **Première perfusion de Rituximab** : Il est recommandé de débiter la perfusion à une vitesse de 50 mg/h; après les 30 premières minutes la vitesse de perfusion pourra être augmentée par palier de 50 mg/h toutes les 30 minutes jusqu'à un maximum de 400 mg/h
- **Perfusions ultérieures de Rituximab** : la vitesse initiale pourra être de 100 mg/h puis augmentée de 100 mg/h toutes les 30 minutes jusqu'à un maximum de 400 mg/h si le patient a toléré la première perfusion. Ainsi 20% de la dose peuvent être perfusés sur 30 minutes et 80% sur 60 minutes.

5- Dans quels cas la bendamustine est-elle utilisée ?

- Traitement de première ligne de la leucémie lymphoïde chronique (stade Binet B ou C) des patients chez qui une polychimiothérapie comportant de la fludarabine n'est pas appropriée.
- Traitement en monothérapie du lymphome non hodgkinien indolent chez des patients qui ont progressé pendant ou dans les 6 mois qui suivent un traitement par rituximab seul ou en association.
- Traitement de première ligne du myélome multiple (stade II en progression ou stade III de la classification de Durie-Salmon) en association avec la prednisone chez des patients de plus de 65 ans qui ne sont pas éligibles pour la greffe autologue de cellules souches et qui présentent une

neuropathie au moment du diagnostic excluant l'utilisation de traitement comportant de la thalidomide ou du Bortézomib.

6- Recommandation cas toxicité liée à la bendamustine :

➤ **Toxicité hématologique :**

≥Grade 3: Réduire la dose de la bendamustine à 50 mg / m² les jours 1 et 2
Si la toxicité ≥ 3 est réapparue, réduire la dose à 25 mg / m² les jours 1 et 2.

➤ **Toxicité non hématologique :**

- Toxicité cliniquement significative ≥grade 3: Réduire la dose de la bendamustine à 50 mg / m² les jours 1 et 2 de chaque cycle.
- Une nouvelle dose peut être envisagée

7- Traitement et prévention des effets secondaire :

➤ **Toxicité hématologique :**

Prevention de la neutropenie: par l'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétique G-CSF type **GRONOCYTE** injections en SC à partir du J5 pds 5jours

Si l'on n'est pas revenu aux valeurs hématologiques recommandées le premier jour du cycle suivant, on pourrait devoir retarder l'administration du médicament. Avant le début d'un cycle de traitement, le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles doit être $\geq 1 \times 10^9 /L$ et le nombre de plaquettes, $\geq 75 \times 10^9 /L$.

Prevention de l'anémie : utilisation d'EPO recombinante en cas d'HB < 11 g/dl en pensant à corriger les carences (fer, B12 ,B9) voir transfusion des CG

Prevention de thrombopenie : en cas de thrombopenie sévère la transfusion d'un CUP avant la cure peut être programmée .

➤ **Syndrome de lyse tumoral:**

la prévention des conséquences de ce syndrome est basée sur l'hyperhydratation adéquate pour éviter l'IRA et l'allopurinol ou l'uricase IV pour éviter l'hyperuricémie avec une surveillance rapprochée de la fonction rénale et l'ionogramme.

➤ **Nausées et vomissements:**

La prévention des vomissements aigus et retardés repose sur: antagoniste 5HT₃ (setron) anti-RNK1 et primperan.

Prévention des nausées et vomissements anticipés repose sur un anxiolytique type alprazolam.

➤ **Hypertension :**

La tension artérielle doit être bien maîtrisée avant le traitement .

➤ **Hépatotoxicité:**

Une réduction de 30% de la dose est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (bilirémie 1.2 -3.0 mg/dl).

➤ **Infection :**

Traiter une infection le plus précocement possible , antibioprophylaxie si lymphopénie ou neutropénie sévère par aciclovir et bactrim maintenu même après la fin du traitement jusqu'à l'augmentation du taux des lymphocytes CD4 > 200el/mm³.

Dépistage de l'hépatite B et C avant l'administration de bendamustine.

➤ **Reaction a la perfusion et l'anaphylaxie:**

Pour prévenir les réactions à la perfusion grade 1 ou 2 comme fièvre ,frisson et prurit une prémedication à base d'anti histaminiques de corticoïdes et d'antipyrétiques est instaurée.

Mais en cas de réaction sévère comme l'anaphylaxie (grade 3) on doit proscrire ce traitement définitivement .

➤ **Foetotoxicité :**

Si la femme est en âge de procréer, on doit l'informer de la nécessité d'entamer une contraception efficace 2 semaines avant le début du traitement et de continuer à l'utiliser pendant au moins 4 semaines après la dernière dose du traitement.

➤ **Trouble cardiaque :**

On doit Surveiller strictement la kaliémie et rechercher de façon périodique les troubles de rythme sur ECG surtout pour les patients cardiopathes ; le traitement doit être évité chez les patients qui présentent un trouble de rythme.

➤ **Extravasation**

En cas d'extravasation, la perfusion doit être arrêtée immédiatement. L'aiguille doit être retirée après une aspiration courte. La zone affectée doit ensuite être refroidie. Le bras doit être surélevé. L'intérêt d'un traitement additionnel comme l'utilisation de corticoïdes n'a pas été clairement établi. [23]

II- Deuxième partie :

APPROCHE PRATIQUE

Résultats de traitement de la LLC par la BENDAMUSTINE chez les patients non FIT

I. Phase méthodologique :

❖ **Type d'étude :** étude monocentrique rétrospective descriptive portant sur une période de 6 ans allant de (janvier 2013 à décembre 2018) .81 cas de LLC été colligés diagnostic confirmé par CMF dont 20 patients traités par de la bendamustine.

❖ **Lieu d'étude :**

Service d'hématologie CHUT

Hôpital de jour d'hématologie CLCC Tlemcen.

• **Population étudiée :**

Tous les patients diagnostiqués LLC recevant une chimiothérapie à base de BENDAMUSTINE.

• **Critères d'inclusion :**

- Patients diagnostiqués LLC par CMF avec un matutes >3.
- Patients non FIT (terrain taré et ou comorbidité avec un sore de CIRS > 6)
- Patients suivis pendant la période d'étude entre 2013 et 2018.
- Patients diagnostiqués LLC recevant une chimiothérapie à base de BENDAMUSTINE

• **Critères d'exclusion :**

- Patients ne recevant pas la BENDAMUSTINE
- Patients qui ont reçu les cures de traitement avant ou après la période d'étude
- Dossiers médicaux inexploitable

- **Protocole de l'étude :**

Avant le début de l'étude, une fiche d'enquête pour chaque patient a été élaborée

Cette fiche comporte des informations sur le patient :

- Données administratives : nom complet, âge, sexe, année de diagnostic et adresse.
- Données cliniques : ATCD médicaux et chirurgicaux, signes cliniques.
- Données paracliniques radiologiques et biologiques.
- Le suivi des patients.

- **Saisie et analyse des données :**

-La gestion des données a été totalement informatisée.

-Les réponses aux questionnaires ont été reportées dans un tableau à l'aide d'un logiciel Microsoft Excel.

-Le logiciel IBM SPSS 21 (Statistical package for the social sciences) a été utilisé pour l'analyse des données et la réalisation des tests statistiques.

II. Résultats

- ❖ Sur une période de 6 ans allant de (janvier 2013 à décembre 2018) .81 cas de LLC ont été colligés
- ❖ Depuis l'introduction de la bendamustine au CHUT en juin 2016→ **20** patients LLC ont bénéficié d'une chimiothérapie à base de Bendamustine.

1- Description de la population étudiées :

➤ Selon l'âge :

Les deux tiers des patients étudiés se situent dans la tranche d'âge (60 à 80 ans), avec une moyenne d'âge de 73 ans , alors que les sujets jeunes de moins de 65 ans ne représentent que 15% avec des extrêmes allant de (56 ans à 82 ans) (Figure.1)

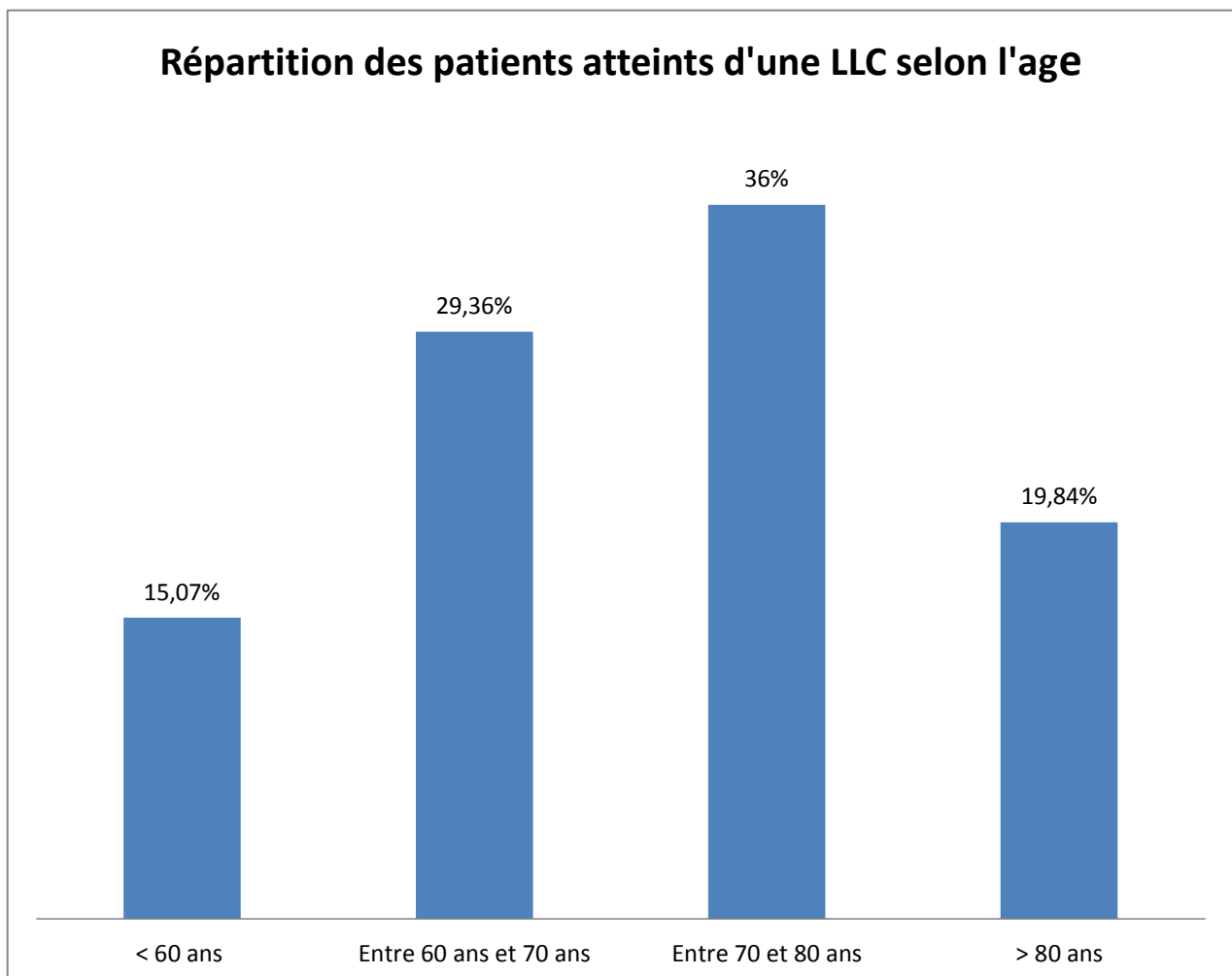


Figure1 : Distribution des patients recevant de la Bendamustine selon leurs tranches d'âge

➤ **Selon le sexe :**

Concernant le sexe, les données collectées ont montré une nette prédominance masculine (Figure 2) avec un sexe ratio estimé à 2 H/1F

