

Leucémie lymphoïde chronique

DES Hématologie

Phase socle

13/04/2021

Damien Roos-Weil

Hématologie clinique, Pitié-Salpêtrière

damien.roosweil@aphp.fr

Leucémie lymphoïde chronique (LLC)

Syndrome lymphoprolifératif B chronique

Lymphocytes B matures clonaux

Sang (≥ 5 G/L)

Moelle osseuse

Ganglion

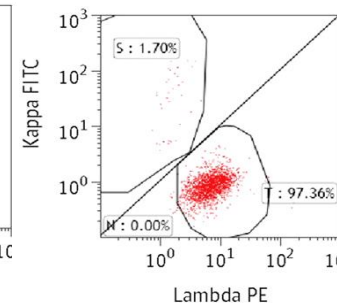
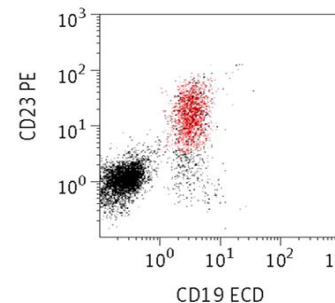
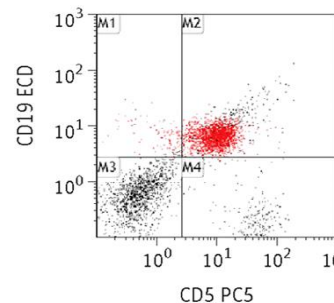
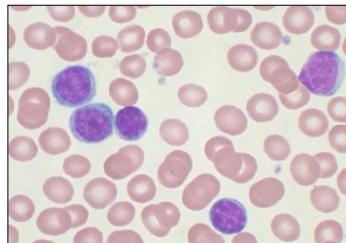
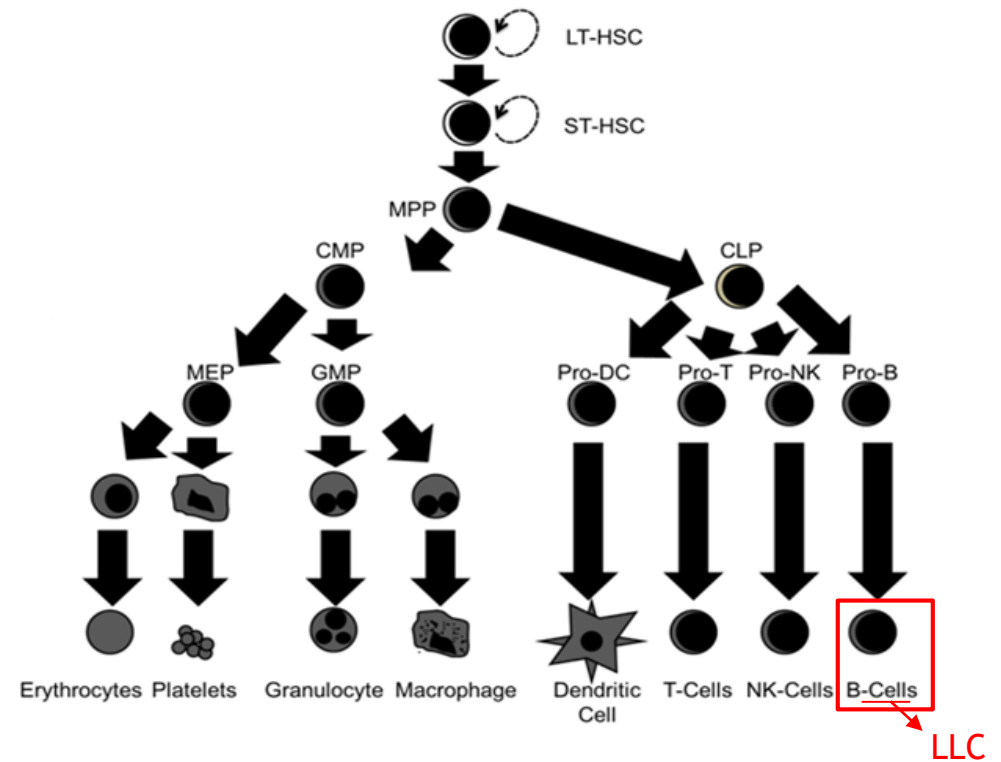
Homogénéité

Morphologie

Immunophénotype (score de Matutes)

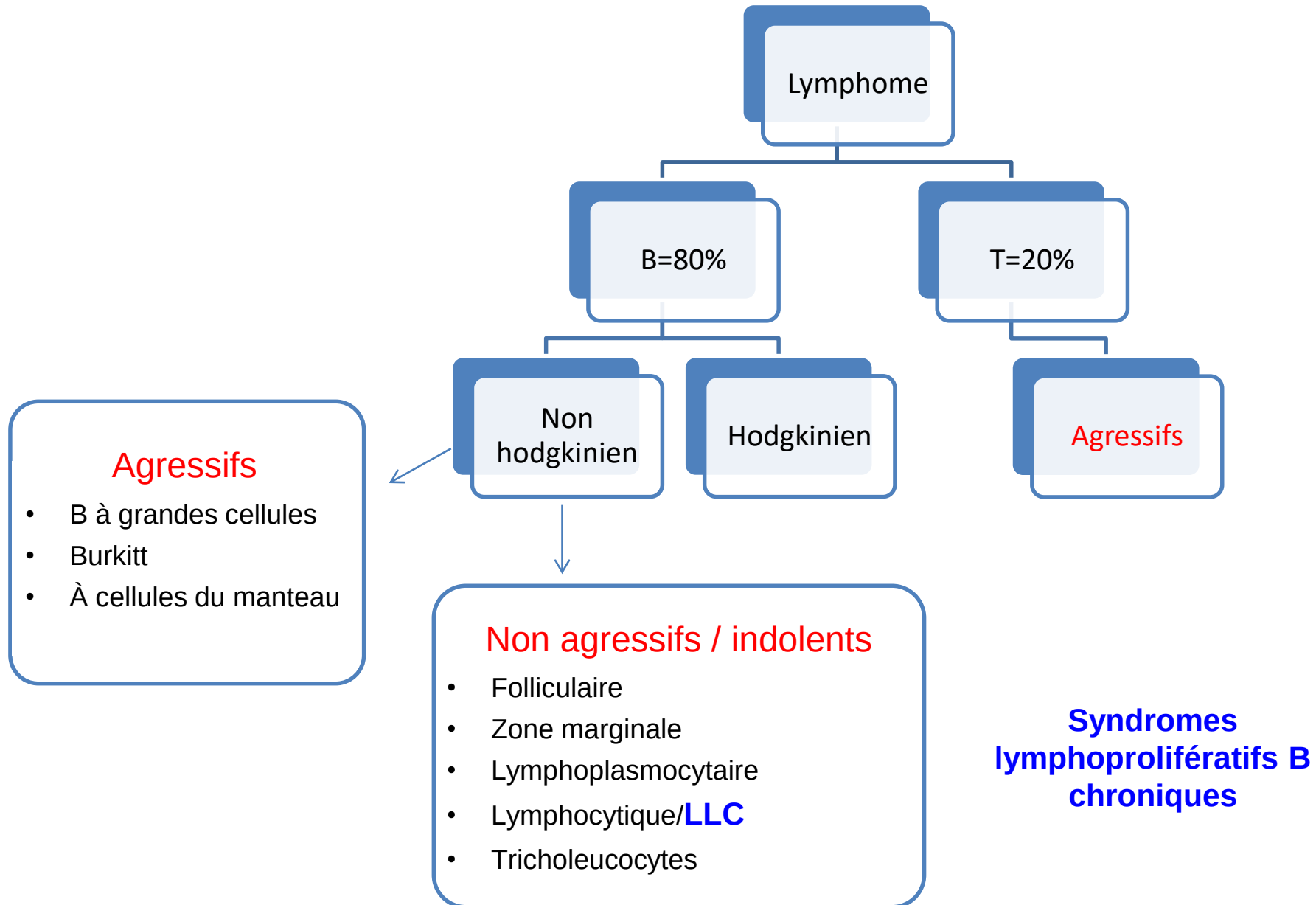
CD19+, CD5+, CD23+, Ig faible intensité (monotypie)

Hétérogénéité clinique (Binet, Rai...)

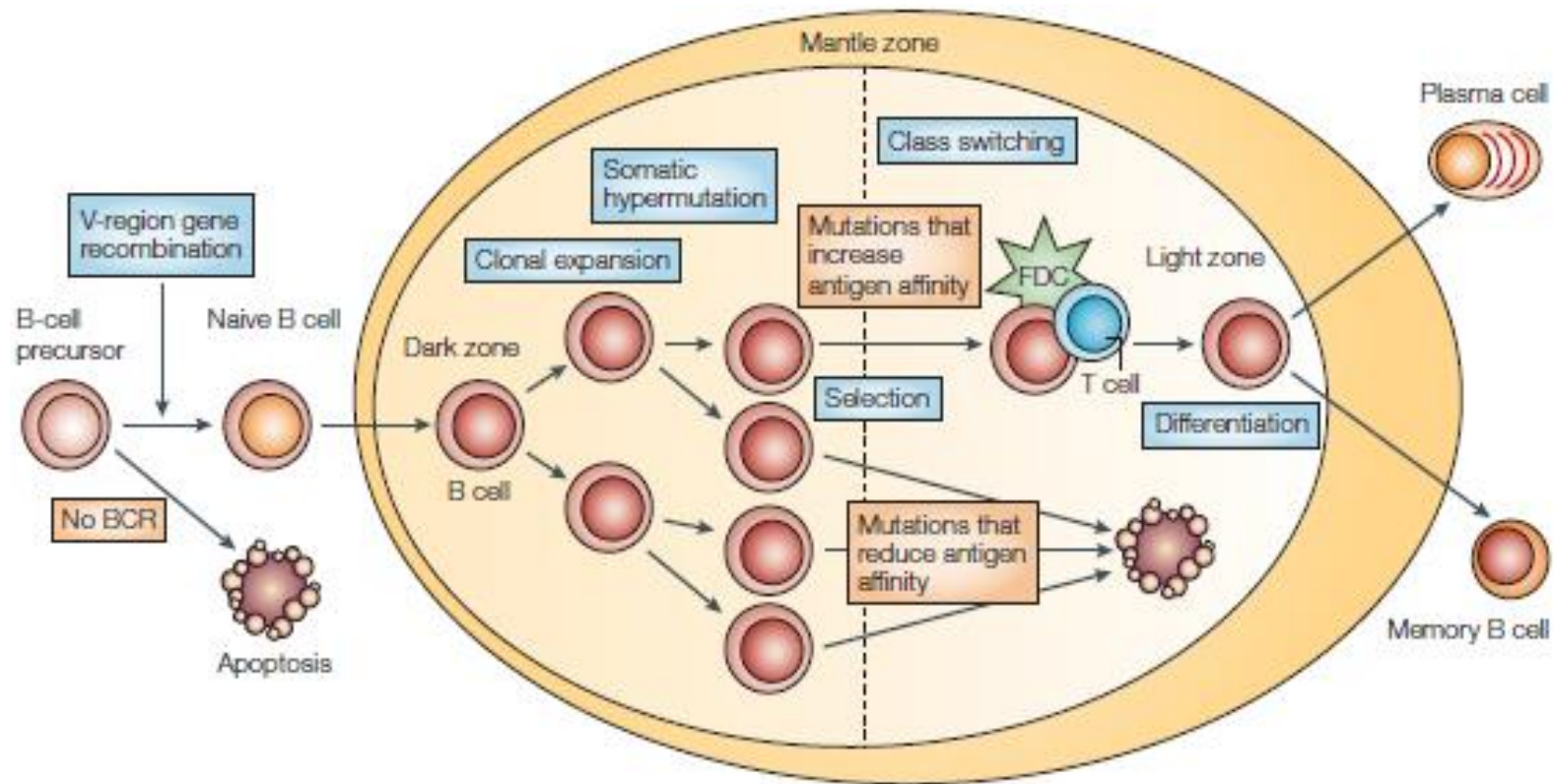


scores 4 et 5 = LLC
scores 0, 1 et 2 $\neq$ LLC
score 3 : « LLC atypiques »

