

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministre de L'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université de Constantine 3

Faculté de Médecine

4/1/2017

THÈSE POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME DE DOCTEUR
EN SCIENCES MEDICALES

Leucémie lymphoïde chronique :
Etude multicentrique et identification des facteurs
Pronostiques spécifiques

Soutenue par :

BENDJABALLAH BASSIMA
Maitre- Assistante en hématologie

Directrice de thèse:

Pr. Saidi Mahdia

- Jury-

<i>Pr. Ait Ali Hocine : Président du jury</i>	<i>Faculté de Médecine de Tizi Ouzou</i>
<i>Pr. Saidi Mahdia : Directrice de thèse</i>	<i>Faculté de Médecine de BATNA</i>
<i>Pr. Grifi Fatiha : Assesseur</i>	<i>Faculté de Médecine d'ANNABA</i>
<i>Pr. Brahimi Mohamed : Assesseur</i>	<i>Faculté de Médecine d'Oran</i>
<i>Pr. Boussouf Nadir : Assesseur</i>	<i>Faculté de Médecine de Constantine</i>

Année universitaire : 2016-2017

SOMMAIRE

PREMIERE PARTIE : données bibliographique

TABLE DES MATIERES.....	1
LISTE DES ABREVIATIONS.....	8
PROBLEMATIQUE.....	10
1. INTRODUCTION	11
1.1. Historique.....	12
1.2. Définition	12
1.3. Épidémiologie.....	13
1.4. Facteurs de risque	14
1.5. Classification.....	15
2. PHYSIOPATHOLOGIE	17
2.1. Introduction	17
2.2. Origine de la cellule leucémique.....	17
2.3. Défaut de l'apoptose.....	19
2.3.1 Sur expression des proteines santi-apoptotiques Bcl-2.....	19
2. 3.2. Rôle des microARNs.....	19
2.4. Rôle de la Prolifération cellulaire.....	20
2.4.1 Rôle de la stimulation antigénique du récepteur des cellules B.....	20
2. 4.2 Rôle du microenvironnement.....	22
2.5. physiopathologie de la dysimmunité liée à la LLC.....	24
2.6. Conclusion.....	25
3. DIAGNOSTIC	26
3.1. Les circonstances de découverte.....	26
3.2 .Tableaux cliniques.....	26
3.3. Signes biologiques.....	27
3.3.1 Hémogramme.....	27
3.3.2 Aspect cytologique du sang.....	27
3.3.3 Étude phénotypique	28
3.3.4 Autres examens	29

3.4 .Diagnostic différentiel.....	30
3.4.1. Lymphocytoses polyclonales B	30
3.4.2. Lymphocytose monoclonale B.....	30
3.4.3 Autre syndrome lymphoproliferatifs B.....	30
3.4 .3.1 Les LLC "atypiques" :.....	30
3. 4.3.2 La phase leucémique des lymphomes B à petite cellule	31
3. 4.3.3 La leucémie à tricholeucocyte.....	31
3. 4.3.4 Lymphome lymphocytaire	31
3.5 .Evolution – complications.....	32
3.5.1 Complications hématologiques	33
3. 5.2 Complications infectieuses	34
3. 5.3 Les transformations agressives	34
3. 5.4 Les néoplasies secondaires	34
3. 5.5 Autre complication.....	35
4 .LES FACTEURS PRONOSTIQUES.....	36
4.1. Introduction.....	36
4.2. Facteurs pronostiques classiques.....	36
4.2.1 Classifications anatomo-clinique de Binet et Rai.....	36
4.2.1.1 La classification de Rai.....	36
4.2.1.2 La classification de Binet	37
4.2.2 Age et sexe.....	38
4.2.3 Classification <i>du NCI</i> des formes agressives.....	40
4.2.4 Facteurs pronostiques biologiques	40
4.2.4.1 Le temps de doublement des lymphocytes (TDL).....	40
4. 2.4.2 Morphologie des lymphocytes.....	41
4. 2.4.3 Sous-groupe des stades A.....	41
4.2.4.4 Infiltration massive de la moelle	42
4.2.4.5 Le taux des LDH.....	42
4.2.5 Réponse au traitement.....	42
4.2.5.1 Maladie résiduelle	42
4.3. Nouveaux outils pronostiques.....	42