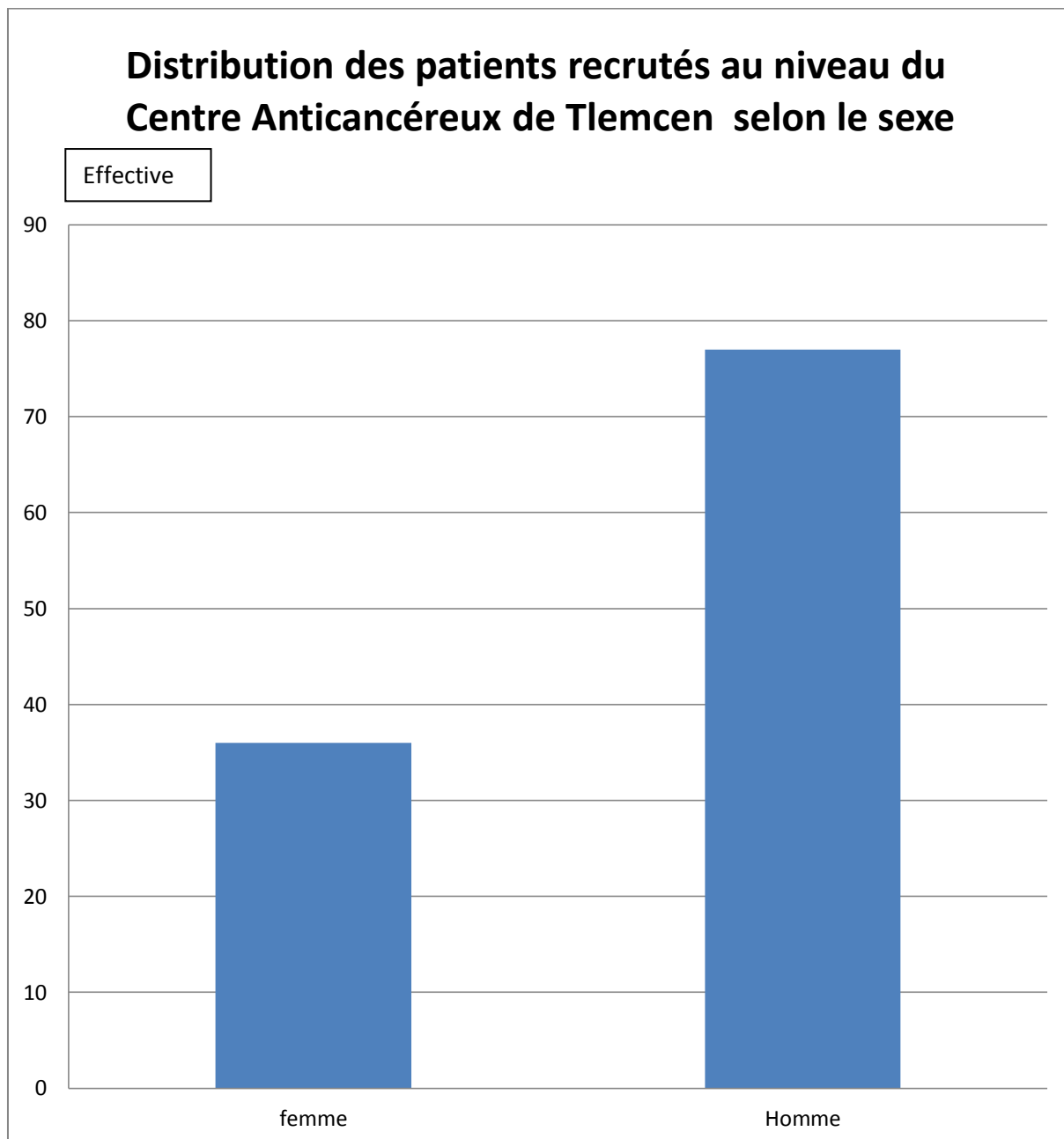


Figure 2 : La répartition selon le sexe des patients atteints d'une leucémie ayant reçu une thérapie sous Bendamustine

- **Selon la provenance** : les patients recrutés au niveau du Centre anti cancer de Tlemcen ont une provenance diverse majoritairement de Tlemcen répartis respectivement par ordre décroissant : 40% de la ville de Tlemcen 15% Ain Fezza 10 % Ghazaouet et Sebdou et finalement 5% de Sebra, Sidi Djilali, Oued chouli ; alors que les patients recrutés en dehors de la wilaya ne représentent que 10% principalement des wilayas Limitrophes tels que Ain-Temouchent ou El-Bayad.

Distribution des patients recrutés au niveau du Centre Anticancer de Tlemcen selon leurs provenance

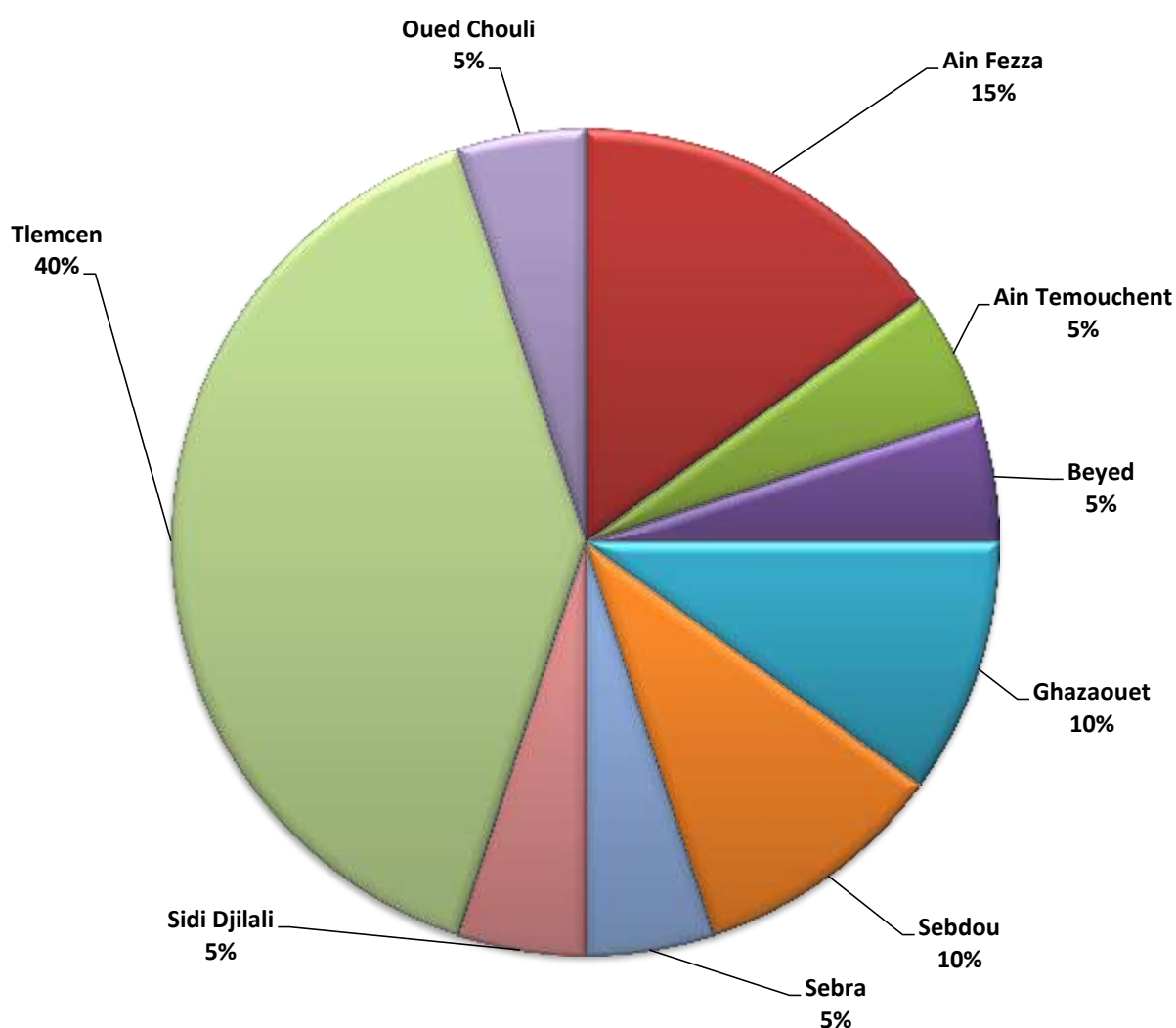


Figure 3 : La répartition des patients selon la provenance

2- Selon le motif de consultation :

➤ Selon le syndrome tumoral :

- La collecte des données de l'examen clinique lors de la première consultation a permis d'évaluer les paramètres du syndrome tumoral présent chez les patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique à l'admission. (Figure 4)
- Cliniquement Le syndrome tumoral présente le signe révélateur le plus important avec une prédominance d'ADP cervicales au premier plan suivi de la splénomégalie chez un quart des patients, les ADP axillaires et inguinales sont légèrement présentes alors que l'hépatomégalie n'est que rarement retrouvée chez ces patients.
- On décrit par ordre décroissant :
 - Les adénopathies cervicales représentent (36%).
 - La splénomégalie représente 26 % des cas.
 - Les adénopathies inguinales et axillaires sont présentes chez 18%
 - Enfin l'hépatomégalie est de constatation rare (5%)

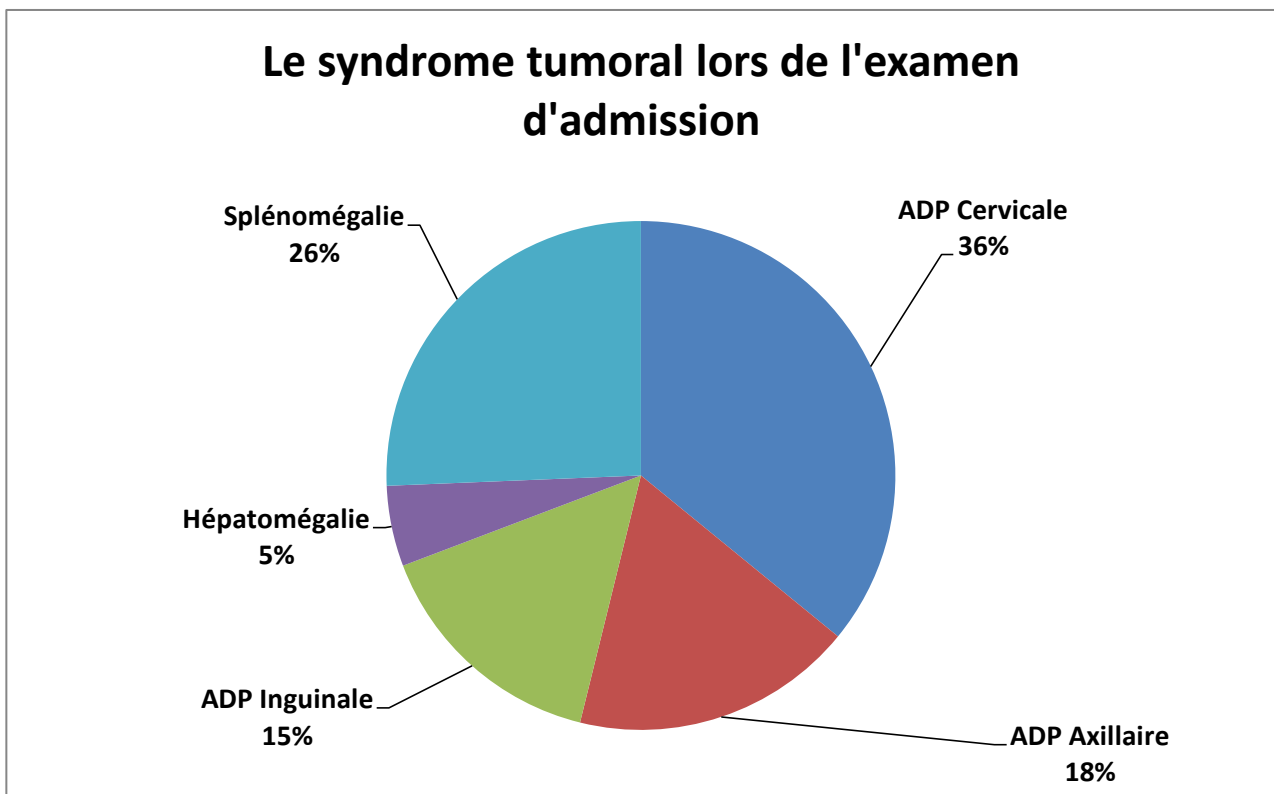


Figure 4 : répartition du syndrome tumoral lors de la première consultation

➤ Selon les signes généraux :