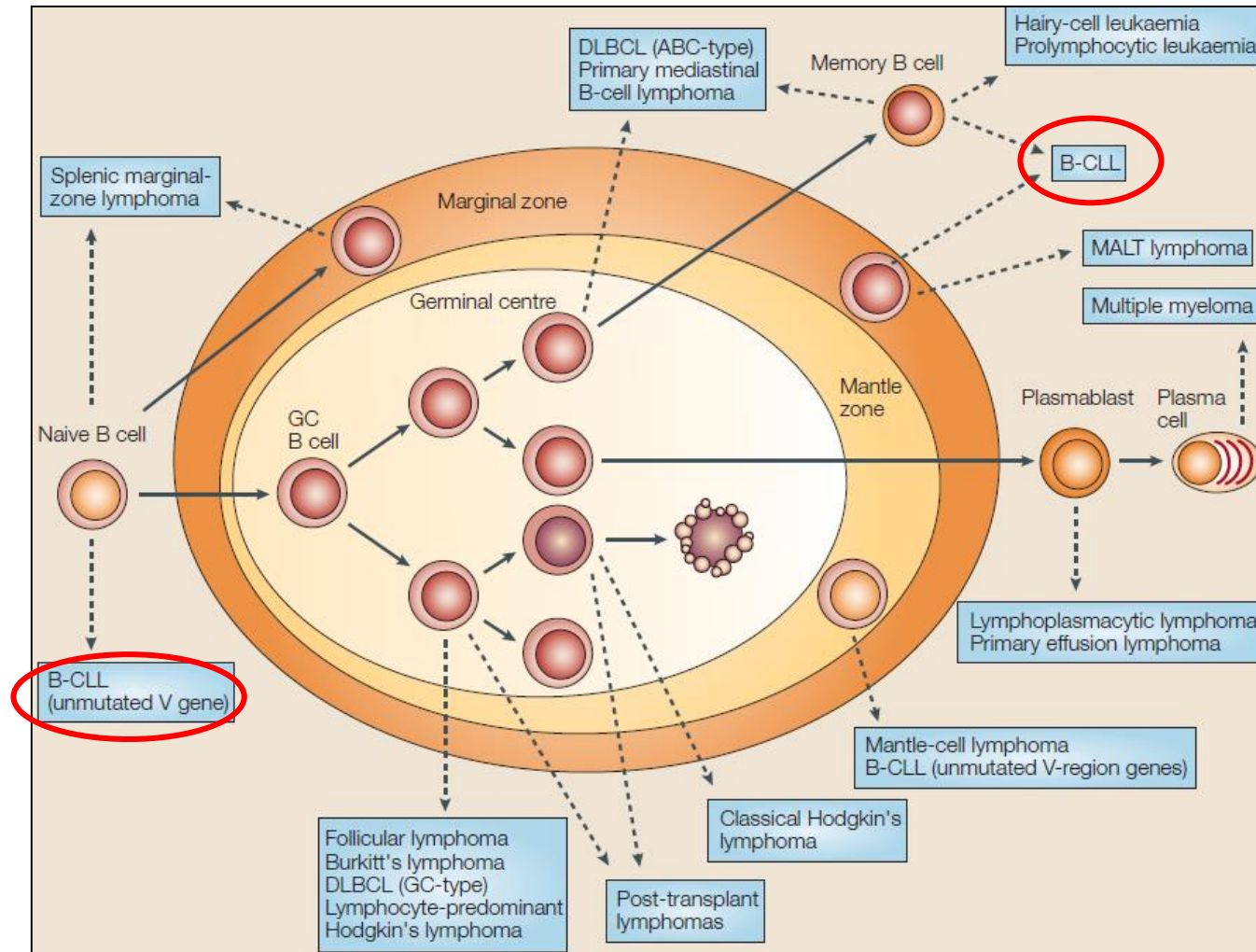
LLC - Classification



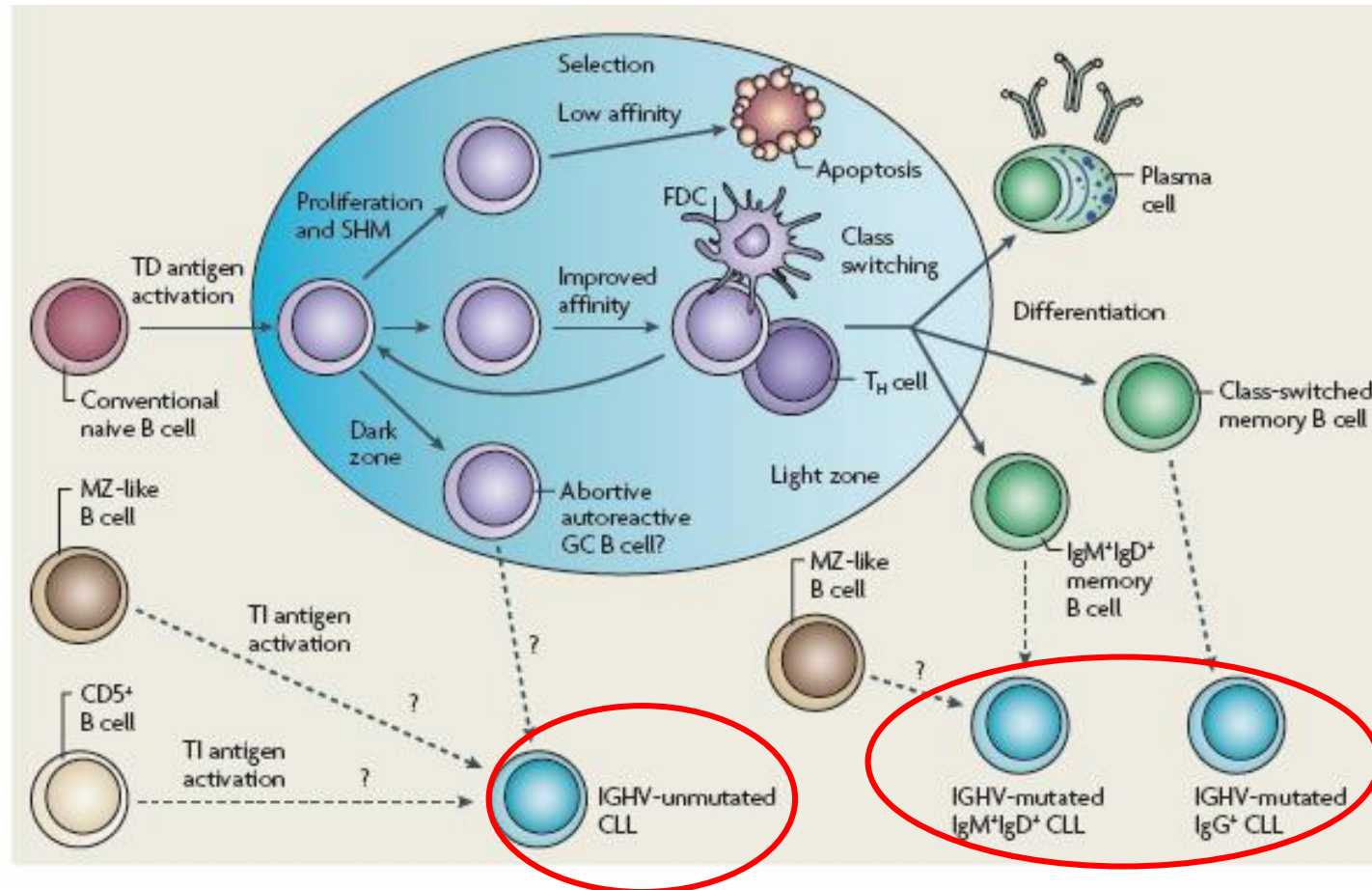
Lymphopoïèse B normale



LLC - *Physiopathologie*

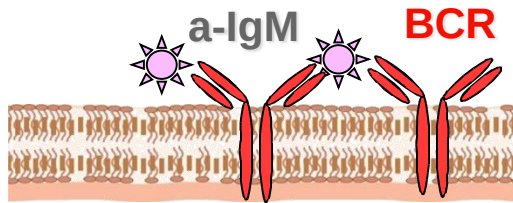


LLC - *Physiopathologie*



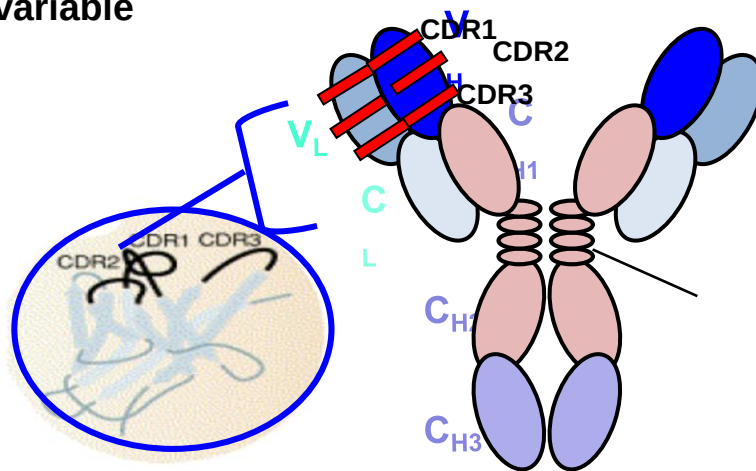
Mutés: LyB post GC non switchés (mémoire)
Non mutés: plus incertain

LLC – Physiopathologie BCR

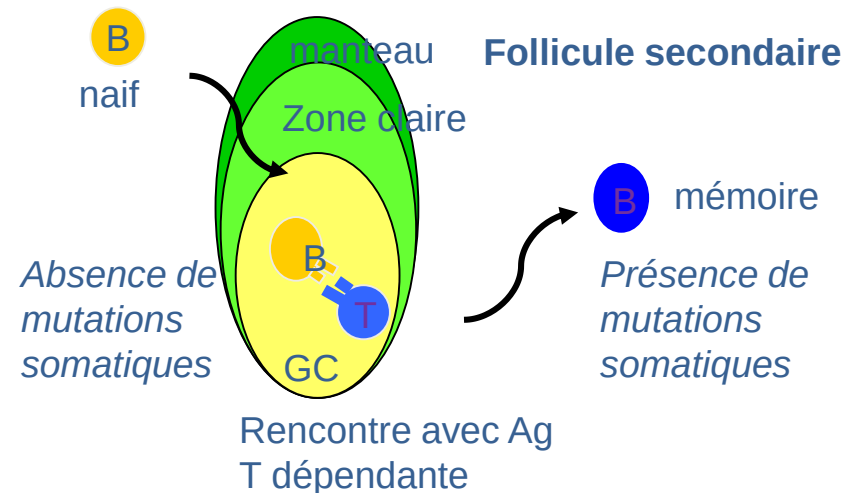


CDR région
déterminant la
complémentarité
avec l'antigène =
hypervariable

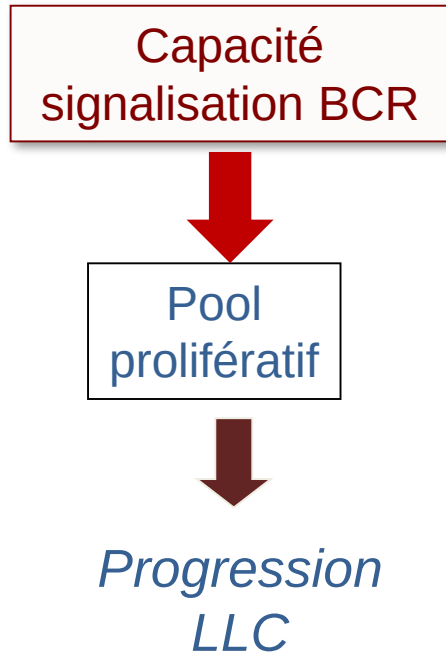
- Le récepteur B à l'antigène (**BCR**) est une immunoglobuline de surface
- L'acquisition de mutations somatiques dans les gènes V des chaînes lourde et légère augmente l'affinité pour l'antigène
- Acquisition de la diversité des immunoglobulines
 - diversité des gènes VH
 - réarrangement VDJ
 - CDR3
 - mutations somatiques
- Ces réarrangements aboutissent à environ 10^{11} possibilités



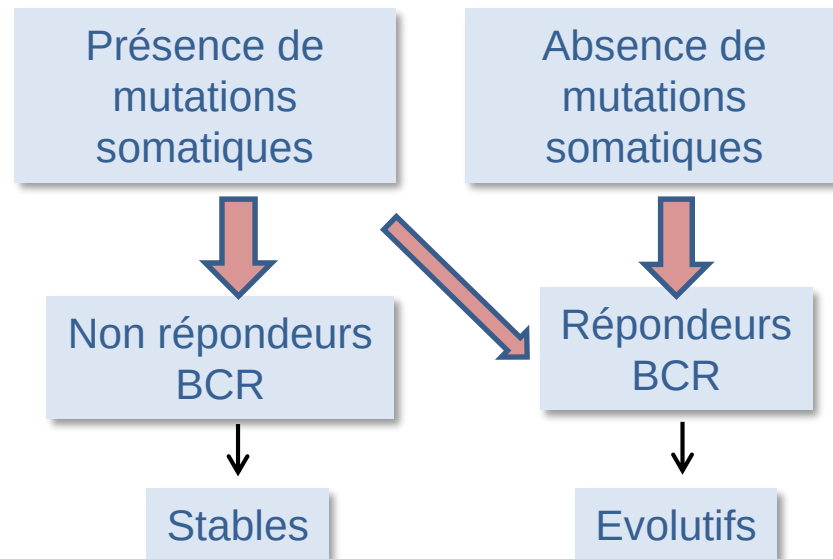
Repliement de la protéine



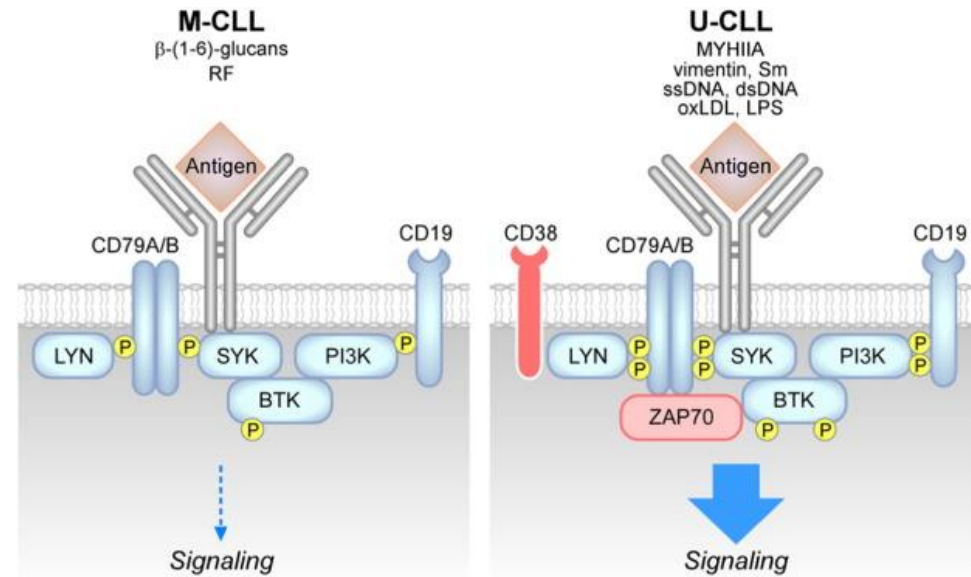
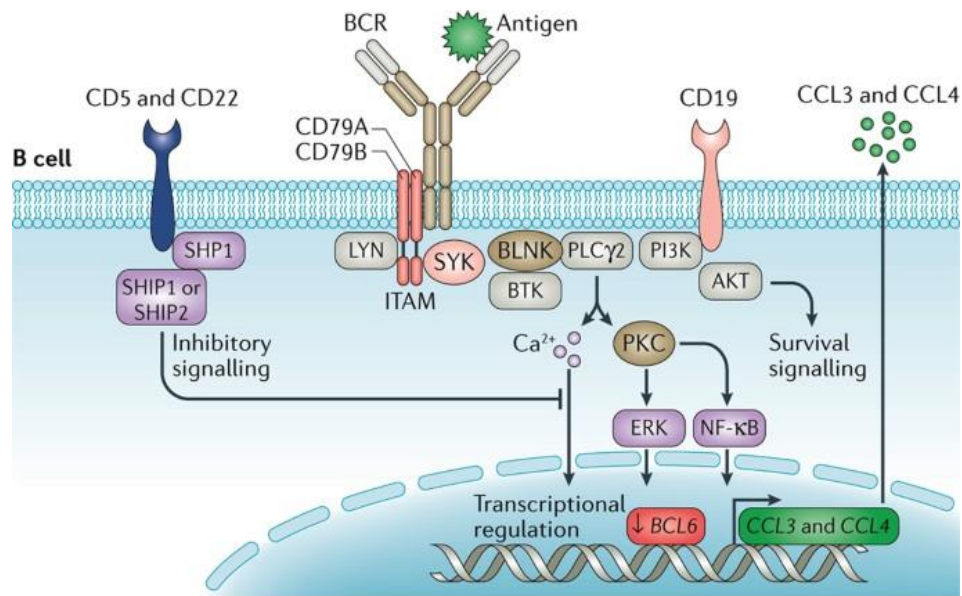
LLC – *Physiopathologie BCR*



- **Prolifération** = composante majeure de l'accumulation chez les patients progressifs
 - renouvellement jusqu'à 1 % du clone par jour
- Capacité de réponse diffère en fonction de la présence de mutations somatiques