4. 3.1 Marqueurs sériques.....	42
4.3.1.1 Le Taux de la β 2-microglobuline.....	42
4.3.1.2 Le Taux du CD23 soluble.....	43
4. 3.1.3 Thymidine kinase.....	43
4.3.2 Anomalies cytogénétiques.....	44
4. 3.2 .1Cytogénétique conventionnelle.....	44
4. 3.2.2 fluorescence In situ en Hybridation (FISH).....	44
a) La délétion du chromosome 17.....	45
b) La délétion du chromosome 11q.....	45
c)La trisomie 12.....	45
d) Délétion 13q.....	46
4. 3.3 Statut mutationnel des IGHV.....	47
4.3.4 L'expression du CD38 :.....	47
4.3.5 Corrélation entre CD38 et IGVH	48
4.3.6 ZAP-70	49
4. 3.7 Corrélation entre l'état mutationnel du gène <i>VH</i> , les anomalies	49
Cytogénétiques et l'expression de CD38.	
4.4. Autres facteurs pronostiques.....	53
4. 4.1 Le ratio kappa/lambda des chaines libres dans le sérum	53
4.4.2 Impact des marqueurs immunophenotypiques(CD5, FMC7,CD23).....	53
4. 4.3 Micro ARNS.....	53
4. 4.4 Marqueur de l'angiogénèse.....	53
4.4.4.1 VEGF (vascular endothelial growth factor).....	53
4. 4.5 L'expression de la sous-unité catalytique de la télomérase	54
4. 4.6 L'expression du gène antiapoptotique MCL-1.....	54
4.5. Conclusion	54
5. TRAITEMENT.....	55
5.1. Moyens thérapeutiques.....	55
5.1.1Corticoïdes	55
5.1.2 Alkylants.....	55
5.1.3 Les analogues de purines	56
5. 1.3.1 Fludarabine.....	56

5.1.4 Les anticorps monoclonaux.....	57
5.1.4.1 Anticorps anti-CD20.....	57
5. 1.4.2 Anticorps anti-CD52.....	57
5.2. Association de chimiothérapie.....	58
5. 2.1 Anciennes associations de chimiothérapie.....	58
5. 2.2 Nouvelles associations de chimiothérapie.....	58
5.3. Intensification thérapeutique et allogreffe de moelle.....	59
5. 3.1 Les autogreffes de cellules souches hématopoïétiques.....	59
5. 3.2 Les greffes allo géniques.....	59
5.4 .Nouveaux outils thérapeutiques.....	60
5.4.1 Nouveaux Ac monoclonaux.....	60
5.4.1.1L'ofatumumab.....	60
5. 4.1.2 Le GA101	60
5.4.2 Les molécules pro-apoptotiques	61
5.4.3 Les molécules antiangiogéniques	61
5.4.4 Thérapie par des Lymphocytes T génétiquement modifiés	61
5.4.5 Le Flavopiridol	62
5. 4.6 Inhibiteurs de la voie de signalisation du récepteur BCR.....	62
5.4.6.1Ibrutinib et Idelalisib	62
5.5. Indications thérapeutiques.....	63
5. 5.1 Indications thérapeutiques pour le stade A.....	64
5.5.2 Indications thérapeutiques pour les stades B et C.....	65
5.5.3 La recherche de comorbidités.....	65
5.5.4 Recherche de l'insuffisance rénale.....	66
5.6. Traitement de la rechute.....	67
5.7. Traitement des complications.....	67
5.7.1Traitement de l'anémie hémolytique auto-immune	67
5.7.2 Traitement du syndrome de Richter.....	67
7.3 5. Traitement des infections	67
5.8. Définition des termes «réponse», «récidive» et «maladie réfractaire».....	68
5.9. Conclusion.....	68