Les signes généraux ne sont que rarement présents lors de la première consultation, l'amaigrissement de plus de 10% représente le signe général le plus marquant (20%) alors que les sueurs et la fièvre ne sont présents que chez 10% des patients

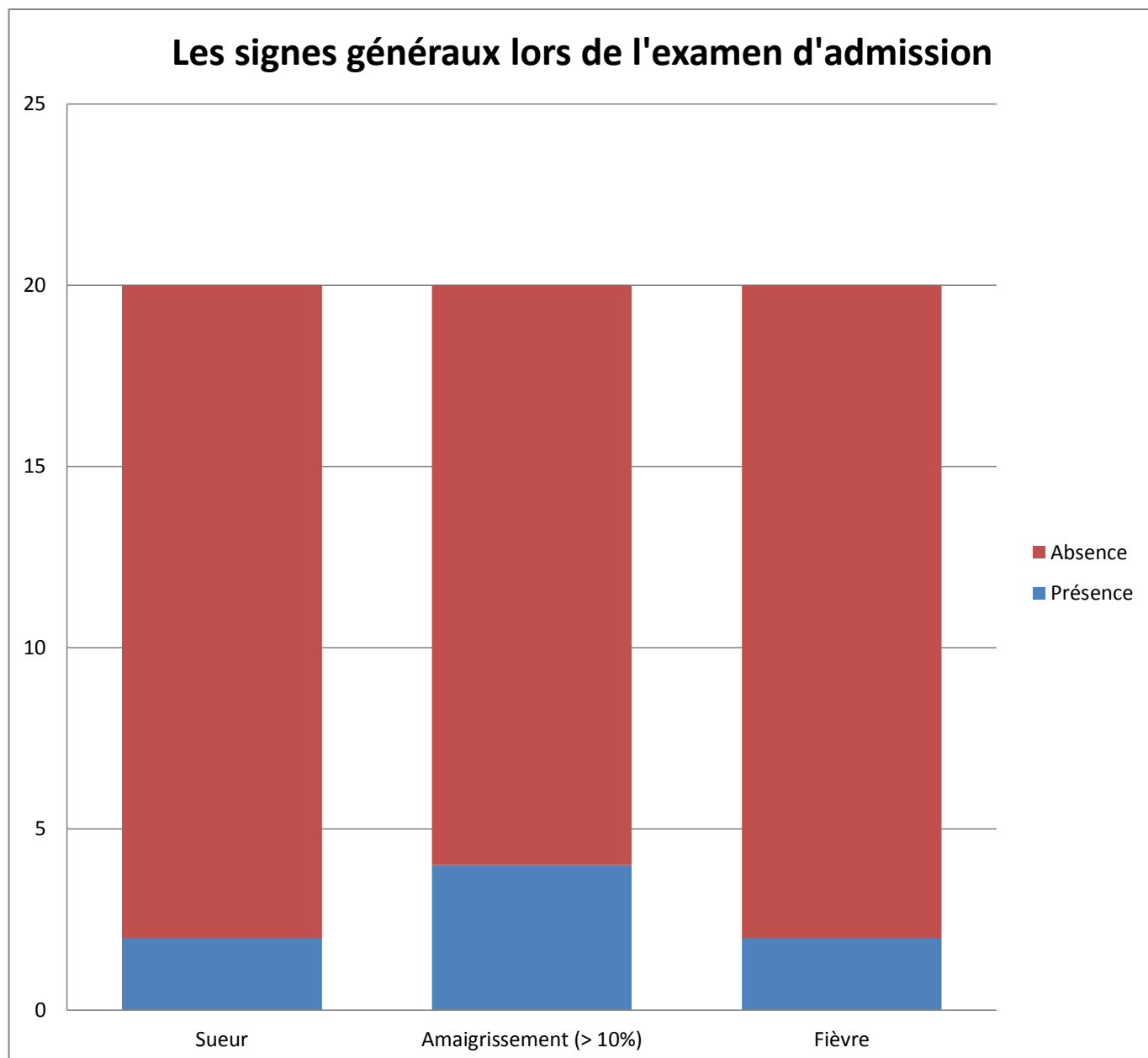


Figure 5 : les signes généraux lors de la première consultation

➤ Selon l'échelle de performance ECOG :

100% des patients ont un statut de performance de moins de 3 dont les deux tiers sont scorés a 2 concordant avec un état général qui reste conservé

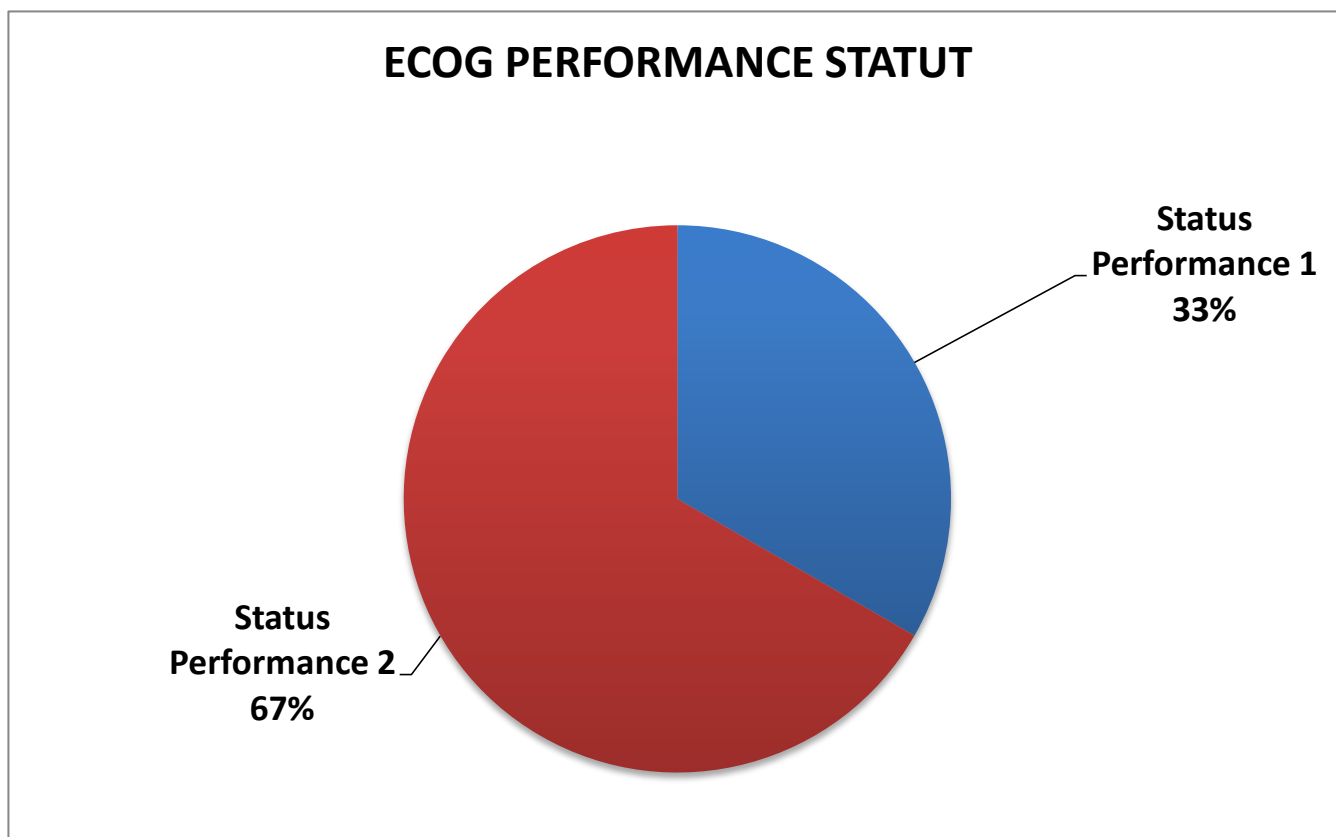
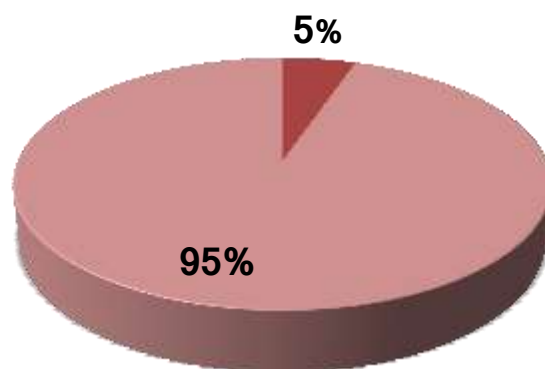


Figure 8 : l'évaluation des patients atteint d'une LLC selon l'échelle de performance de l'ECOG

➤ Selon le syndrome hémorragique :

Présence ou absence du syndrome hémorragique lors de la première consultation

■ Syndrome hémorragique ■ Absence du Syndrome hémorragique



- La présence du syndrome hémorragique n'est constatée que chez 5% des cas

Figure 6 : La fréquence du syndrome hémorragique lors de la première consultation chez les patients atteints d'une LLC

➤ Syndrome infectieux :

la présence d'un syndrome infectieux reste relativement fréquente dès l'admission chez les patients atteints d'une LLC .

Présence ou absence du syndrome infectieux lors de la première consultation

■ Syndrome Infectieux ■ L'absence du Syndrome Infectieux

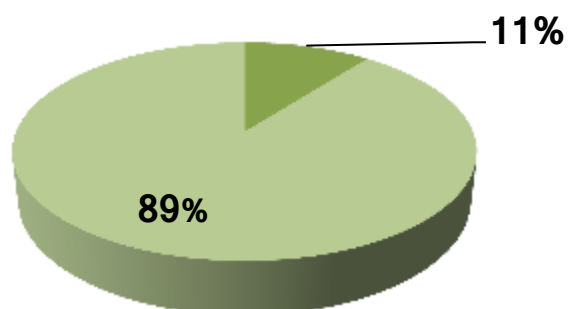


Figure 7 : La fréquence du syndrome infectieux lors de la première consultation chez les patients atteints d'une LLC

3- Le délai moyen de diagnostic :

-Les données collectées ont montré que le délai entre la première consultation (soit par l'apparition d'une symptomatologie alarmante ou lors d'une découverte fortuite suite à un bilan systématique de routine) le diagnostic est posé en moyenne après un délai de 2 à 6 mois chez presque tous les patients.