LLC – Physiopathologie BCR



LLC – Signalisation/Microenvironnement

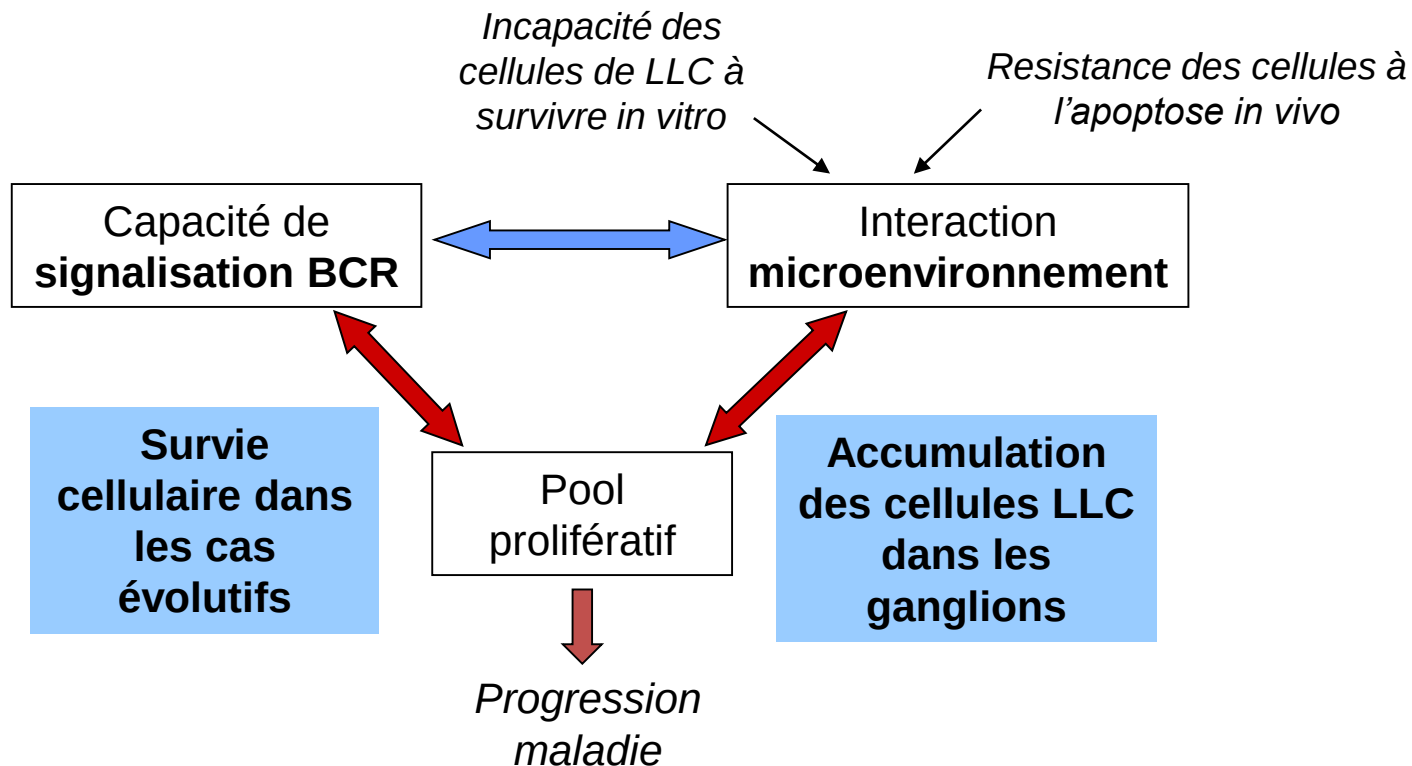
2 microenvironnements différents

MO : la niche hématopoïétique

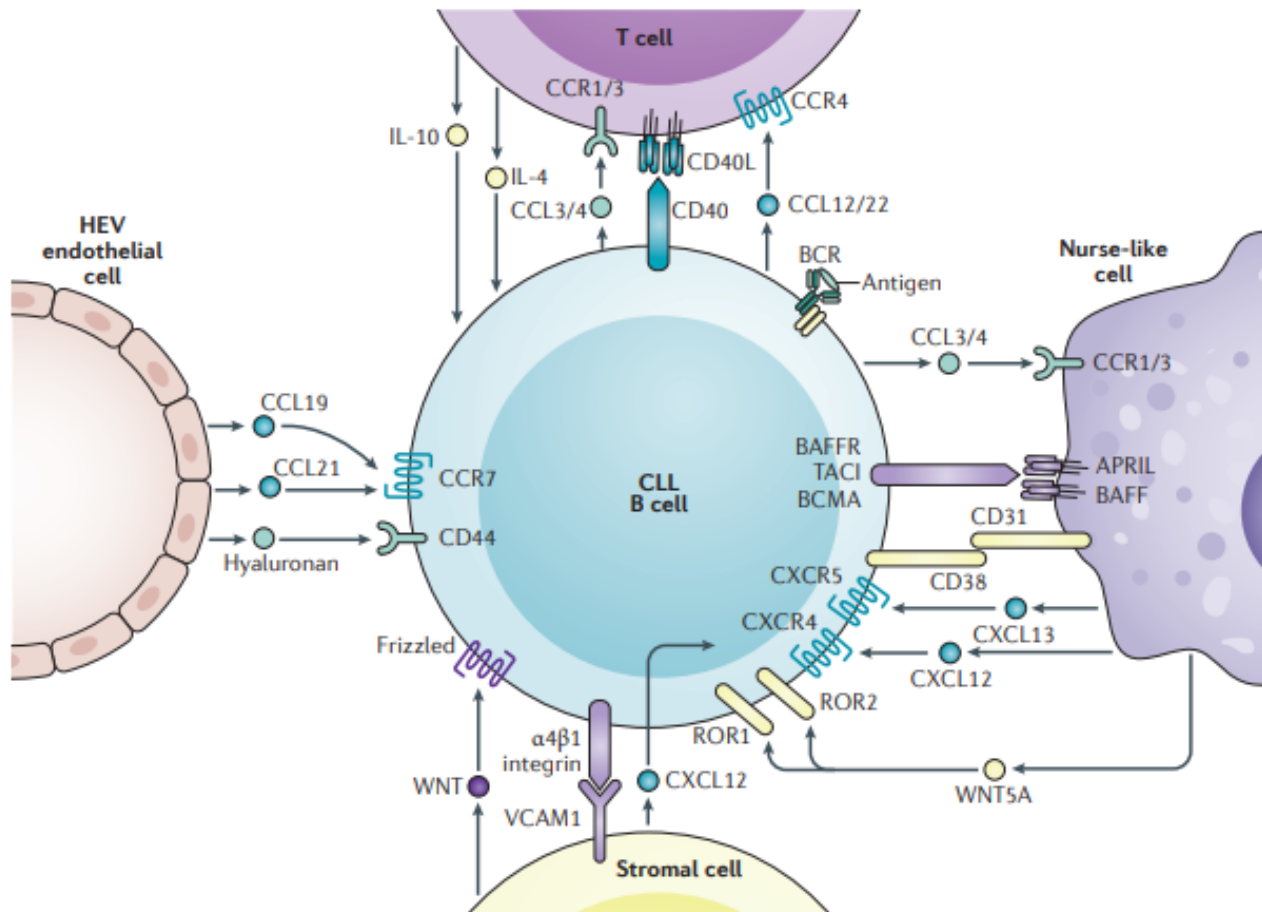
- lymphopoïèse B
- génération de lyB avec BCR fonctionnels

Ganglion : la niche immunologique

- cellules B matures
- exposition aux antigènes



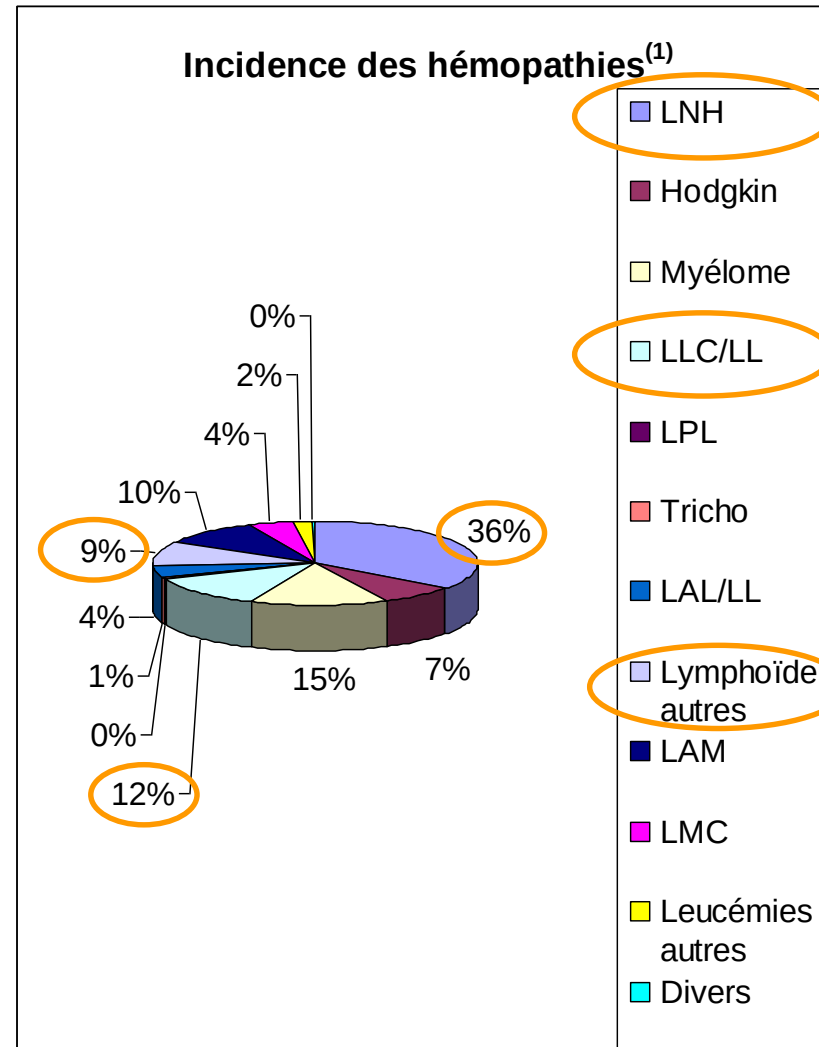
LLC – *Survie/Microenvironnement*



Hémopathies malignes

Epidémiologie

Hémopathies lymphoïdes B de bas grade
~ 30% des hémopathies malignes



~ 10%

Lymphomes indolents

Présentation

Mode de révélation : chronique

Clinique

Syndrome tumoral

- Adénopathies
- Splénomégalie
- Atteintes extra-ganglionnaires :
ORL, peau, tube digestif, SNC ...

Signes généraux

Biologie

Hyperlymphocytose

Cytopénies +/- symptomatiques

Par envahissement médullaire

Par activité auto-immune

Par hypersplénisme

Gammapathie monoclonale

IgM +++
Rarement IgG, IgA

Lymphomes indolents

Signes cliniques

Clinique

Syndrome tumoral

- **Adénopathies**
- **Splénomégalie**
- Atteintes extra-ganglionnaires :
ORL, peau, tube digestif, SNC ...

Signes généraux

- **Tous +++**
- LLC/lymphome lymphocytaire (variante prolymphocytaire B)
- Lymphome folliculaire
- Lymphome de la zone marginale (splénique, ganglionnaire, MALT)
- Lymphome lymphoplasmocytaire (Waldenström)
- Leucémie à tricholeucocytes
- Lymphome à cellules du manteau

Lymphomes indolents

Signes biologiques

Biologie

Hyperlymphocytose

➤ **LLC +++**

- Lymphome de la zone marginale
- Lymphome folliculaire
- Lymphome à cellules du manteau

Gammapathie monoclonale

IgM +++

Rarement IgG, IgA

➤ **Waldenström +++**

- Lymphome de la zone marginale
- LLC
- Lymphome à cellules du manteau
- Autres lymphomes lymphoplasmocytaires

Diagnostic des syndromes lymphoprolifératifs

Un diagnostic multidisciplinaire ...

- Clinique
- Biologique (hématologie)
 - . **Cytologie** : valeur d'orientation
 - . Immunologie (**phénotypage**)
 - . **Cytogénétique** (translocations, anomalies de nombre)
 - . **Moléculaire** (gènes de fusion, mutations)
- Radiologique
- **Anatomo-pathologique** (architecture, morphologie, IHC) ++

Reposant souvent sur faisceau d'arguments

Situation 1

Femme de 68 ans

Pas d'ATCD notable hormis HTA contrôlée sous monothérapie

Hyperlymphocytose à 17 G/L, isolée

Examen clinique normal

Examens ?

C.H. de Versailles - 177, rue de Versailles - 78157 Le Chesnay Cedex
SERVICE DE BIOCHIMIE-PHARMACOLOGIE-HEMATOLOGIE
Dr P. THEROND, Chef de Service
Secrétariats : Biochimie-Pharmacologie : 01 39 63 88 12 Hématologie : 01 39 63 80 44 et 80 45

HEMATOLOGIE

NUMERATION SANGUINE *DUPLICATE*
(Sur CD4000/CD3500-Sté ABBOTT ou HMX-Sté BECKMAN COULTER)

	Résultat	Valeurs de référence	Antériorité
Leucocytes	20.4 G/l	4.0 - 10.0	
Hématies	4.98 T/l	4.5 - 5.9	
Hémoglobine	15.7 g/dl	14.0 - 17.5	
Hématocrite	46.3 %	41.0 - 52.0	
Volume Glob. Moyen	92.9 fl	80.0 - 98.0	
T.C.M.H.	31.5 pg	26.0 - 32.0	
C.C.M.H.	33.9 g/dl	31.0 - 36.0	
Ind. Erythrocytaire	14.7	11.5 - 18.0	

NUMERATION DES PLAQUETTES
(Sur CD4000/CD3500-Sté ABBOTT ou HMX-Sté BECKMAN COULTER)

	Résultat	Valeurs de référence	Antériorité
Plaquettes	260 G/l	150 - 500	
Vol. Plaquettaire Moy.	9.3 fl	6.4 - 12.0	

FORMULE LEUCOCYTAIRE
(Sur CD4000/3500-Sté ABBOTT ou HMX-Sté BECKMAN COULTER)

	Résultat	Valeurs de référence	Antériorité
Poly. Neutrophiles	13.3 %		
soit	2.71 G/l	1.80 - 8.80	
Lymphocytes	85.1 %		
soit	17.36 G/l	1.50 - 4.50	
Monocytes	1.0 %		
soit	0.20 G/l	0.10 - 1.00	
Poly. Eosinophiles	0.5 %		
soit	0.10 G/l	0.05 - 0.50	
Poly. Basophiles	0.1 %		
soit	0.02 G/l	0.01 - 0.05	

Situation 1

Femme de 68 ans

Pas d'ATCD notable hormis HTA contrôlée sous monothérapie

Hyperlymphocytose à 17 G/L, isolée

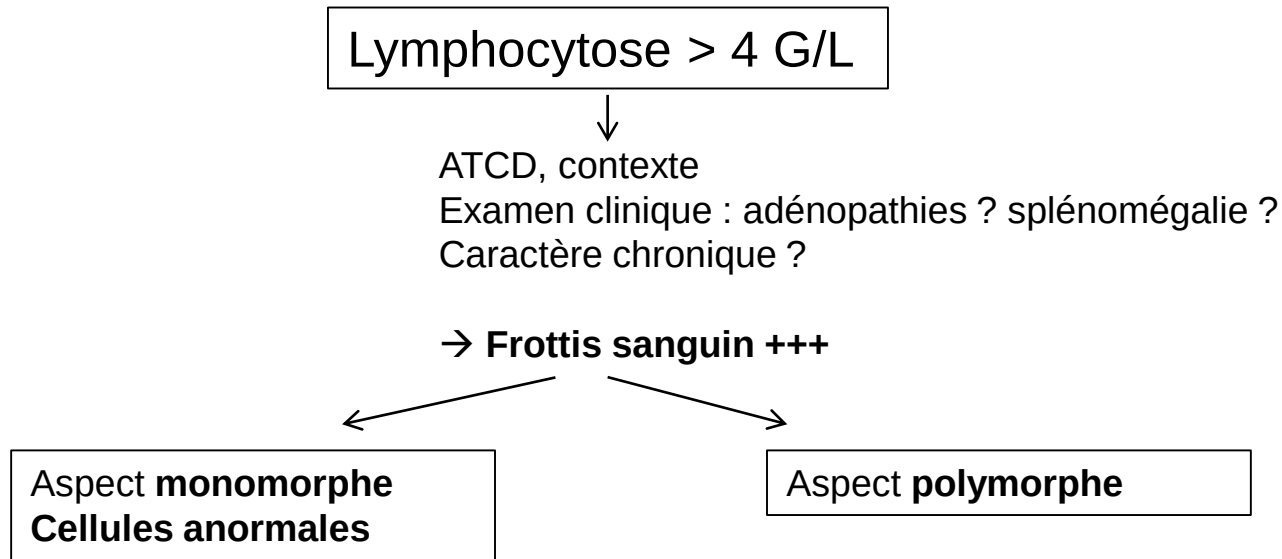
Examen clinique normal

Examens ?