2EME PARTIE : ETUDE PERSONNELLE

1. Objectifs :	70
1. 1. Objectif principal.....	70
1. 2. Objectifs secondaires.....	70
2. MATERIELS ET METHODES	70
2.1. Type d'étude.....	70
2.2 Population d'étude.....	70
2. 3. Critères d'inclusion.....	70
2. 4. Critères de non inclusion.....	71
2.5. Recueil des données.....	71
2. 6. Facteurs étudiés.....	71
2. 6.1 Marqueurs biologiques à visée diagnostiques.....	71
2.6.2 Marqueurs biologiques permettant le diagnostic de certitude.....	72
2. 6.3 Evaluation pronostique au diagnostic.....	72
2. 6.3.1 Etablissement du stade de la pathologie selon Binet	72
2.6.3.2 Recueil des données à visée pronostique.....	72
2.6.4 Traitement	73
2.6.4.1 Bilan pré thérapeutique.....	74
2.6.4.2 Schémas thérapeutique adaptés.....	74
2. 6.5 Evaluation de la Réponse au traitement.....	75
2.6.5.1 Critères d'évaluation.....	75
2.6.6 Evaluation de la toxicité.....	76
2. 6.7 Evaluation de la survie globale et la survie sans progression.....	76
2.6.8 Organisation et objectifs du suivi.....	76
2.7. Analyse statistique.....	77
3. RESULTATS	78
3.1. Caractéristiques des patients.....	78
3.2. Répartition selon les Caractéristiques des patients	78
3.2.1 Age et sexe.....	78
3.2.2 Répartition du nombre de cas par service.....	78
3. 2.3 Répartition du nombre de cas par année.....	78
3.2.4 Répartition des patients selon les différentes tranches d'âge.....	78

3. 2.5 Circonstances de découverte.....	80
3.2.6 Caractéristiques biologiques au diagnostic de la LLC.....	81
3.2.7 Répartition des patients selon ECOG.....	81
3.3. Evaluation de l'impact pronostique.....	83
3. 3.1 Identification de facteurs Pronostiques.....	83
3. 3.1.1 Répartition des patients selon le sexe dans les 3tranches d'âge.....	83
3.3.1.2 Répartition des patients selon les stades.....	83
3. 3.1.3 Facteurs pronostiques biologiques de la LLC.....	84
3. 3.2 Critères d'évaluation pronostique.....	86
3. 3.2.1 Evaluation de la Réponse globale au traitement.....	86
3. 3.2.2 Evaluation de la survie globale et la survie sans progression.....	86
3.3.2.3 analyse de la RG, la SG, la SSP selon les différents facteurs Pronostiques	87
3.4. Evaluation du protocole FC et FCR en première ligne dans le traitement	92
3.4.1 Evaluation de la Réponse au traitement dans le Bras FCR VS FC.....	92
3. 4.1.1 Age.....	94
3. 4.1.2 Sexe.....	94
3. 4.1.3 Stade.....	94
3.4.1.4 CD38.....	94
3.4.1.5 B2M.....	95
3. 4.2 Evaluation de La SSP et de SG dans les 2 bras	96
3.4.2. 1 Age.....	96
3.4.2.2 Sexe.....	96
3. 4.2.3 Stade.....	96
3. 4.2.4 CD38.....	96
3. 4.2.5 B2M.....	97
3. 4.3 Courbes de survie	99
3. 4.3. 1 Age.....	99
3. 4.3.2 Sexe.....	100
3.4.3.3 Stade.....	101
3. 4.3.4 CD38.....	102
3. 4.3.5 B2M.....	103

3.4.3.6 Selon le taux de lymphocyte.....	104
3. 4.3.7 Selon le traitement.....	105
3.5. Evaluation de la tolérance au traitement.....	106
3. 5.1 La tolérance au traitement dans le bras FC.....	106
3.5.2 La tolérance au traitement dans le bras RFC.....	106
3.5.3 Représentation graphique des Différents grades de toxicité	107
Hématologique entre les 2 bras	
4. DISCUSSION.....	110
4.1 Biais de l'étude	110
4.2. Comparaison des données clinicobiologiques avec la littérature.....	111
4.3 Analyse et comparaison de nos résultat avec la littérature en matière.....	113
De RG Et de survie	
4.4. Comparaison de nos résultats avec la littérature en matière de traitement...116	
4.5. Comparaison des taux de RG, SG, SSP selon les facteurs pronostiques aux Données de la littérature dans les 2 bras.....	119
4.6. Comparaison de nos résultats sur la toxicité avec la littérature.....	120
5. RECOMMANDATIONS.....	120
6. CONCLUSION.....	121
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	123
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	139
- Tableaux.....	139
- Figures.....	141
ANNEXE.....	143
ANNEXE 1 : Score de Matutes.....	144
ANNEXE 2 : Classification de Binet.....	145
ANNEXE 3 : ECOG.....	146
ANNEXE 4 : Indice de comorbidités Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric	147
ANNEXE 5 : Les schémas thérapeutiques.....	148
ANNEXE 6: Critères d'évaluation de de réponses l'IWCLL.....	149
ANNEXE 7 : Cotation de L'OMS sur la toxicité hématologique	150
ANNEXE 9 : Fiche technique.....	