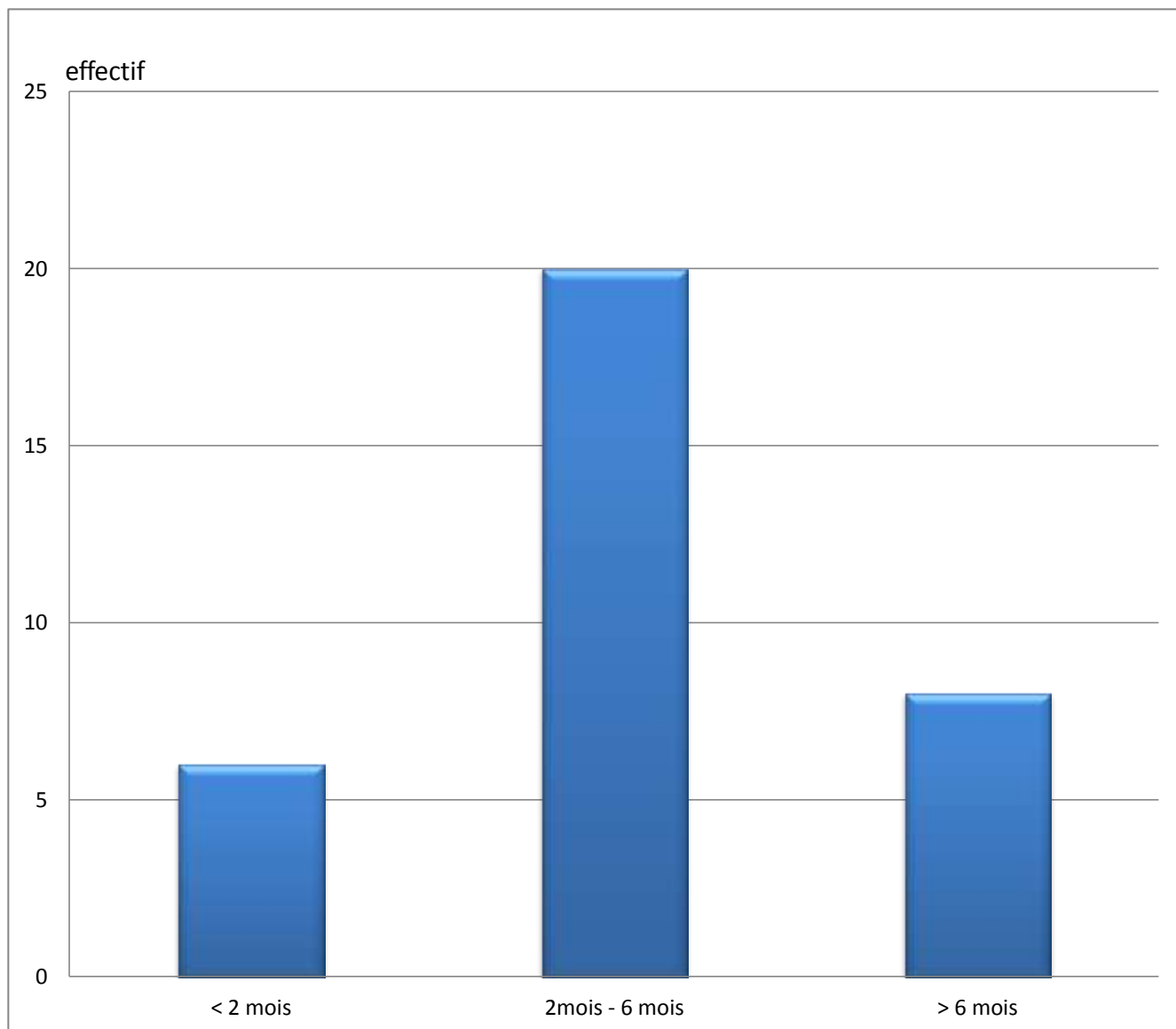


Figure 9 : délai moyen de diagnostic au centre de lutte contre le cancer de Tlemcen

4- Selon la classification de binet :

Selon la classification pronostic de Binet les stades A en maladie active représentent 40% des cas alors que les stades avancés B/C représentent respectivement 20 et 40% des cas.

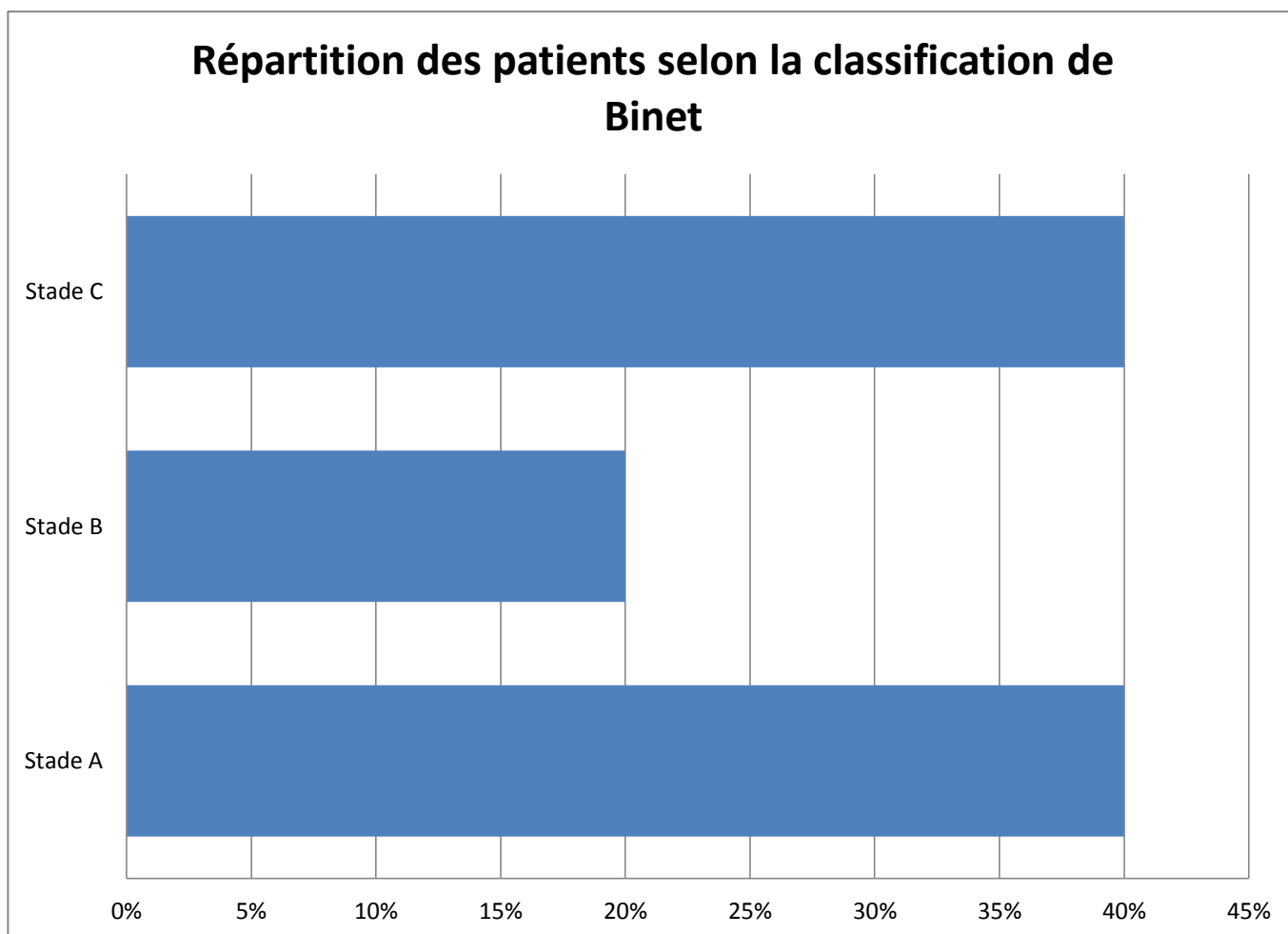


Figure 10 : Répartition des patients selon la classification pronostic de Binet

5- Selon la lymphocytose initiale :

Près de 80% des patients présentent une lymphocytose supérieure à 20000 au moment su diagnostic

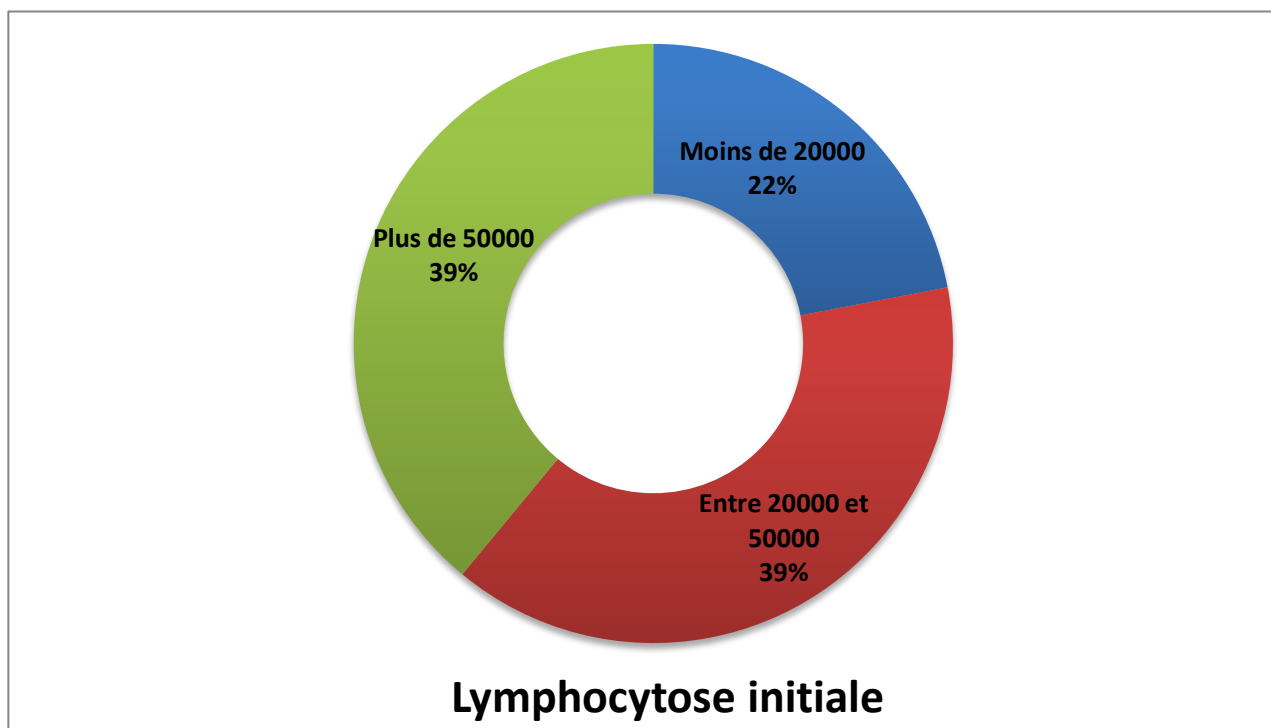


Figure 11 : Taux de lymphocytose initial lors du diagnostic

6- Traitement par Bendamustine :

6.1 : Ordre de ligne :

La Bendamustine a été utilisée comme traitement de première ligne thérapeutique chez 7 patients récemment recrutés au CAC Tlemcen infit inéligible a la fludarabine , alors qu'elle a été indiquée en deuxième ligne chez 8 patients. Le reste des patients ont bénéficié de la Bendamustine soit comme traitement de troisième (2 patients), quatrième (2patients) ou bien cinquième ligne (1 patient).