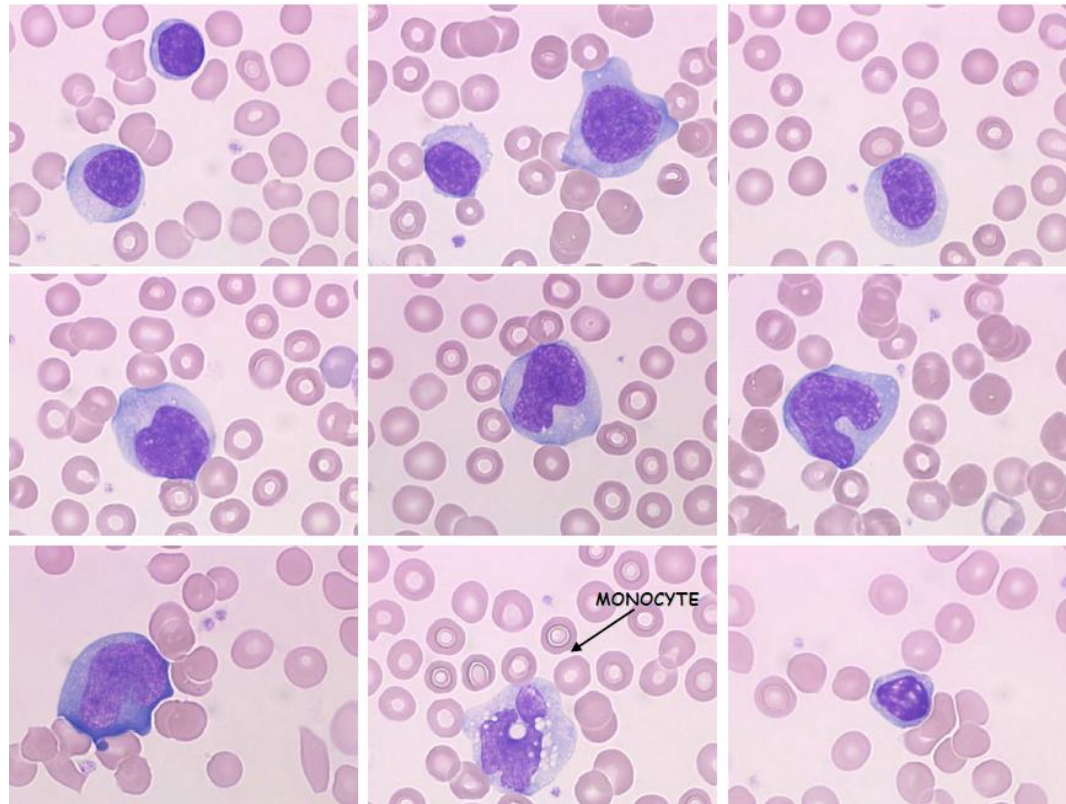
Frottis sanguin

Immunophénotypage lymphocytaire sanguin

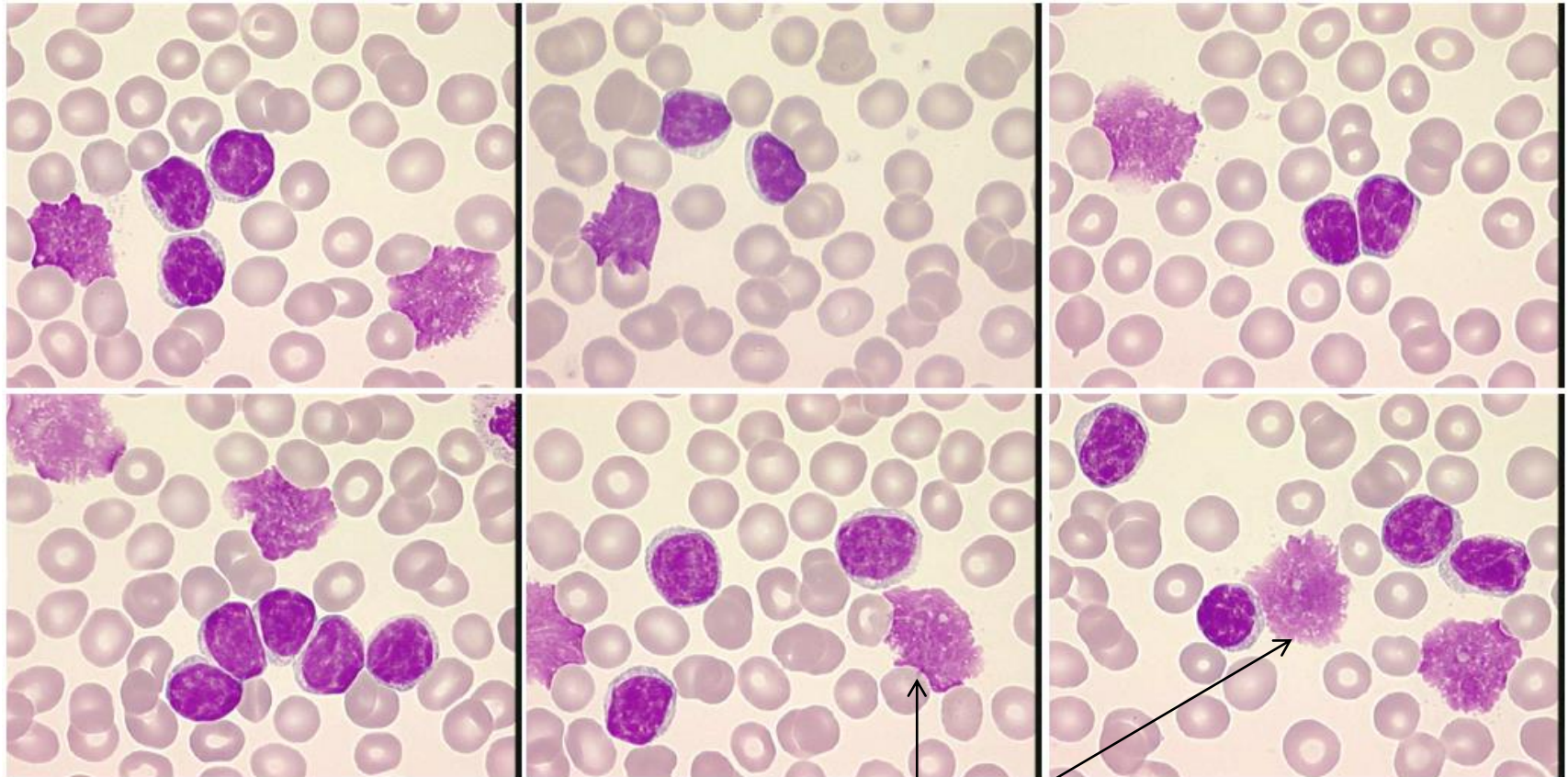
Arbre décisionnel HYPERLYMPHOCTOSE



Frottis



Leucémie lymphoïde chronique (LLC)