Résumé

INTRODUCTION :

Il s'agit d'une étude descriptive prospective multicentrique, (2011-2013) menée au niveau des 3 services d'hématologie Dont l'objectif principal est d'évaluer l'impact pronostique de l'âge, du sexe, du stade clinique de Binet, du taux de lymphocyte, de la B2 microglobuline et du CD38 sur la réponse au traitement, la survie globale et la survie sans progression et l'objectif secondaire est d'évaluer le protocole RFC et FC en 1ere ligne dans le traitement dans le traitement de la LLC et d'évaluer sa toxicité

PATIENTS ET METHODES :

De janvier 2011 à décembre 2013 Cent patients ont été inclus dans l'étude. Le diagnostic est posé selon les critères élaborés par national Cancer institut. La réponse au traitement est évaluée on utilisant les critères proposés par l'international Workshop on CLL 2007. L'évaluation de la toxicité est appréciés selon la cotation de l'organisation mondiale de la santé des effets indésirables des traitements anticancéreux.

RÉSULTATS ET DISCUSSION:

Le délai moyen de suivi est de 28 mois [12-50 mois]. 66 hommes, 34 femmes avec un Sex ratio à 1,94. La médiane d'âge est de 65 ans. 41 patients avaient moins 65 ans, 45 entre 66ans – 75ans, 14 avaient plus de 75ans. Vingt patients présentaient une LLC au stade A, 45 une LLC au stade B et 35 au stade C. Dans les stades A Un temps de doublement des lymphocytes < 12 mois chez 3 patients, un taux Hb <12g/dl chez 5 patients. Le taux de lymphocytes > 30 G/L chez 44 patients. L'expression du CD38 était positive chez 31 patients le taux de B2 microglobuline était élevé chez 34 patients.

Les schémas thérapeutiques utilisés en première ligne étaient le Chlorambucil chez 4 patients, l'association FC chez 35 patients, FCR chez 30 et le miniChOP chez 11 patients. Le traitement de type FCR a permis l'obtention d'une réponse globale dans 89%, d'une réponse complète dans 43% contre 82%, 31% dans le bras FC et seulement 45% dans le bras CHOP.

La survie globale et la survie sans progression sont à 93%, 80% pour le bras FCR et 71%, 48% pour le bras FC. La réponse globale dans les 3 tranches d'âge est respectivement à 85%, 78%, 55%. La SG est à 82%, 75%, 50%. La survie sans progression à 3 ans est de 65%, 57%, 35%.

Pour les femmes La réponse globale est de 80,5% VS 76% pour le Hommes, avec une SG de 82% VS 70% et une survie sans progression de 70% vs 47%.

Pour les stades B la réponse globale est à 88% VS 66% dans les stades C. la survie globale est à 100 % dans les stades A, 82 % dans les stades B et 50 % dans les stades C. La SSP est respectivement de 85%, 62%, 42%.

Pour le groupe CD38 (-), la réponse globale est de 94% vs 70% dans le groupe CD38 (+) et la SG est à 88% vs 60%. LA survie sans progression est à 66% vs 48% avec une différence significative aussi bien pour la RG que pour la survie globale.

Dans le groupe B2M (-), la réponse globale est de 69% vs 58% dans le groupe B2M élevé. La survie globale est de 85% vs 64%. LA SSP est de 62% vs 47%.

Les toxicités majeures observées dans notre étude sont hématologique est sont plus importante dans le bras FCR que dans le bras FC. Une concordance avec nos résultats est retrouvée dans plusieurs séries de la littérature.

Conclusion :

En analyse uni variée sont retrouvés comme facteurs ayant un impact sur la survie sans progression et sur la survie globale le statut de la maladie au diagnostic, le taux de lymphocyte, l'expression du CD38.

Mots clés : Leucémie, Pronostic, traitement, survie, Réponse globale