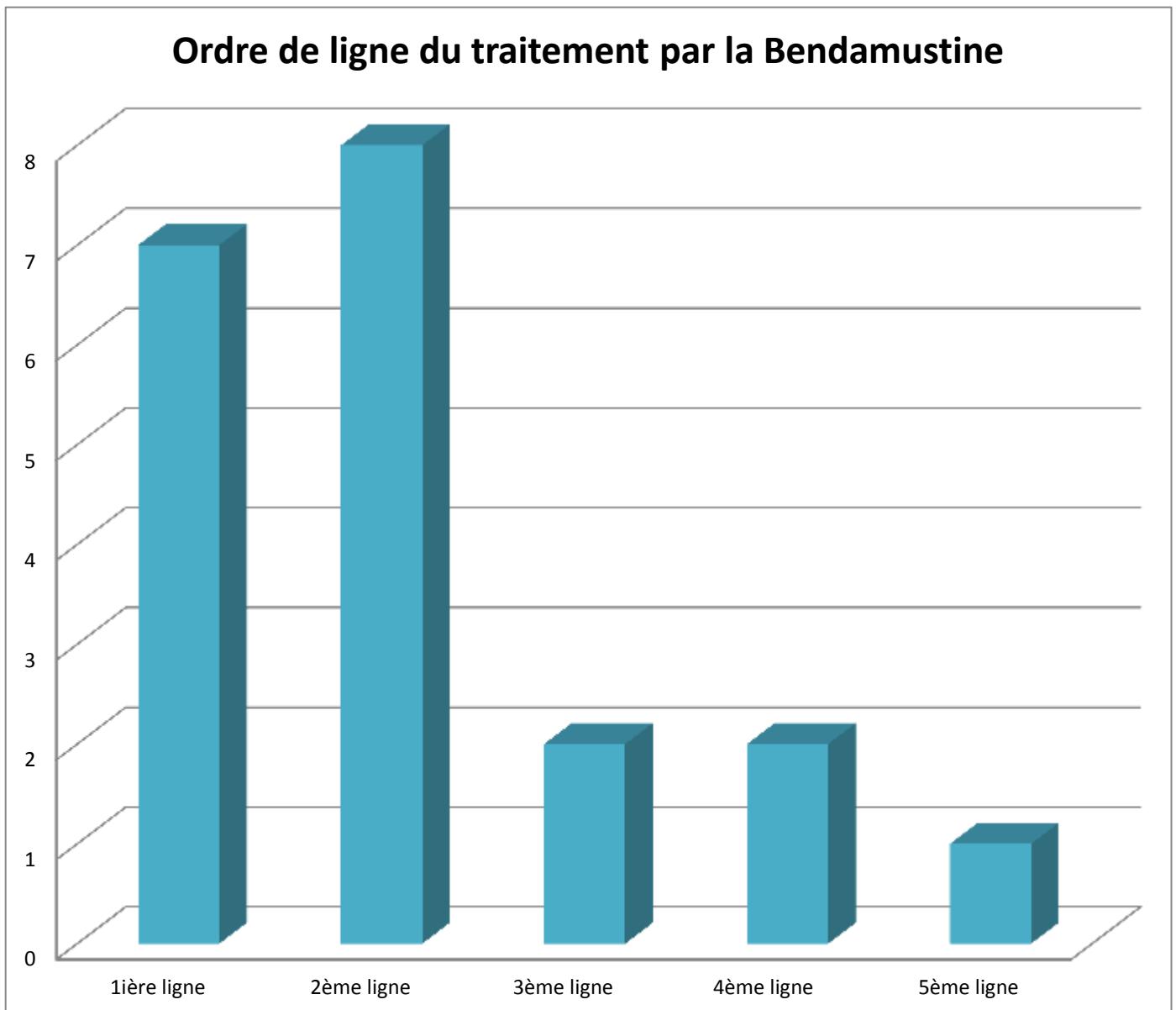


Figure 12: l'ordre de ligne du traitement par la Bendamustine

6.2 : Nombre de cures de bendamustine :

plus de 80 % des patients ont bénéficié du schéma standardisé a 6 cycles mensuels de bendamustine alors que seulement 4 patients n'ont ressus que 4 cycles pour des raisons de toxicités majeurs .

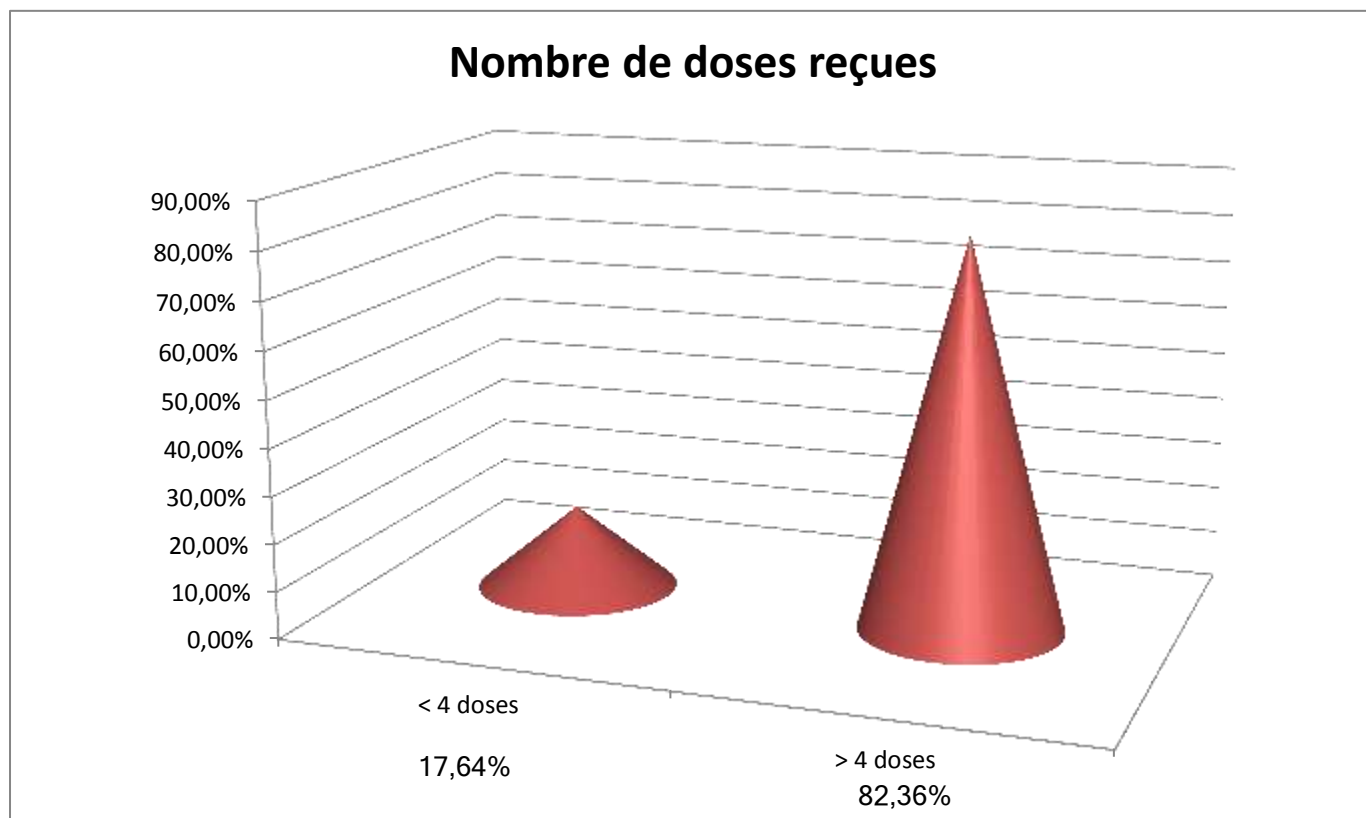


Figure 13: Nombre de dose utilisé chez les patients ayant reçu la Bendamustine

6.3 : Taux de réponse :

90% des patients ont présenté une réponse complète(RC) au traitement, alors que la réponse était partielle que chez deux patients avec la persistance de la splénomégalie.

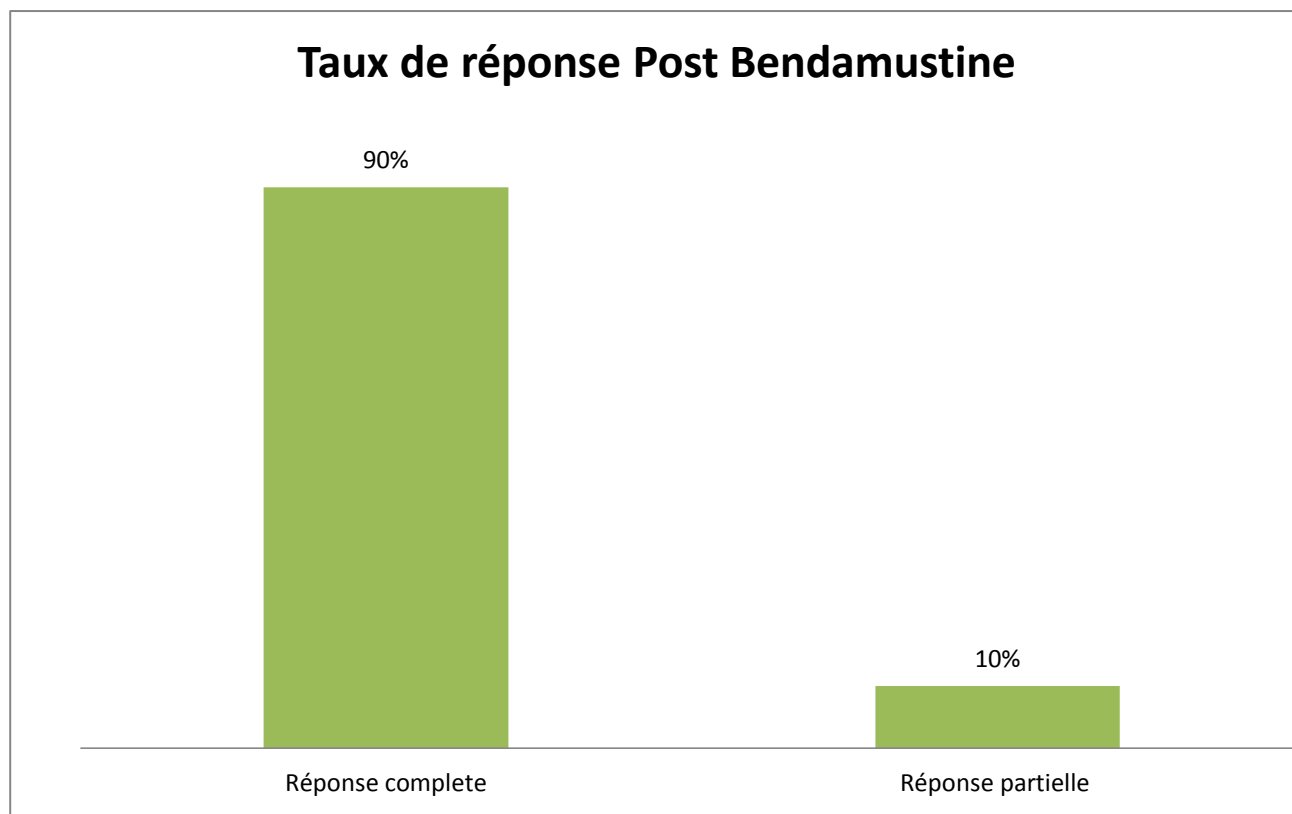


Figure 14: Taux de réponse à la Bendamustine

6.4 : Taux de rechute :