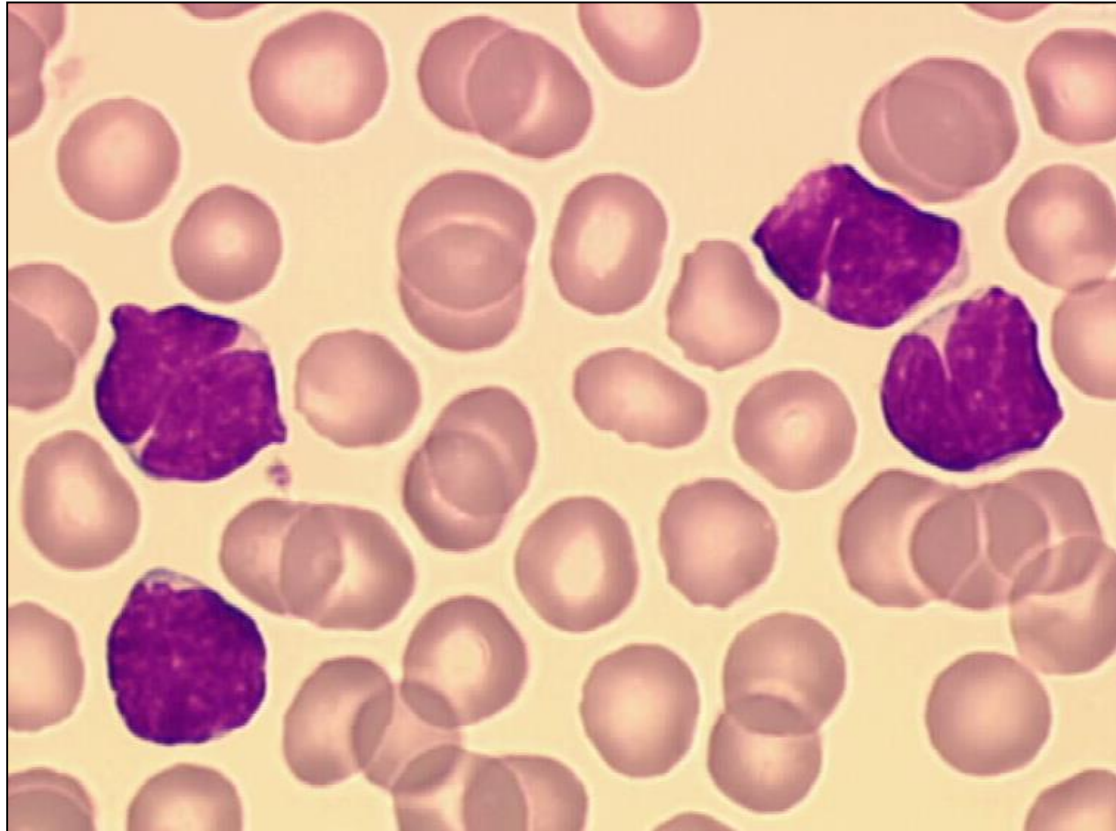


Ombre de Gumprecht

Lymphome folliculaire

Frottis sanguin

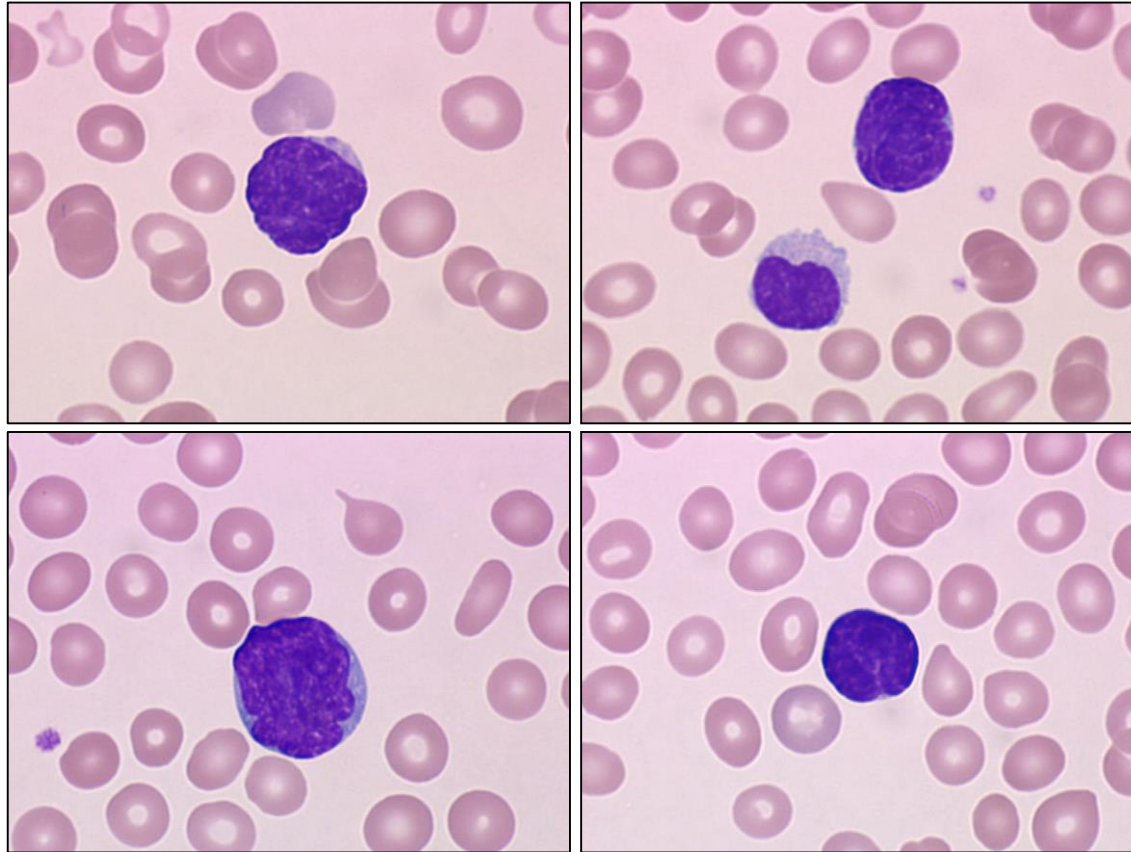
MGG



Lymphome à cellules du manteau

Frottis sanguin

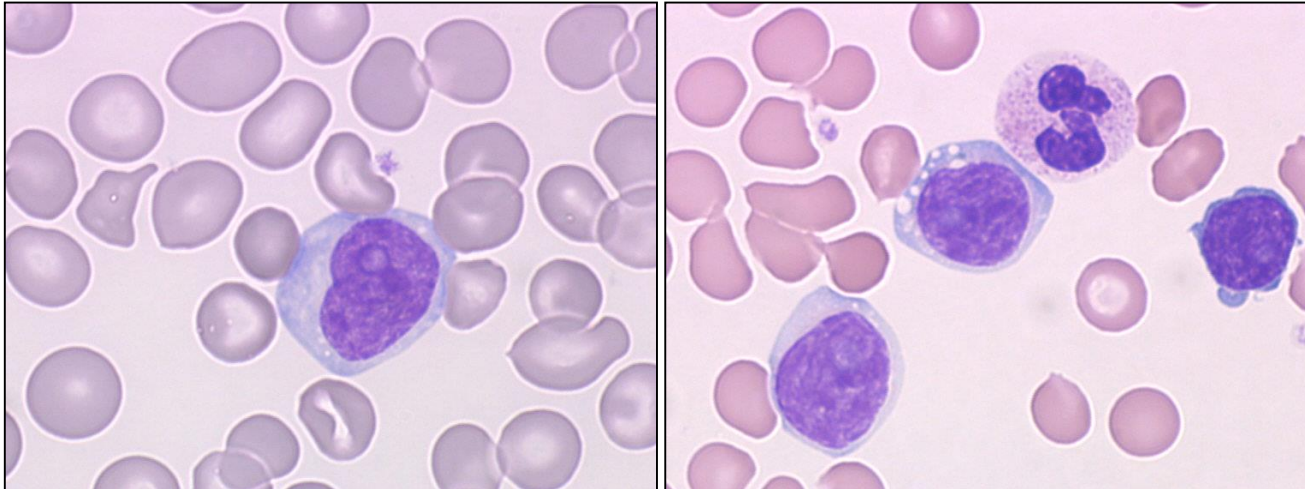
MGG



Lymphome zone marginale

Frottis sanguin

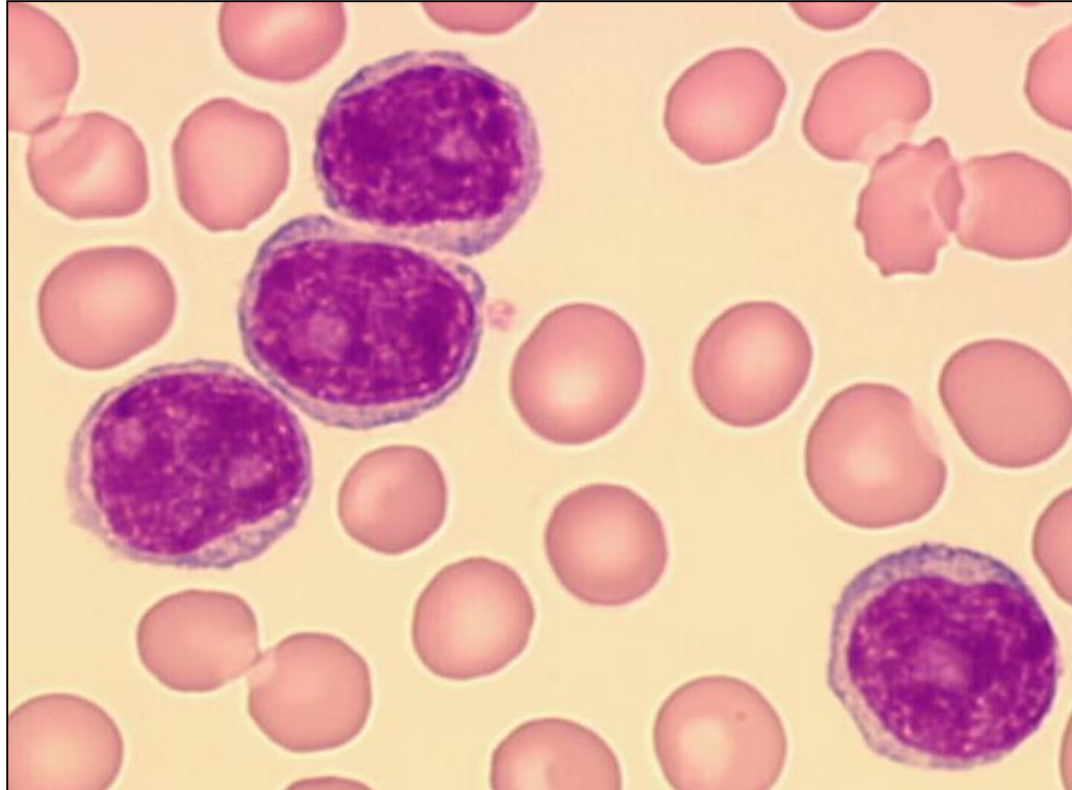
MGG



Leucémie polylmphocytaire B

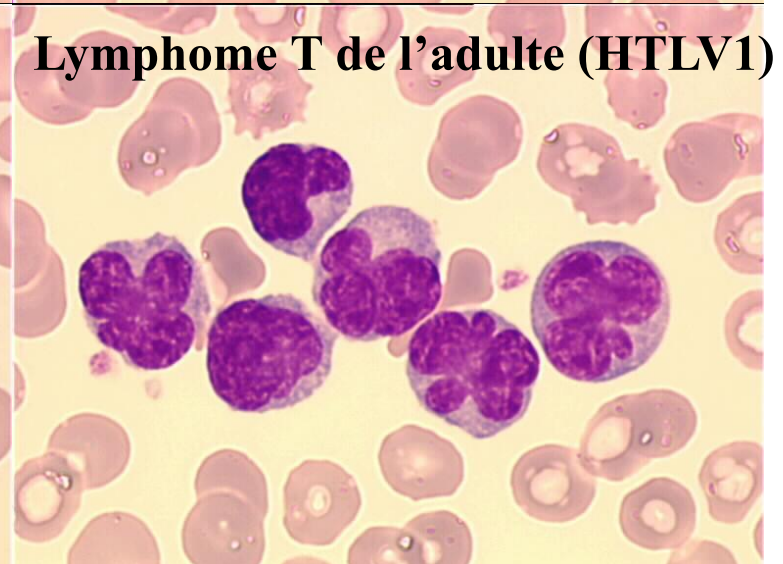
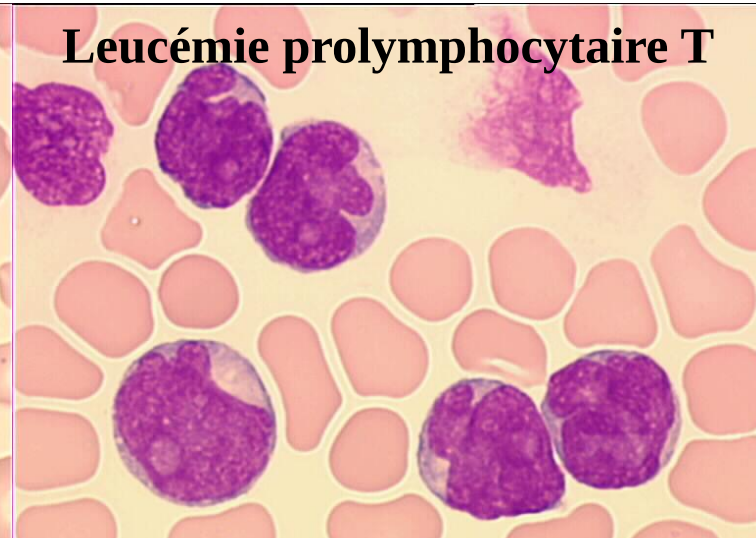
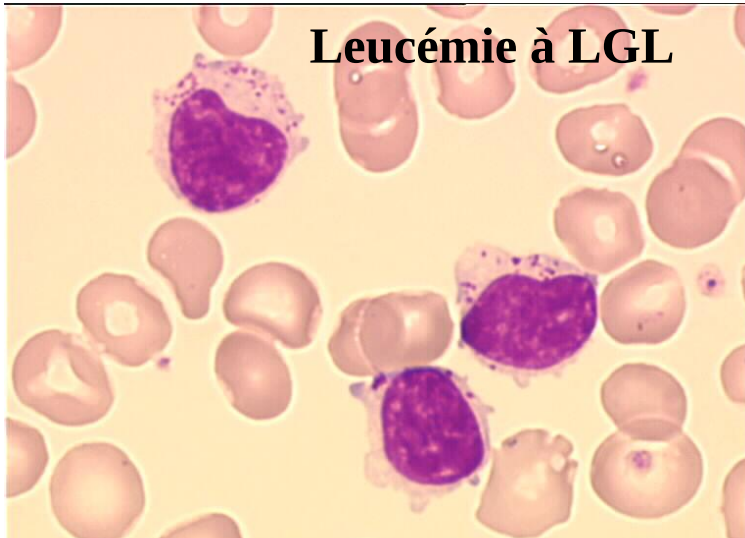
Frottis sanguin

MGG

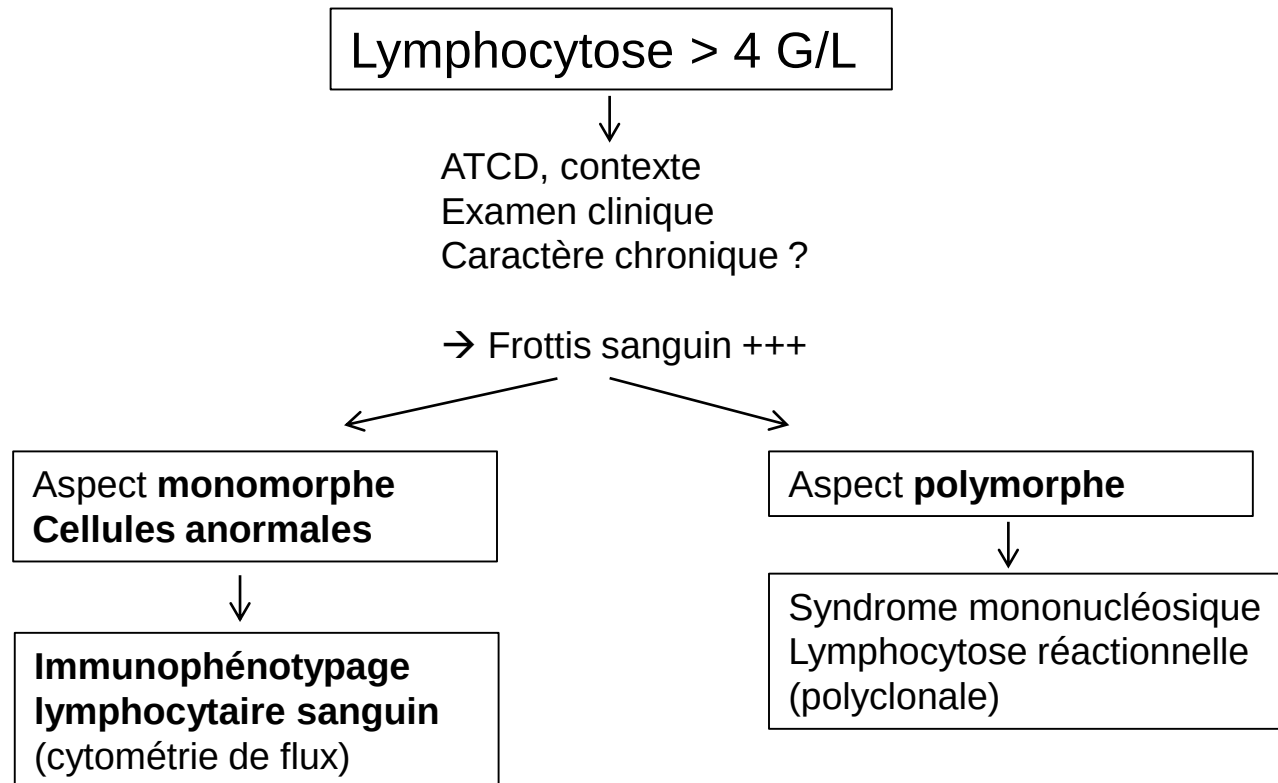


Proliférations clonales T

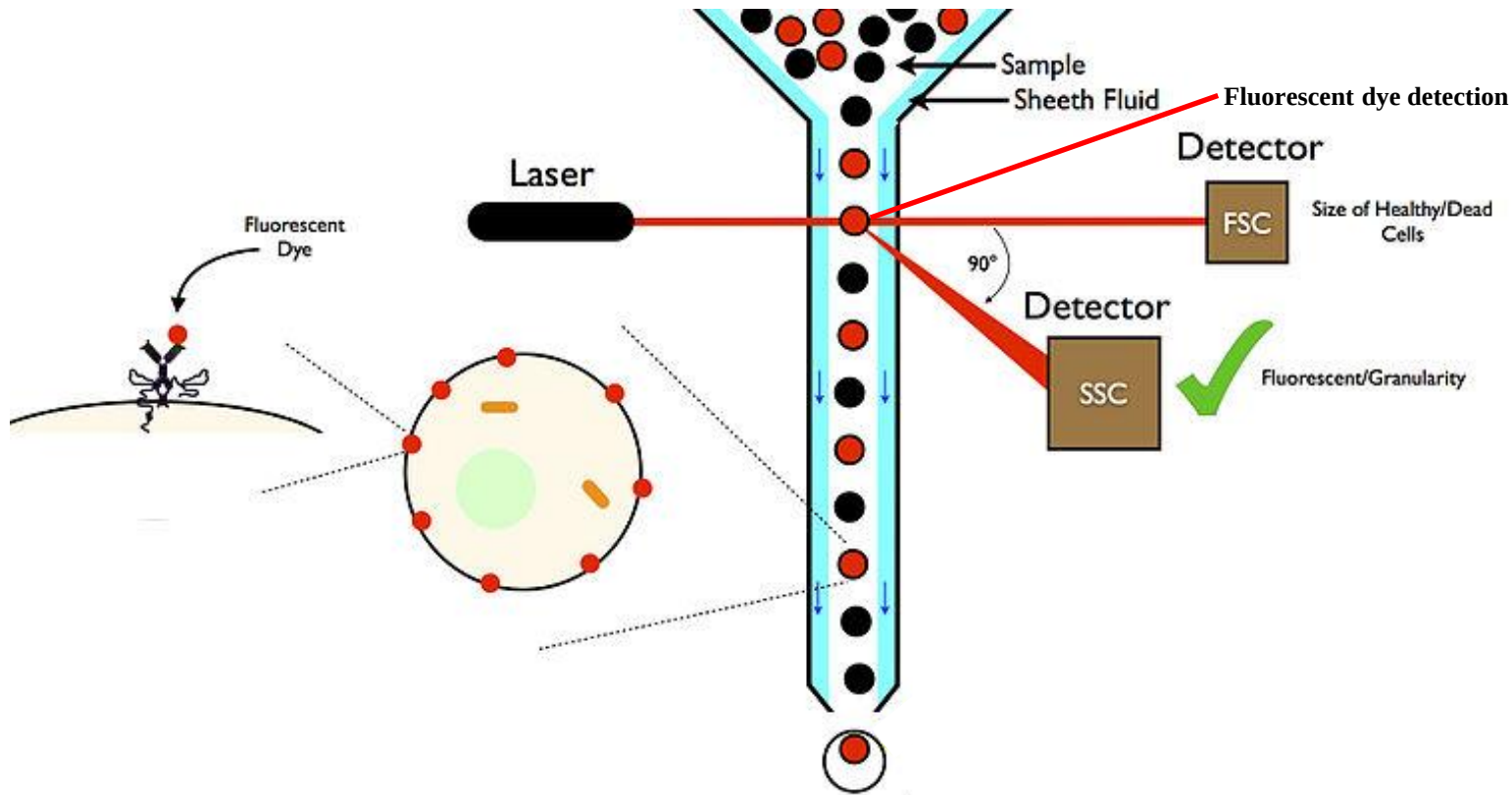
Classification morphologique :