Les rechutes après traitement ne sont observées que chez 15% des malades

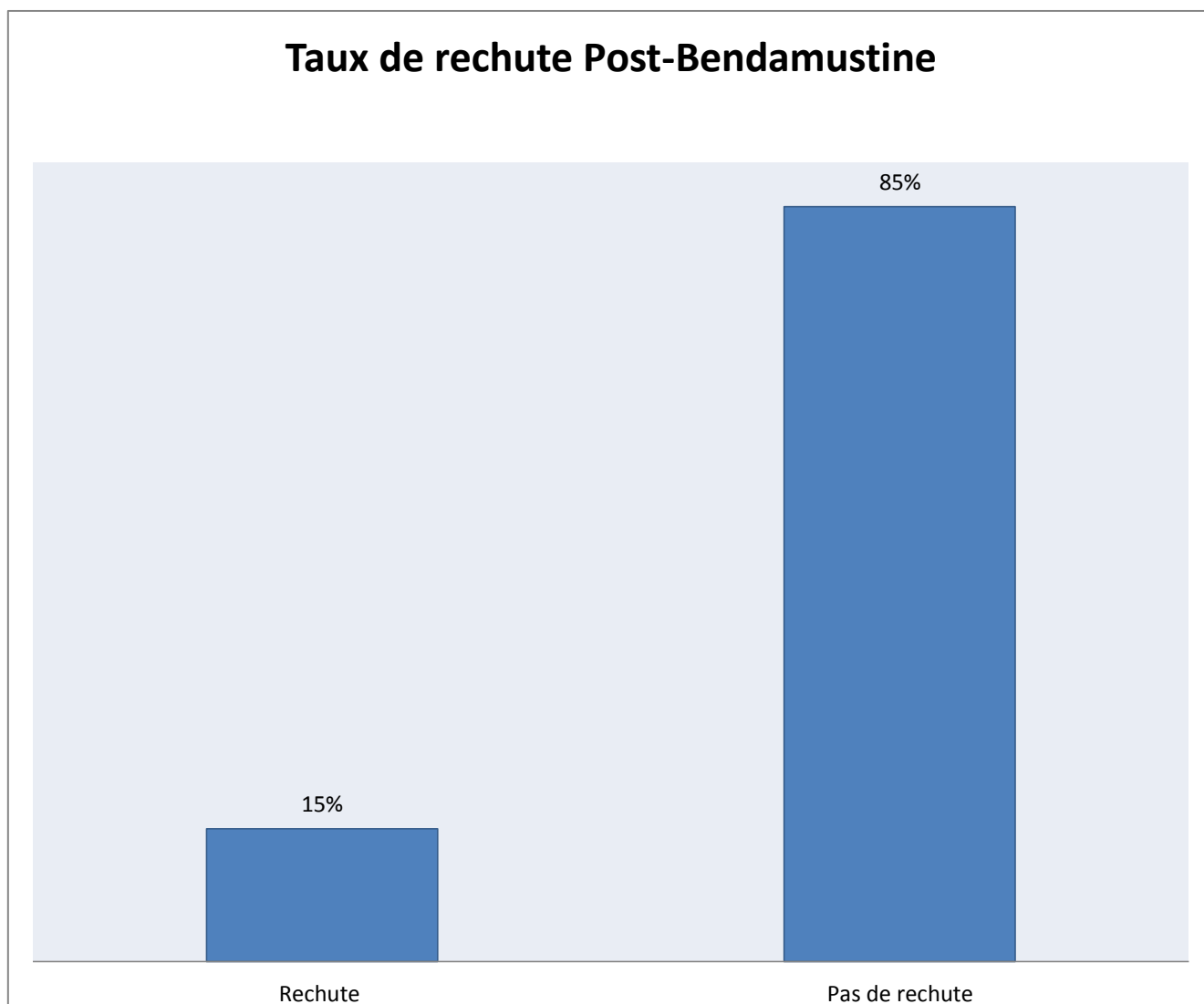


Figure 15: Taux de rechute post Bendamustine

6.4 : Les effets secondaires du traitement par Bendamustine :

Les effets secondaires au traitement par Bendamustine sont dominés par la neutropénie qui est présente chez 60% des patients, avec un taux d'infection chez plus de 25% des patients, suivie d'une anémie(9%) puis thrombopénie (6%)

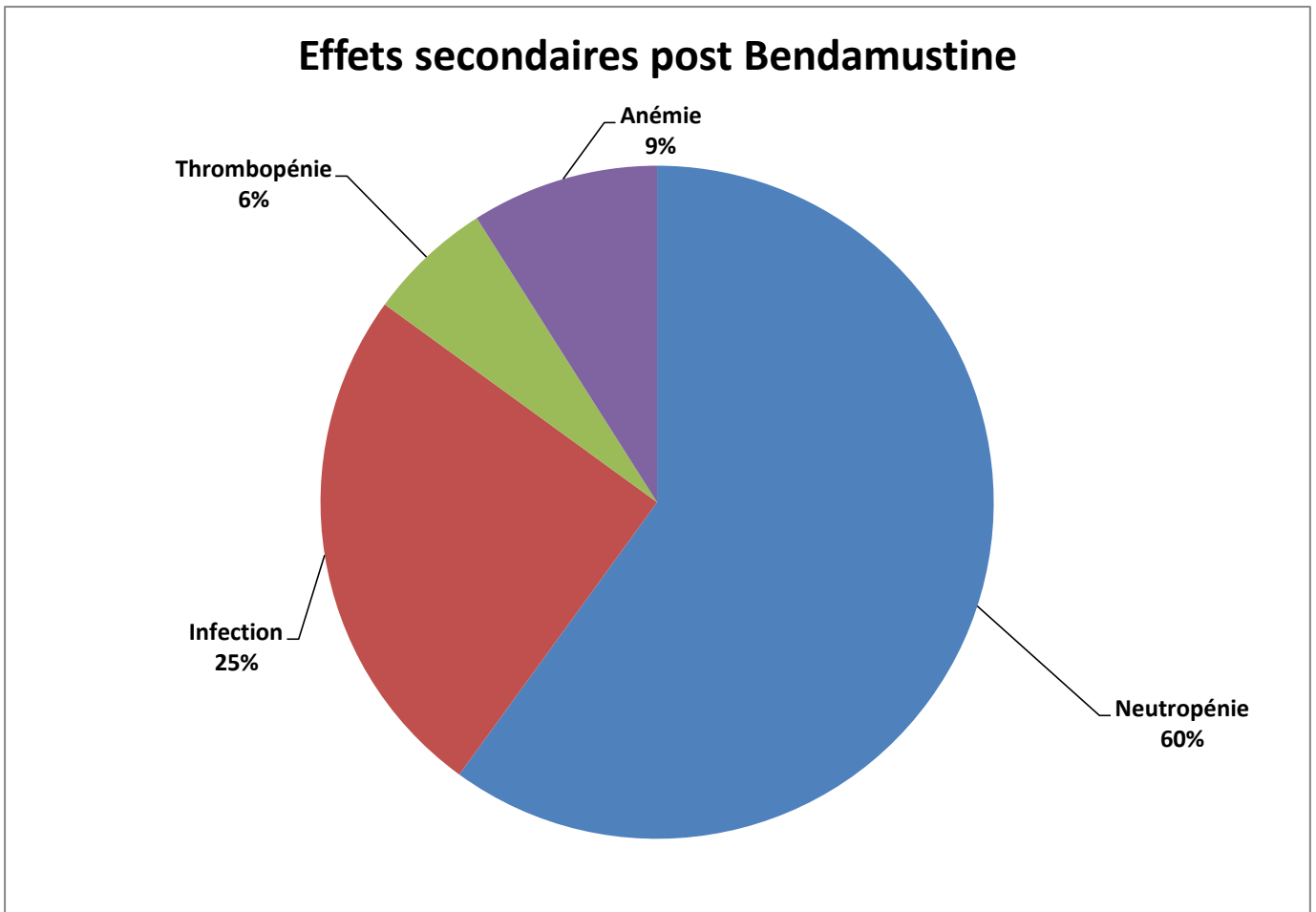


Figure 16: Effets secondaire post Bendamustine

6.5 : Toxicité hématologique de la bendamustine

Chez les malades présentant une toxicité hématologique, 90% d'entre eux présentent une neutropénie, 7% présentent une anémie et 3% une thrombopénie.

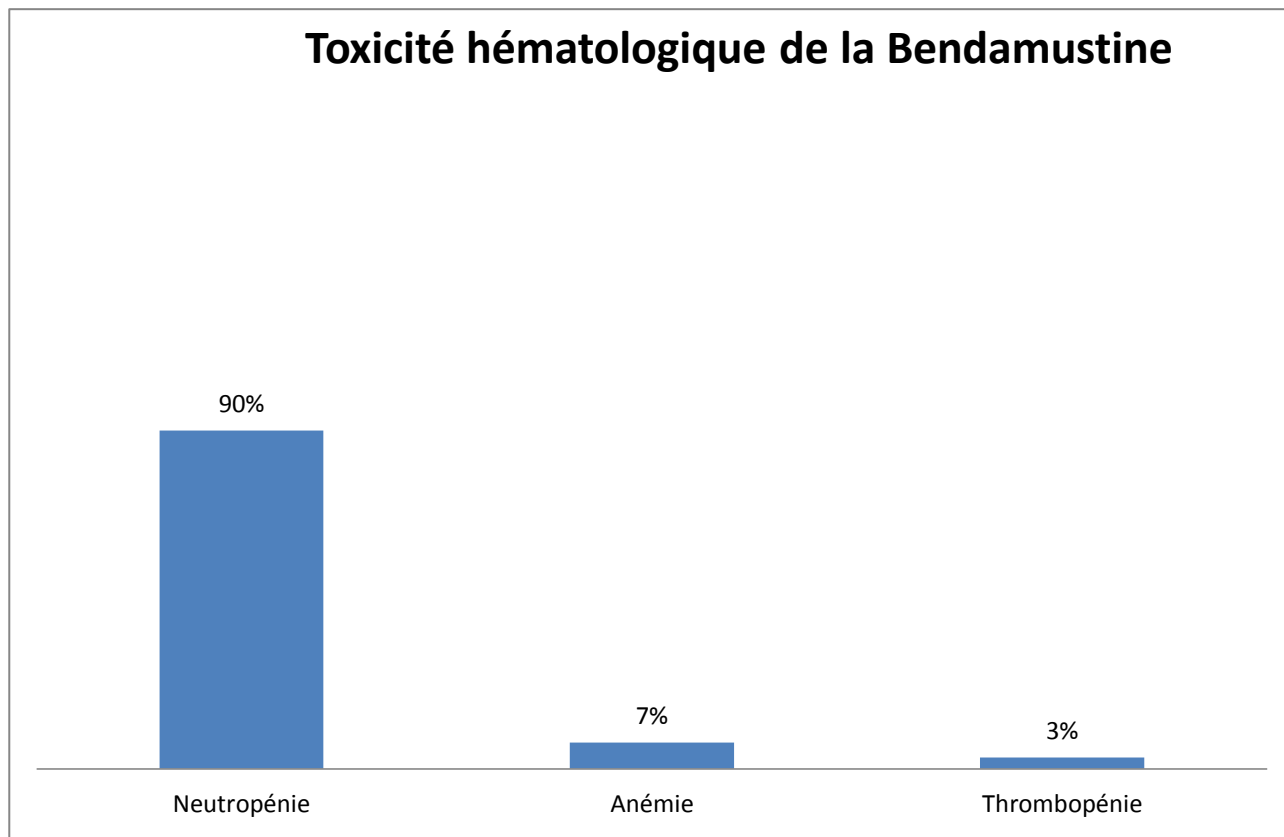


Figure 17: Effets secondaire Hématologique post Bendamustine

6.6 : Complications infectieuses :

Les infections pulmonaires dominent les complications infectieuses avec plus de 2/3 des cas, les infections fongiques restent plus rares, ainsi que les infections urinaires représentent respectivement 23% et 9% des complications infectieuses

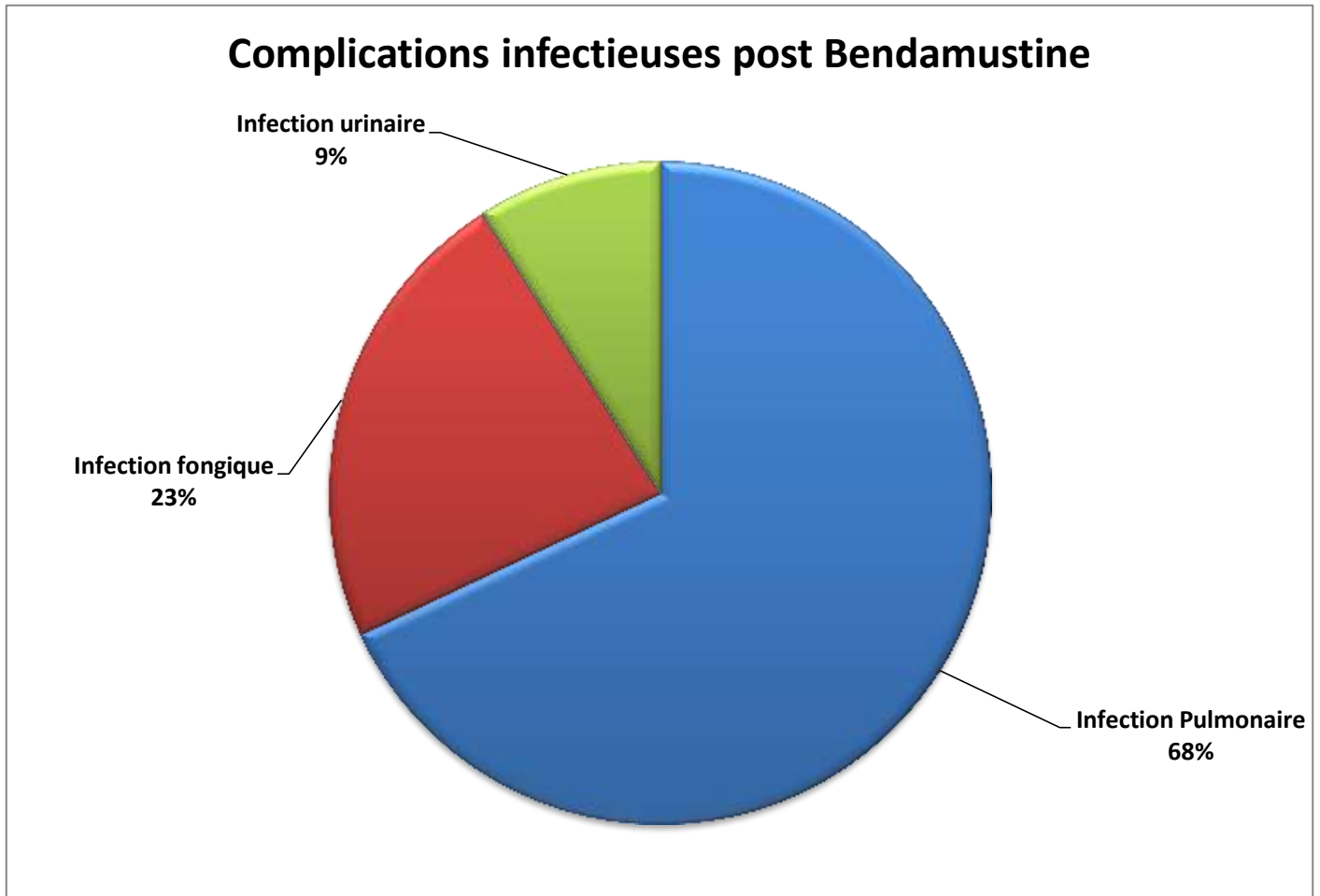


Figure 18: Les différents types d'infection post Bendamustine

6.7 : Evolution du taux des neutrophiles :

La neutropénie s'aggrave de façon proportionnelle avec le nombre de cures de bendamustine reçues notamment après la 3^{ème} cure

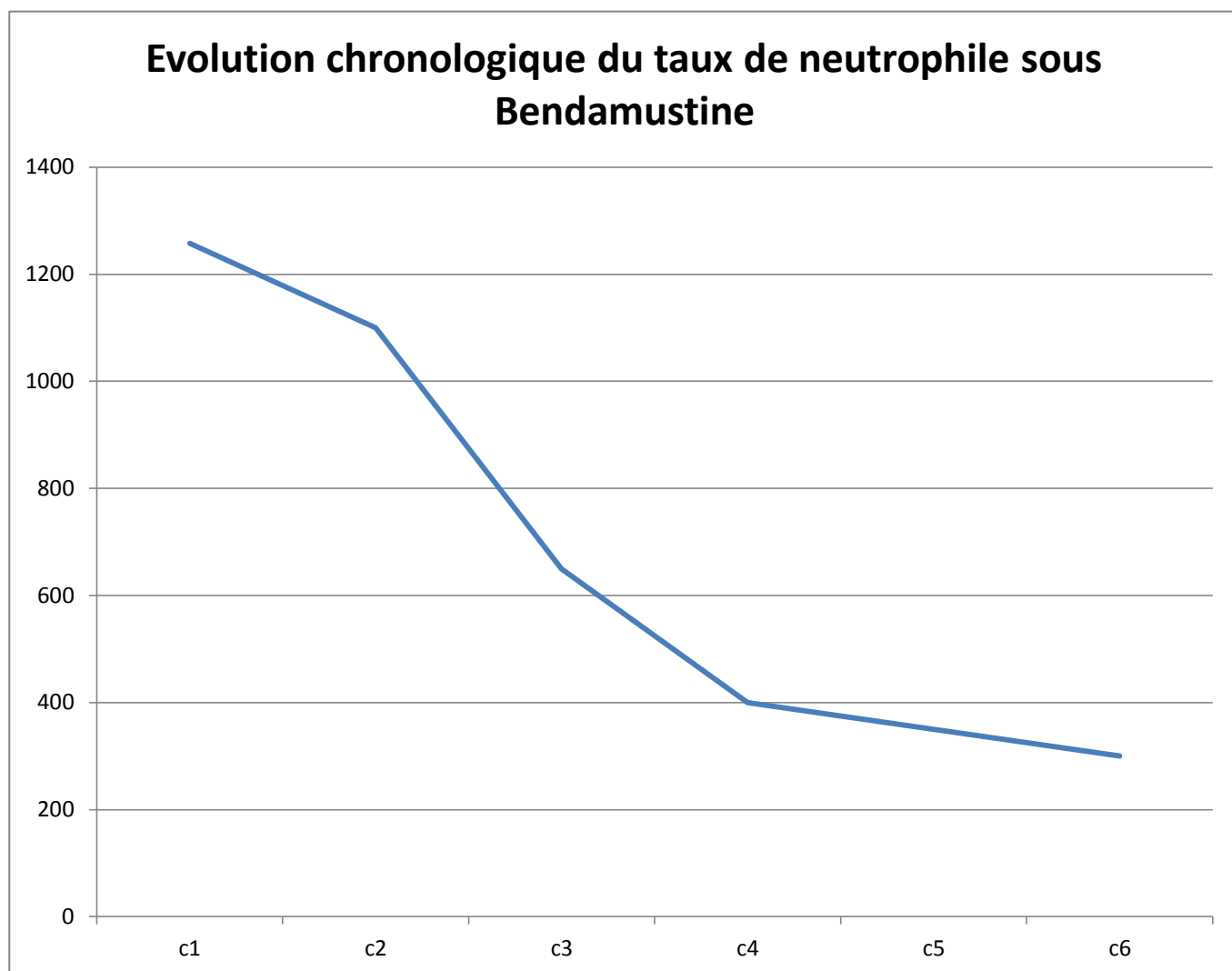
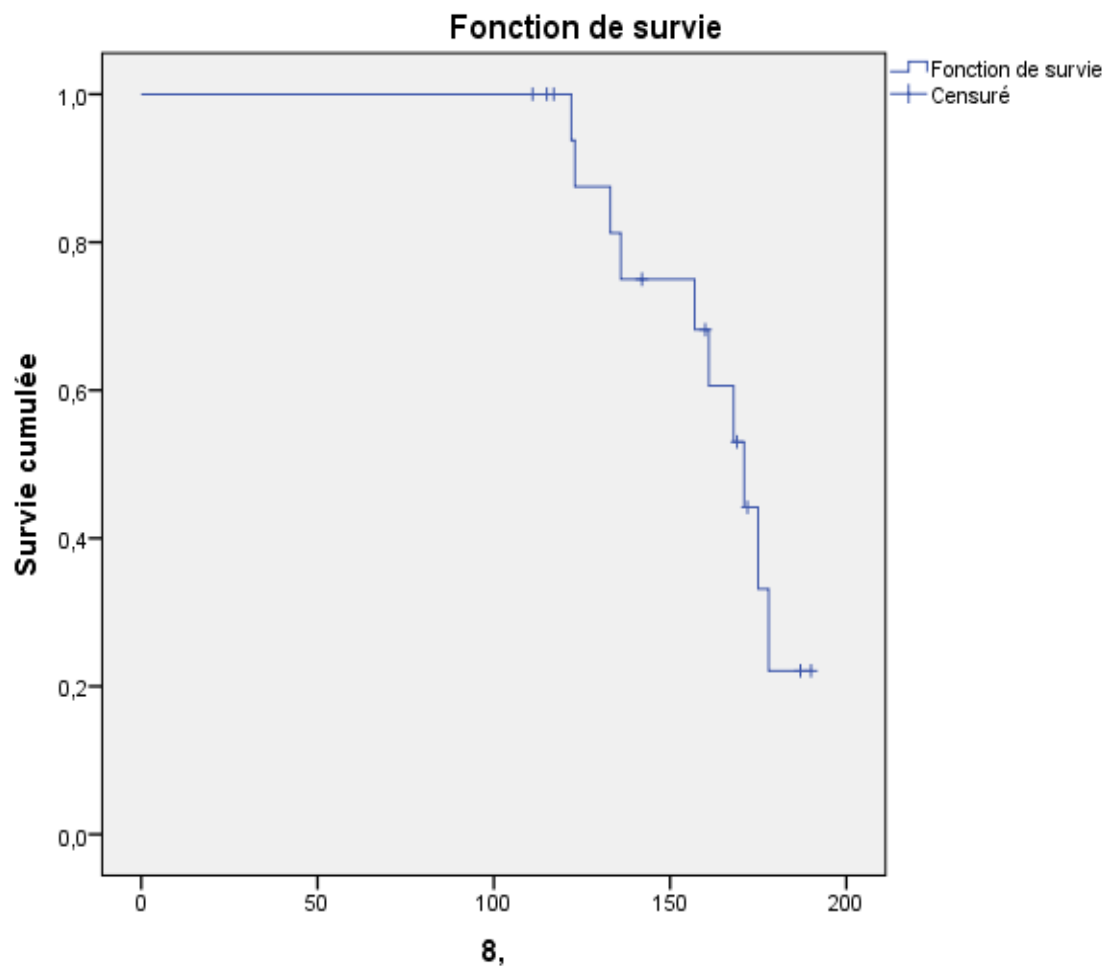


Figure 19: Evolution du taux des neutrophiles

7- Survie globale des patients traités par de la bendamustine

La survie globale des patients traités par de la bendamustine est estimée par la méthode de **Kaplan-Meier** :

- **À 87% 2ans**
- **À 60% à 5ans.**



8- Le statut actuel des patients post Bendamustine :

Près de la moitié des patients sont décédés durant le traitement par de la Bendamustine ou dans les 18 mois qui ont suivis la mise en route d'une chimiothérapie comportant de la bendamustine (Figure 20) dont 70% des cas sont liés à des chocs septiques à point de départ principalement pulmonaire. (Figure 21) un patient est décédé suite à une cause extra-hématologique (décompensation de son insuffisance cardiaque).