Arbre décisionnel HYPERLYMPHOCTOSE



Immunophénotypage = examen-clé +++

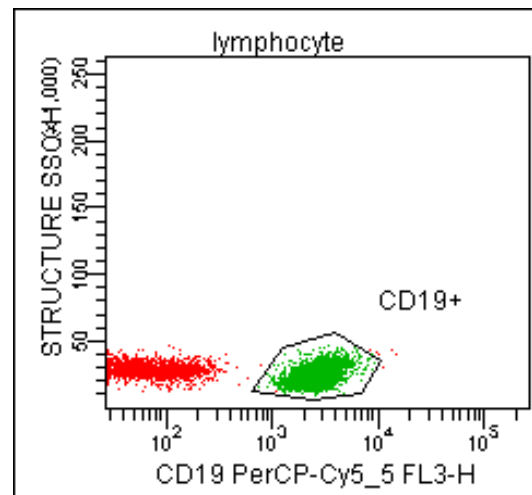
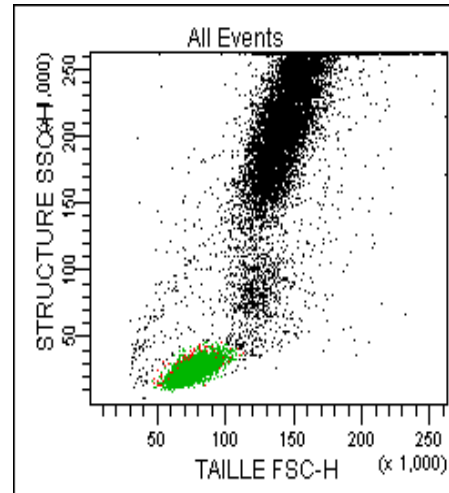


Cytométrie en flux

Immunophénotypage

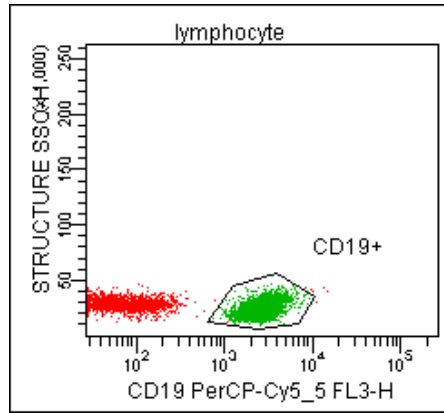
Information sur

- *Taille*
- *Structure*

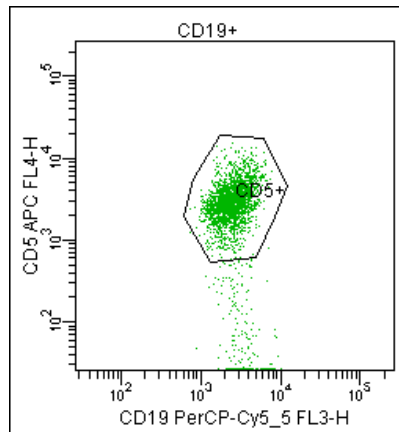


- *Fluorescence* proportionnelle à l'expression de l'antigène testé

Immunophénotypage



Lymphocytaire B



Population	%Parent
CD5+	92.5

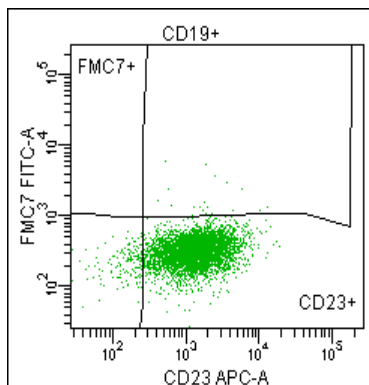
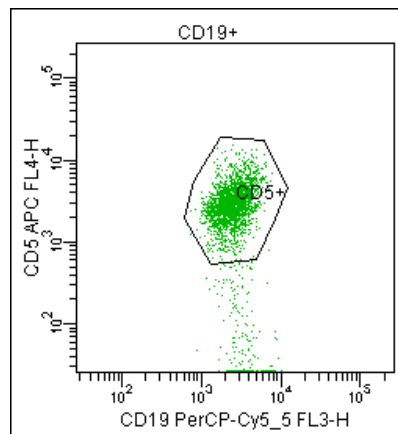
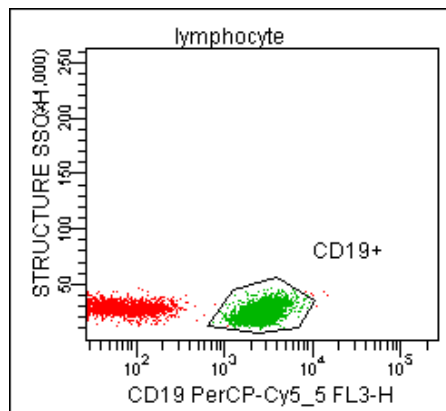
?

LLC +++

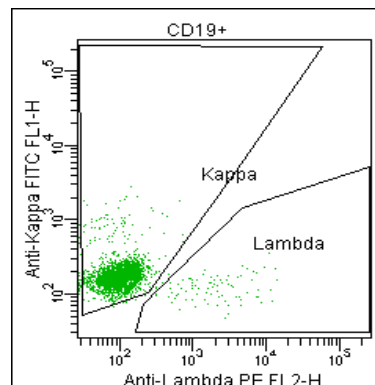
Lymphome à cellules du manteau ++

Plus rarement : Zone marginale, Waldenström

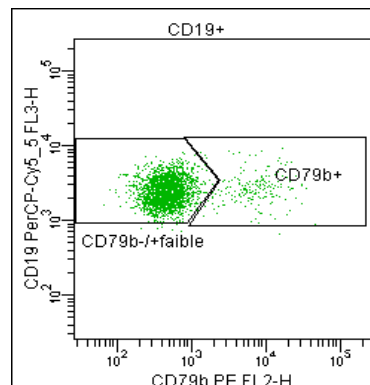
Immunophénotypage



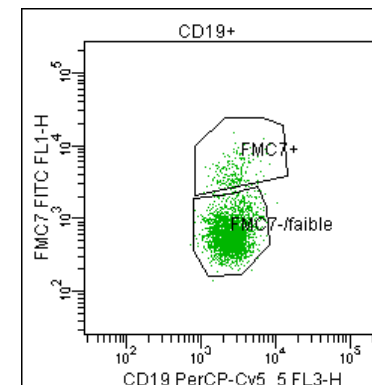
CD23 APC-A		
Population	%Parent	Mean
CD23+	96.7	1,669



Population		%Parent
Kappa		94.8



Population		%Parent
CD79b+/+faible		92.0

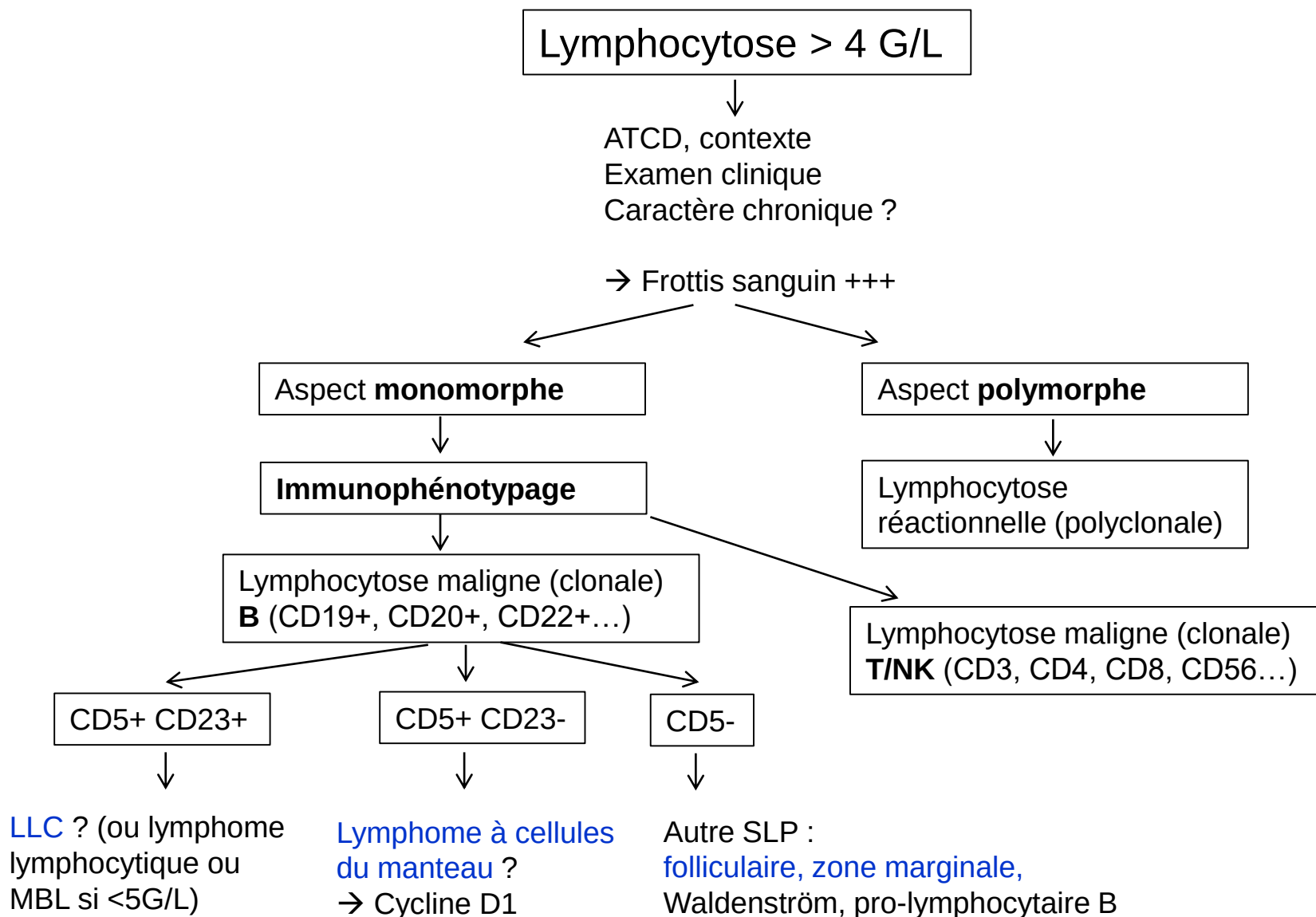


Population		%Parent
FMC7-/faible		91.5

CD5+CD23+ : LLC +++

CD5+CD23- : Lymphome à cellules du manteau

Arbre décisionnel HYPERLYMPHOCTOSE



Situation 1

Femme de 68 ans

Pas d'ATCD notable hormis HTA contrôlée sous monothérapie

Hyperlymphocytose à 17 G/L, isolée

Examen clinique normal

Examens ?

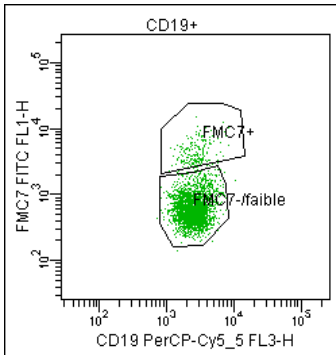
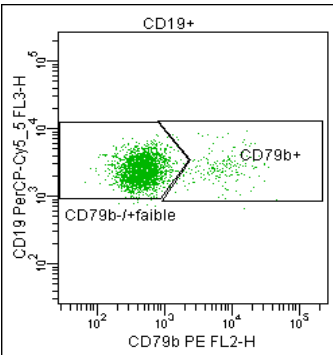
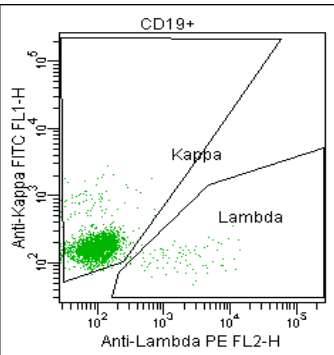
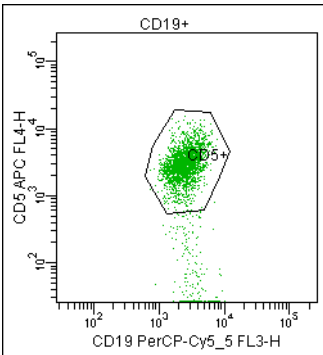
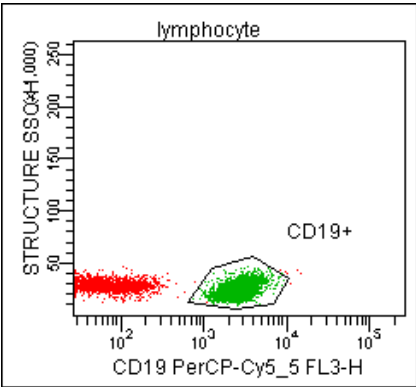
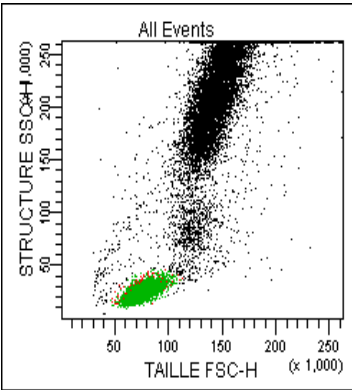
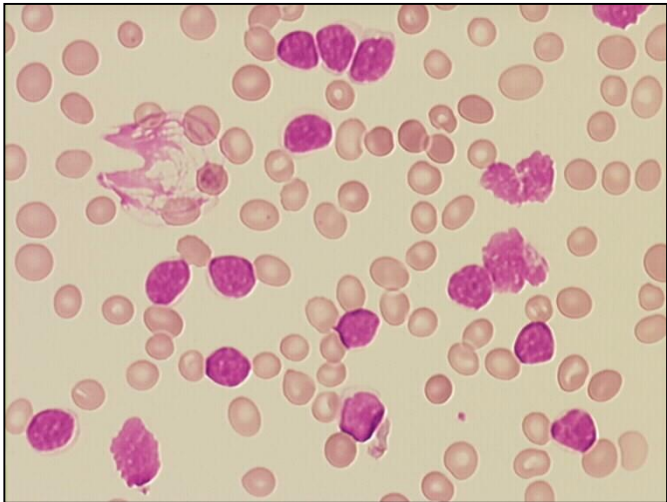
Frottis sanguin

Immunophénotypage sanguin = **examen-clé**

Score de Matutes +++

Frottis sanguin

Immunophénotypage lymphocytaire sanguin



Population	%Parent
CD5+	92.5

Population	%Parent
Kappa	94.8

Population	%Parent
CD79b-/+faible	92.0

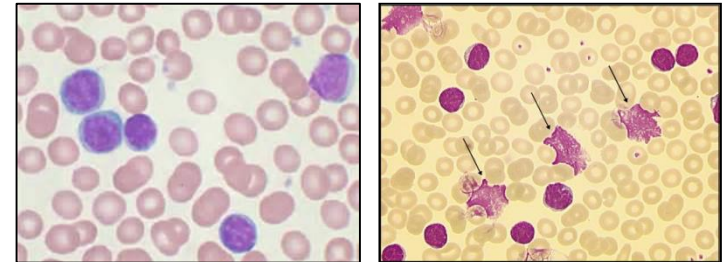
Population	%Parent
FMC7-/faible	91.5

Matutes 5

Leucémie lymphoïde chronique (LLC)

Frottis sanguin

- Population lymphoïde monomorphe, mature
- Ombres de Gumprecht



Immunophénotypage lymphocytaire sanguin (cytométrie de flux)

- Prolifération lymphoïde B mature CD19+/CD20+
- Co-exprimant un **marqueur T aberrant** CD5+
- **Monotypique** (même chaîne légère d'Ig)
- **> 5 G/L**

Score de Matutes

	1 pt	0 pt
CD5	+	-
CD23	+	-
CD22 (CD79b)	Faible expression	Forte expression
FMC7	-	+
Ig de surface	Faible expression	Forte expression

Diagnostics
différentiels

Score 4-5 : LLC ; score 3 (5% des LLC); < 3 : pas LLC

CD200, ROR1 ?