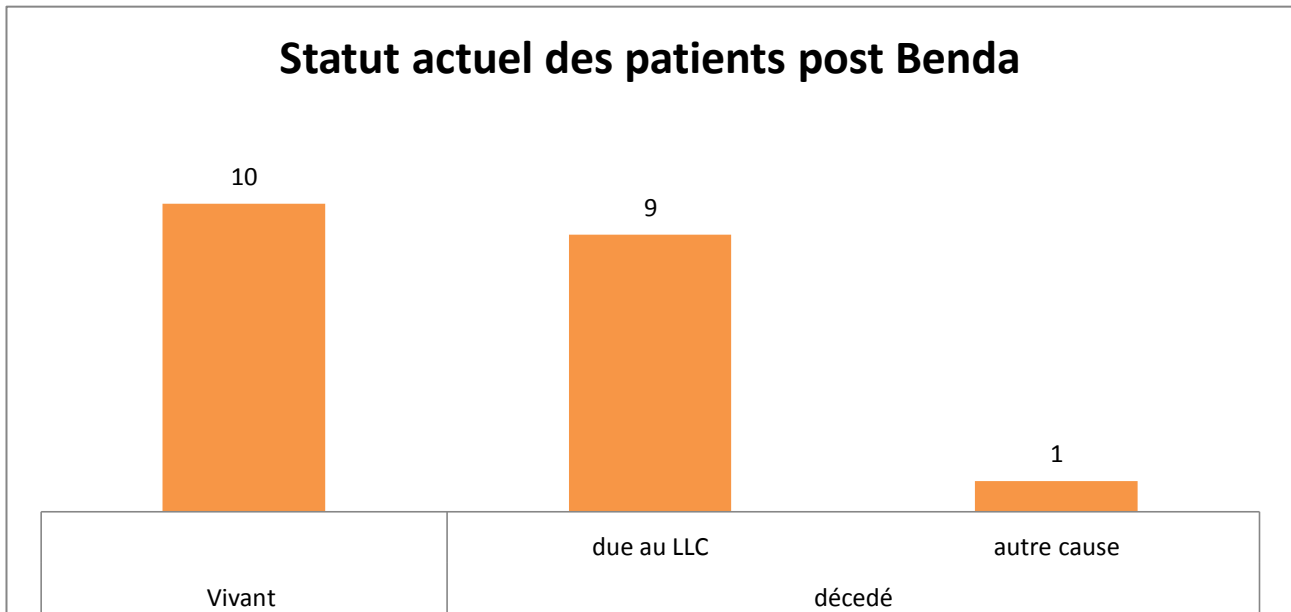


Figure 20: Statut actuel des patients sous Benda

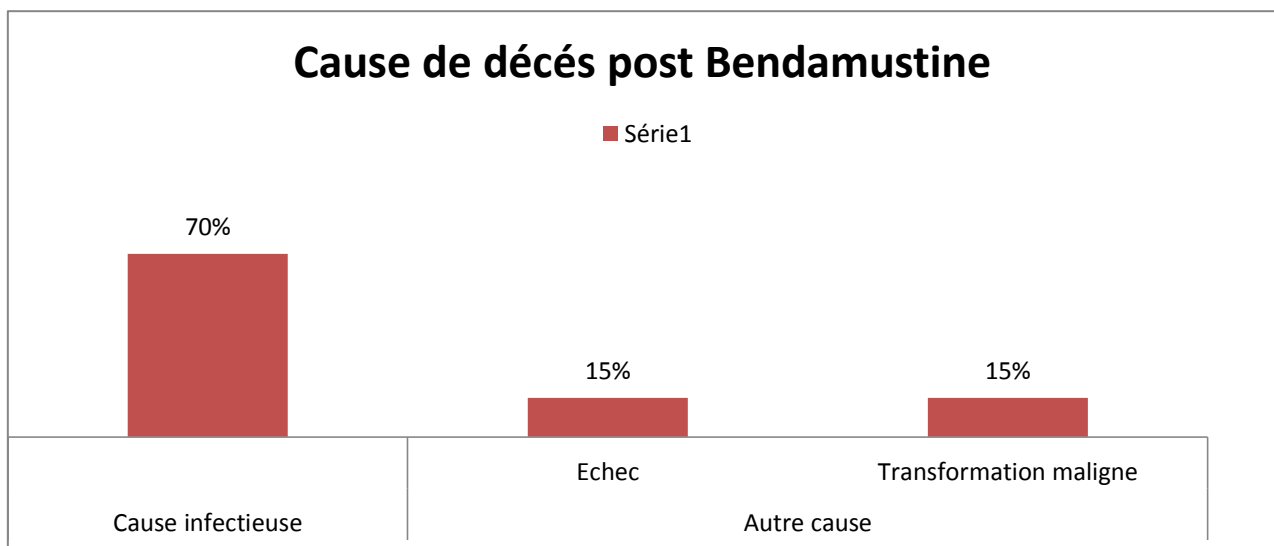


Figure21 : les causes de décès des patients sous Bendamustine

III.DISCUSSION

Cette étude a mis en évidence un profil épidémiologique clinico-biologique rejoignant les données de la littérature. L'incidence de la LLC augmente avec l'âge avec un pic après 70 ans, ce qui est habituellement observé dans les 3 études nationales antérieures la première effectuée de (1995 à 2003) a répertorié 1364 cas de LLC , la seconde de (2007 à 2009) portant sur 644 cas de syndromes lymphoprolifératifs chroniques rapporte 476 LLC et la 3eme réalisée de (2007 – 2011) rapporté par Pr AIT ALI coordinateur national du groupe algérien de la LLC publiée dans la revue algérienne d'hématologie Nr 8 septembre 2014 [24]

La maladie est plus fréquente chez l'homme que chez la femme ce qui correspond aux données épidémiologiques rapportés par l'ensemble des études nationales et européennes

nos résultats révèle une stratification selon les stades pronostiques de binet avec un recrutement dans près de la moitié des cas de stades avancés(B/C) réconfortent les données rapportées lors de l'enquête nationale de la LLC de 2011 [25] inversement aux données européenne ou l'enquête Française faite par Jacques Louis Binet [26], retrouve 55% de stade A, 30% de stade B et seulement 15% de stade C témoin d'un retard diagnostic chez nous en raison du manque de la réalisation d'un check up annuel chez des patients ne consultant qu'à un stade avancé de la maladie.

Conformément aux recommandations internationales de prise en charge thérapeutique des patients atteints de LLC tous nos patients infit inéligibles à la fludarabine ou en rechute à d'autres lignes thérapeutiques ont pu bénéficier de la bendamustine à la dose recommandée et au nombre de cycles requis.

Les effets secondaires observés restent quasiment superposables à l'étude présentée par Eichhorst B, et al. Lors de ASH 2013 [27]. Abstract 526. Dominés par la neutropénie et les infections.

Adverse event	FCR (%) N= 279	BR (%) N=278	p value
Neutropenia	84.2	59.0	<0.001
Anemia	13.6	10.4	0.20
Thrombocytopenia	21.5	14.4	0.03
Infection	39.1	26.8	<0.001
Sec Neoplasm*	6.1	3.6	0.244

*sAML/MDS: FCR=6, BR = 1

TRM	4.6	2.1	0.107
Infections	2.5	2.1	-
Sec Neoplasm	1.1	0	-
Other	1.0		

Eichhorst B, et al. Lors de ASH 2013. Abstract 526.[28]

La réponse sous bendamustine reste très satisfaisante avec plus de 90% de remissions complètes témoin de l'efficacité du produit contrastant avec une létalité importante de l'ordre de 50% liés principalement aux complications infectieuses observés malgré le respect de la prophylaxie secondaire à la lymphopénie avec baisse du taux des CD4.

IV.CONCLUSION

Bien qu'il ne soit pas encore possible de guérir la LLC, il est possible de prolonger la survie et d'améliorer la qualité de vie des patients. Les options de traitement reposent sur de nombreux facteurs, y compris la détermination du statut de fitness. il est impératif:

- D'évaluer le patient →raisonner en comorbidités et non pas en âge.
- De préciser notre objectif thérapeutique :
 - ❖ Patient **fit** : Rémission complète avec maladie résiduelle négative
 - ❖ Patient **unit** avec comorbidités : qualité de vie
- Lorsque la mise en route d'un traitement par chimiothérapie s'impose il est impératif de choisir le schéma de 1ère ligne le plus adapté et de rester vigilant avec surveillance étroite de l'état des patients.
- Même si notre série au CHU ET CLCC Tlemcen est trop limitée pour que nous puissions extrapoler et comparer nos résultats à ceux des grandes séries .Néanmoins conformément à la littérature le profil épidémiologique clinico-biologique reste classique la stratégie thérapeutique adopter privilégie l'utilisation de la bendamustine chez les sujets non fit permettant d'obtention des réponses satisfaisantes dans la plupart des cas avec des rémissions prolongées au prix d'une immunodépression et aggravation transitoire de la neutropénie qui doit faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement et même dans les 6 à 12 mois suivant la fin du traitement jusqu'à normalisation du taux des CD4 .

Bibliographie

- [1]. Revue SAHTS septembre2013/ 2014 P 8-9
- [2]. Sellick GS, Catovsky D, Houlston RS, Familial chronic lymphocytic leukemia, *Semin Oncol*, 2006;33:195-201
- [3]. Dighiero G. CLL : biology and prognosis. ASH educational program, 2005
- [4]. Hématologie, Onco-hématologie, 4e Édition 2017 page 328
- [5]. Hallek M, Shanafelt TD, Eichhorst B, Chronic lymphocytic leukaemia , *Lancet*, 2018;391:1524–1537
- [6]. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, 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 Jun 15;111(12):5446-56.
- [7]. Recommandations de la SFH pour le diagnostic, le traitement et le suivi des leucémies lymphoïdes chroniques, septembre 2009 page 43.
- [8]. Matutes E, Owusu-Ankomah K, Morilla R, Garcia Marco J, Catovsky D et al., « *The immunological profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL* », *Leukemia*, vol. 8, n° 10, 1994, p. 1640-5
- [9]. Benosman Chahrazed., 2010. Contrôle de la Dynamique de la Leucémie Myéloïde Chronique par Imatinib, thèse de doctorat- Université Bordeaux.
- [10]. Recommandations de la SFH pour le diagnostic, le traitement et le suivi des leucémies lymphoïdes chroniques, septembre 2009 page 44
- [11]. Boyne J., 2015. Les cancers du sang ou hématologiques.
- [12]. collection de EMC d'hématologie , leucémie lymphoïde chronique
- [13]. EMC d hématologie , leucemie aigue chronique
- [14]. Dighiero G, Maloum K, Desablens B et al. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 1998;338:1506-14.
- [15]. SILLC (Association de Soutien et d'Information à la LLC et à la Maladie de Waldenström)

- [16]. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocyticleukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood 2008;111:5446-56
- [17]. CLL Trialists' Collaborative Group. Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis of the randomized trials. J Nat Cancer Inst 1999;91:861-8.
- [18]. Grever MR, Lucas DM, Johnson AJ, Byrd JC. Novel agents and strategies for treatment of p53-defective chronic lymphocytic leukemia. Best Practice and Research Clinical Haematology 2007;20:545-56.
- [19]. Auer RL, Gribben J, Cotter FE. Emerging therapy for chronic lymphocytic leukemia. Br J Med 2007;139:635-44.
- [20]. Dreger P, Corradini P, Kimby E et al. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. Leukemia 2007;21:12-7.
- [21]. {Cephalon press release – Cephalon Receives FDA Approval for TREANDA, a Novel Chemotherapy for ChronicLymphocytic Leukemia"},
- [22]. "Cephalon press release -Cephalon Receives FDA Approval for TREANDA to Treat Patients with RelapsedIndolent Non-Hodgkin's Lymphoma"
- [23]. Monographie de TREANDA, Lundbeck Canada Inc , quebec, 2017
- [24]. La revue algérienne d'hématologie Nr 8 septembre 2014
- [25]. Mémoire d'étude 30/06/2016 : Caractérisation épidémio- génétique de la population de Tlemcen par le cancer de leucémie chronique.
- [26].Mémoir d'étude :Apoptose et stabilité de l'ADN dans la Leucémie Lymphoïde Chronique-B : Implication du système de réparation des cassures double brin de l'ADN par recombinaison non homologue. Mr Ludovic DERIANO
- [27]. J. Brown et al. Résumé ASH 3331 : Updated Efficacy Including Genetic and Clinical Subgroup Analysis and Overall Safety in the Phase 3 RESONATE™ Trial of Ibrutinib Versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma (Mise à jour sur l'efficacité comprenant l'analyse de sous-groupes génétiques et cliniques et l'innocuité

globale dans le cadre de l'étude RESONATE™ de phase 3 portant sur ibrutinib par rapport à ofatumumab chez des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique/petit lymphome lymphocytaire précédemment traité).

[28] Eichhorst B, et al. ASH 2013. Abstract 526.