Myélogramme, BOM, biopsie ganglionnaire inutiles au diagnostic de LLC

Diagnostics différentiels (Matutes < 3)

Marqueurs	LLC	MCL	FL	MZL	LPL	HCL
Intensité Ig de surface	faible	forte	moyenne/forte	moyenne/forte	forte	forte
CD19	+	+	+	+	+	+
CD22	-	+	+	+	+	+
CD23	+	-	+/-	-	-	-
FMC7	-	+	+	+	+	+
CD5	+	+	-	-	+/-	-
CD10	-	-	+	-	+/-	-
CD25	+/-	-	+/-	+/-	-	+
CD11c	+/-	-	+/-	+/-	-	+
CD103	-	-	-	-	-	+
CD79b	-	+	+	+	+	+

+ = positif dans la majorité des cas ; **+/-** = positif dans la minorité des cas ; **-** = négatif dans la majorité des cas

LLC : Leucémie lymphoïde chronique

LPL : Leucémie polymphocytaire

HCL : Leucémie à tricholeucocytes

MCL : Lymphome du manteau

FL : Lymphome folliculaire

MZL : Lymphome de la zone marginale

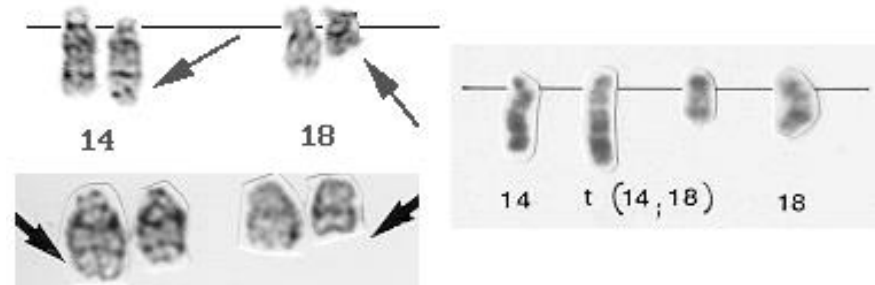
Valeur d'orientation mais nécessité de compléments diagnostiques

Examens biologiques diagnostiques des SLPC

Cytogénétique :

- **Conventionnelle : caryotype**
analyse tout le génome

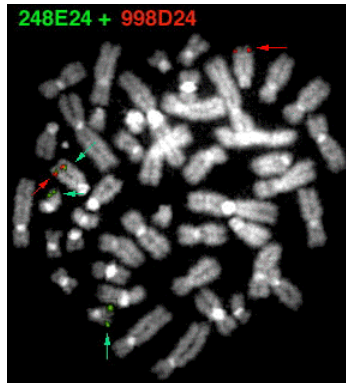
Ex. t(14;18)



- **Moléculaire : FISH** « Fluorescent In-Situ Hybridization »

BCL2, 18q21, green

14q32.3, red,



ne détecte que les anomalies recherchées

t(14;18) : lymphome folliculaire

t(11;14) : lymphome à cellules du manteau

Anomalies du chr 7 orientent vers LZM

Del6q oriente vers MW

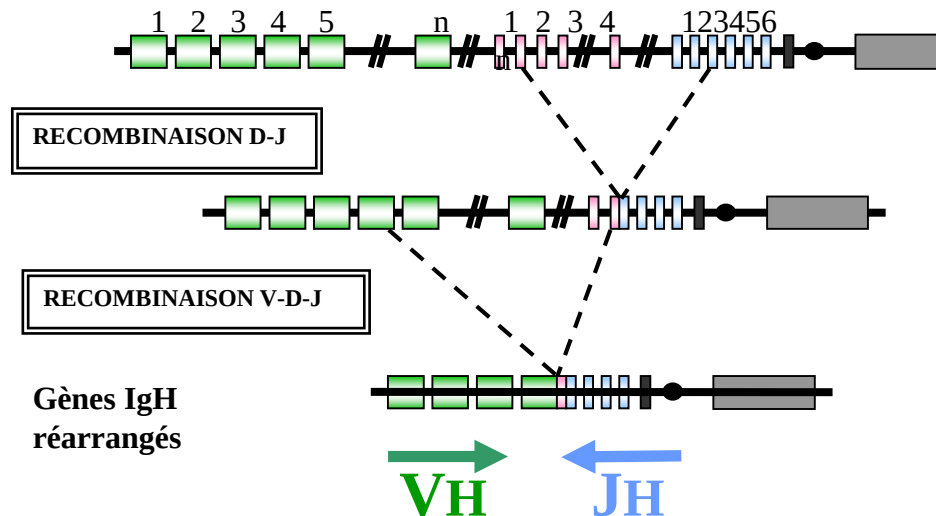
Examens biologiques diagnostiques des SLPC

Biologie moléculaire : PCR « Polymerase Chain Reaction »

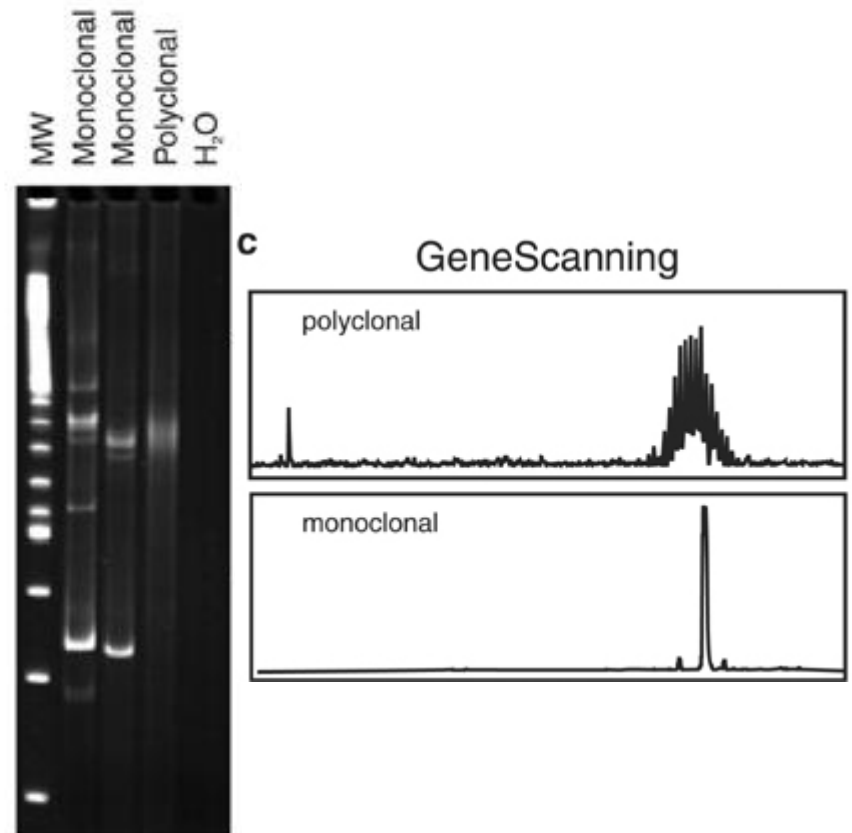
•Détection moléculaire d'une population lymphoïde clonale :

=> Réarrangement des gènes des chaînes lourdes des Immunoglobulines et du TCR gamma

Configuration germinale des gènes IgH



=> toujours analyser un pvt tumoral



Examens biologiques diagnostiques des SLPC

Biologie moléculaire : séquençage (PCR Sanger, PCR AS, NGS)

- **Détection moléculaire de mutations ponctuelles de gènes:**

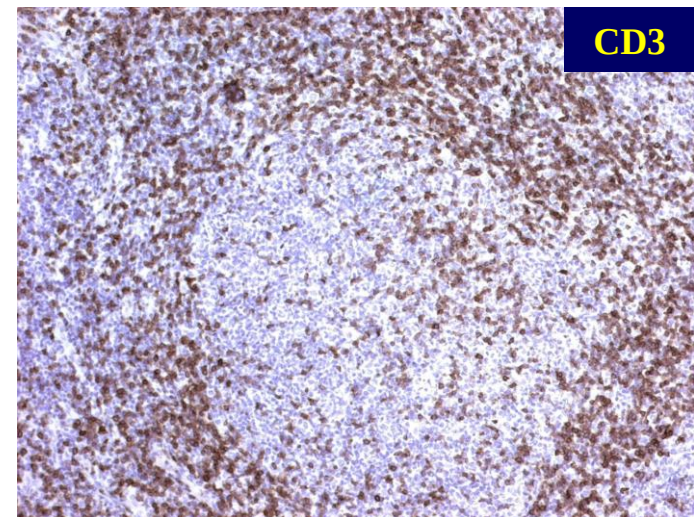
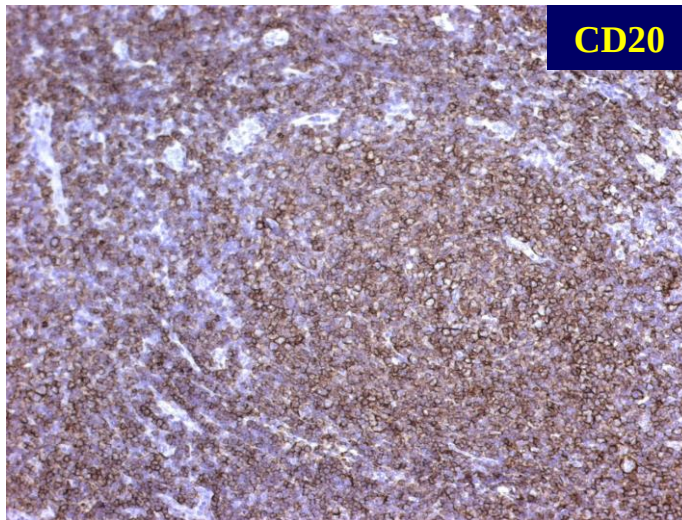
- Visée diagnostique : *MYD88* (Waldenström), *BRAF* (tricholeucocytes)

- Visée pronostique : *TP53* ++

Examens biologiques diagnostiques des SLPC

ANATOMO-PATHOLOGIE ++++

- . Indispensable (en dehors de la LLC)
- . Biopsie ganglionnaire, BOM
- . Architecture, morphologie, IHC



LLC – *Modes de révélation*

Fortuit ++++ (hyperlymphocytose)

Syndrome tumoral (ADNP, SPM)

Complications infectieuses (pneumopathie)

Cytopénies

Complications de la LLC

Infections :

- Bactériennes +++ (germes encapsulés, pneumocoque), virales (herpès, zona)
- Liées au déficit immunitaire (hypogammaglobulinémie, LyT) et/ou la neutropénie (+/- induites par le traitement)
- 1^{ère} cause de mortalité

Insuffisance médullaire : anémie, thrombopénie, neutropénie

Complications auto-immunes :

- AHAI : anémie régénérative (réticulocytes > 120 G/L), Coombs +
- Erythroblastopénie auto-immune : anémie arégénérative (réticulocytes < 5-10 G/L)
- PTI

Syndrome de Richter :

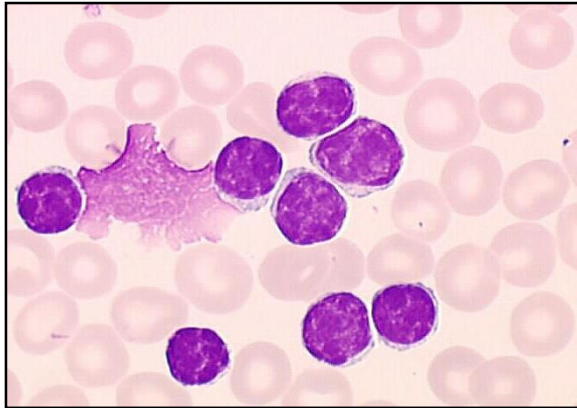
- AEG, apparition asymétrique d'une volumineuse adénopathie, LDH élevées
- Lymphome B diffus à grandes cellules
- Pronostic péjoratif

Cancers secondaires (cutanés)

LLC – *Diagnostic*

Hémogramme : hyperlymphocytose

+ frottis



+

Immunophénotypage

	1 point	0 point
Ig de surface	Nég. / faible	Normal / fort
CD5	Positif	Négatif
CD23	Positif	Négatif
CD79b/CD22	Nég. / faible	Normal / fort
FMC7	Négatif	Positif

score de Matutes

LLC = Matutes 4-5, lymphocytes pathologiques > 5 G/L

Facile !

LLC – *Diagnostic*

Myélogramme, BOM, biopsie ganglionnaire inutiles au diagnostic de LLC

Pas de myélogramme sauf cytopénie isolée et/ou inexpliquée :

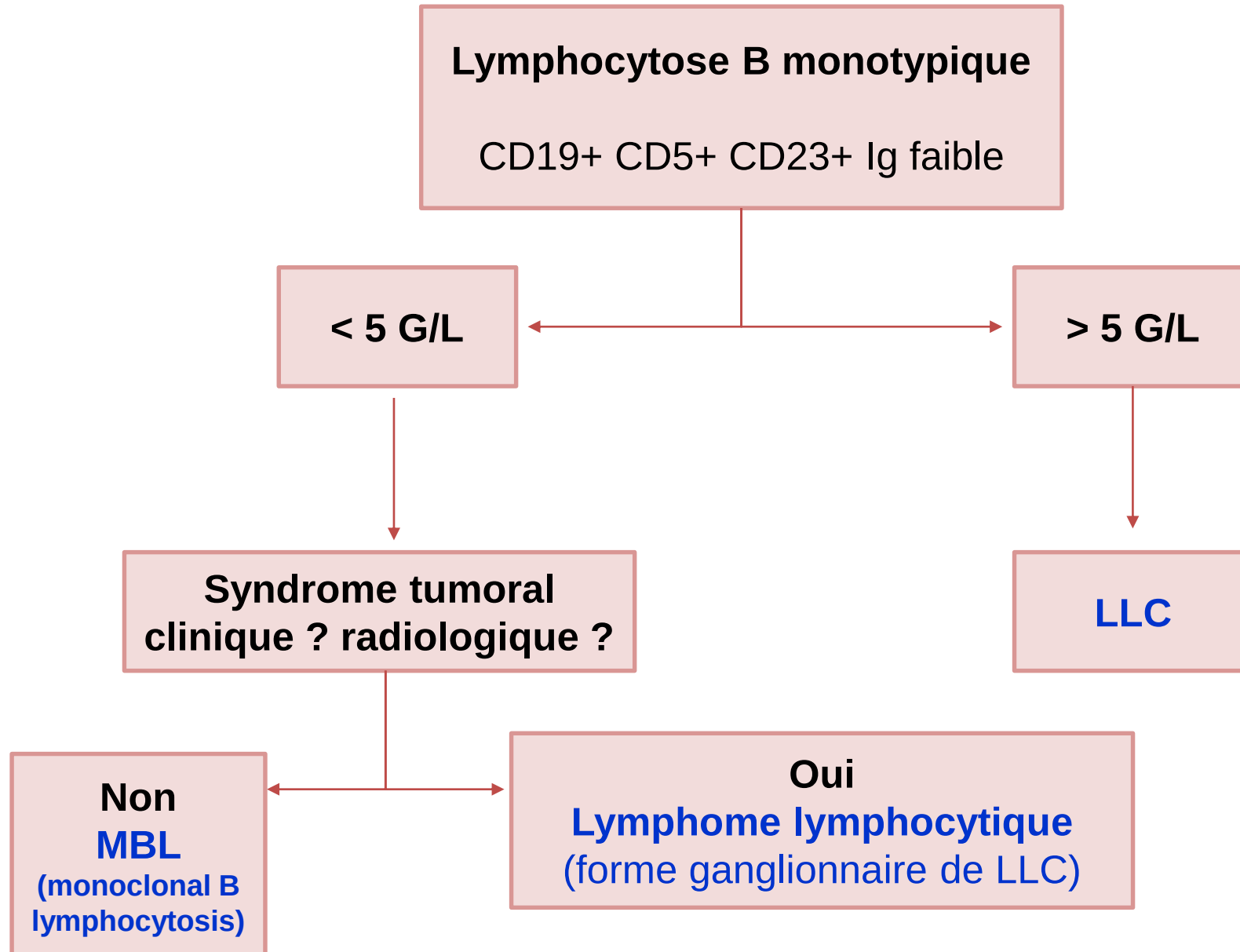
- thrombopénie : PTI ?
- anémie arégénérative (réticulocytes < 10 G/L) : érythroblastopénie ?

Pas de biopsie ganglionnaire sauf si suspicion de Richter

LLC – *Diagnostic nosologique*

- **Monoclonal B lymphocytosis (MBL) :**
 - lymphocytes B anormaux < 5 G/L
 - pas de syndrome tumoral
 - 3,5% de la population (100 x plus fréquent que la LLC)
 - 1 à 2%/ an progression vers une LLC (Rawstron, NEJM, 2008)
- **Lymphome lymphocytaire :**
 - lymphocytes B anormaux < 5 G/L
 - syndrome tumoral avec même phénotype que la LLC
 - même traitement que la LLC

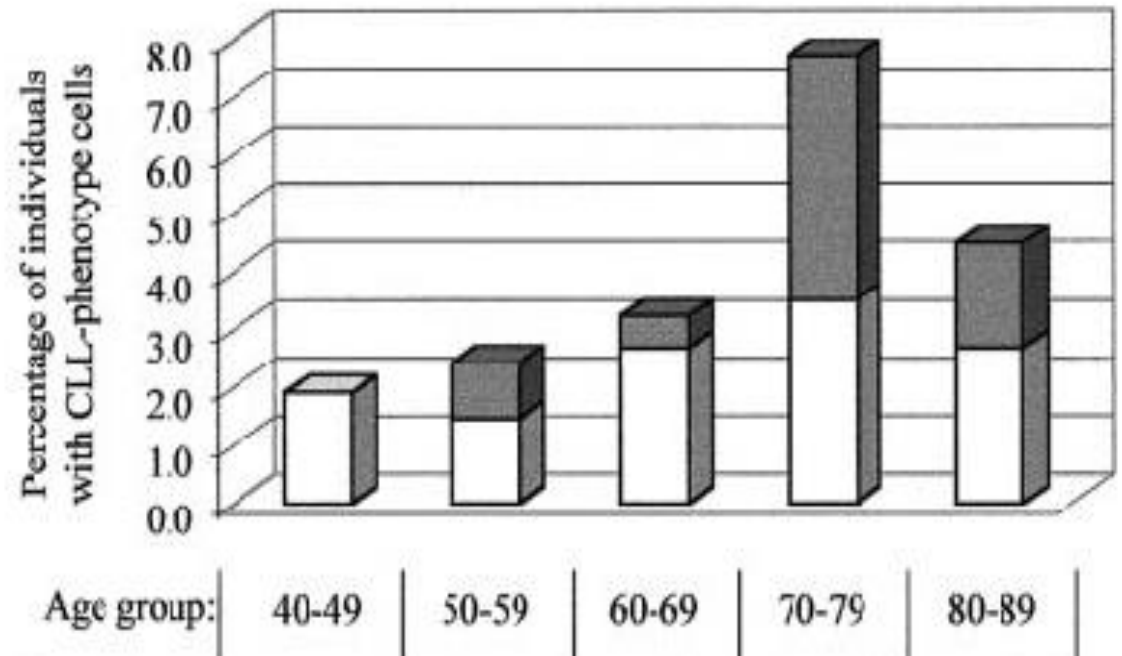
LLC – *Diagnostic nosologique*



Lymphocytose monoclonale de type LLC (MBL)

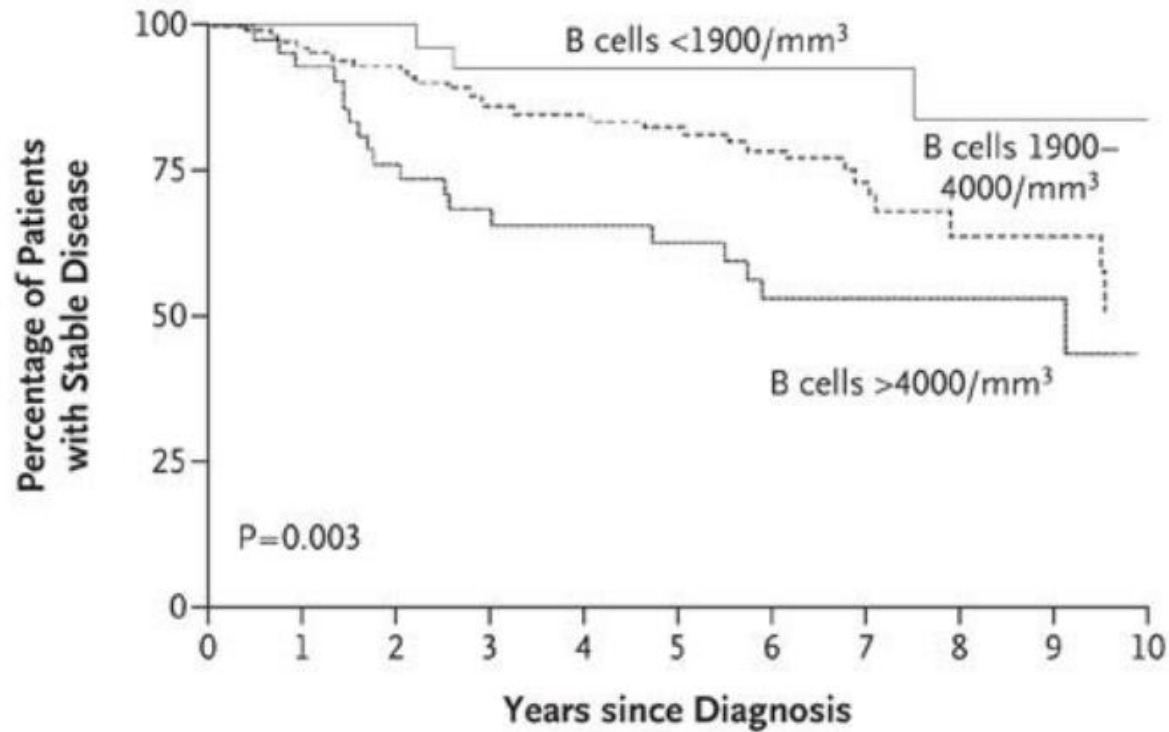
- 910 sujets > 40 ans
- hémogramme normal
- sang périphérique
- cytométrie en flux 4 couleurs

3.5%



Rawstron Blood 2002

Lymphocytose monoclonale de type LLC (MBL)



Risque d'évolution vers LLC dépend du taux de lymphocytes anormaux
< 0,5 G/L : risque nul

Situation 1

Femme de 68 ans

Pas d'ATCD notable hormis HTA contrôlée sous monothérapie

Hyperlymphocytose à 17 G/L, isolée

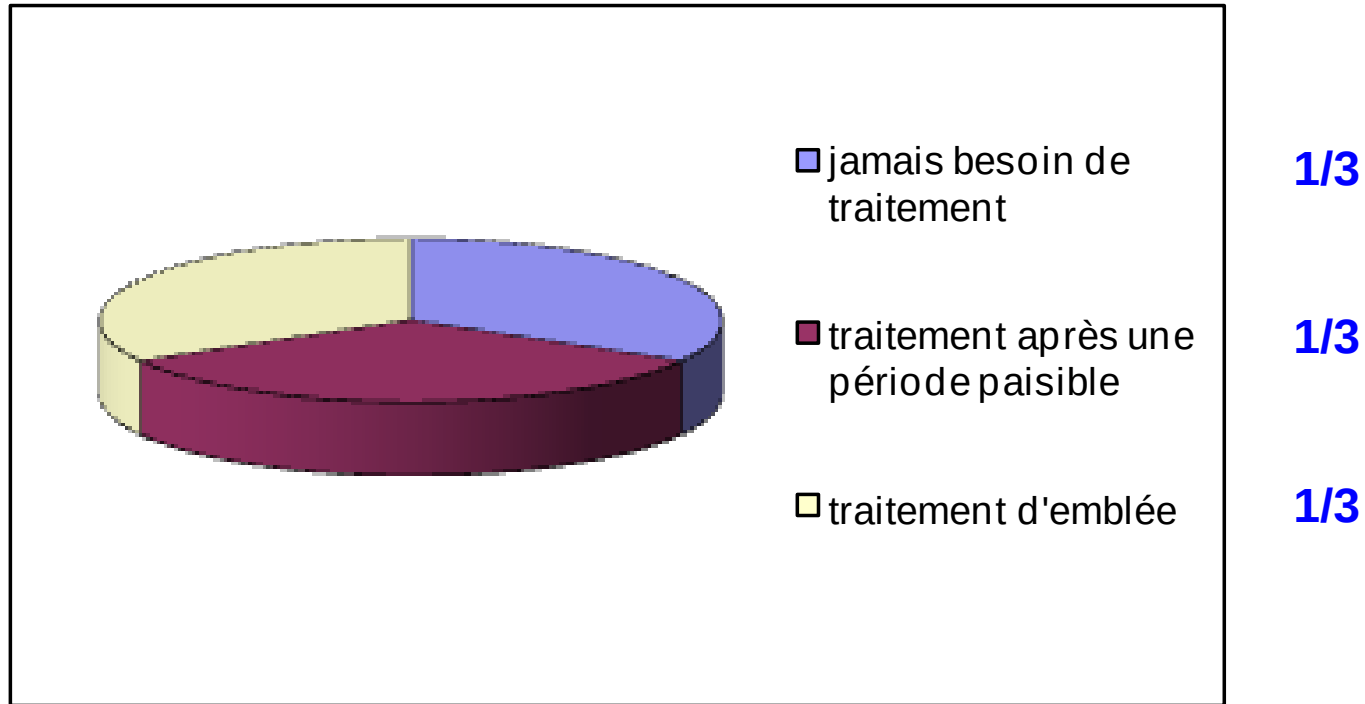
Examen clinique normal

Examens ?

Diagnostic de **LLC**

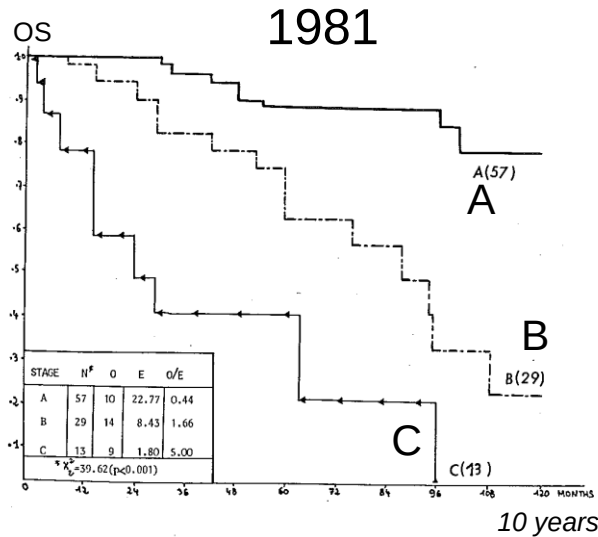
Quel traitement préconisez-vous ?

LLC - Homogénéité diagnostique $\neq$ Hétérogénéité clinique

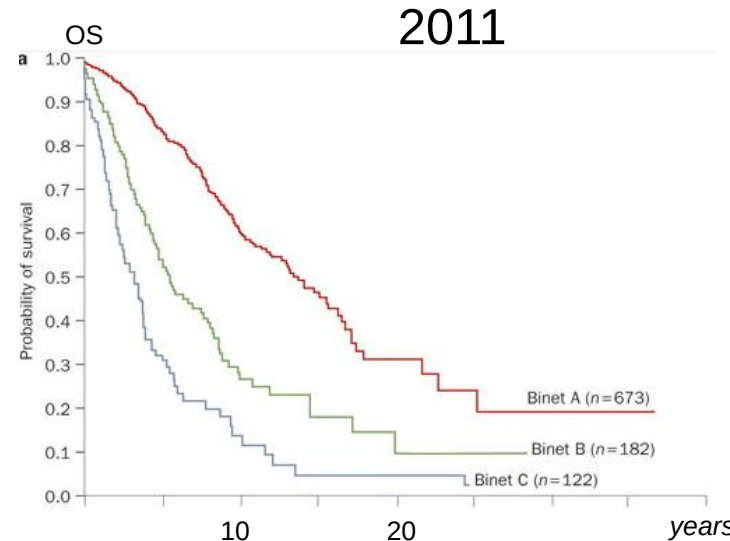


LLC - Homogénéité diagnostique ≠ Hétérogénéité clinique

Classification Binet toujours d'actualité !



Binet, 1981



P Cramer, 2011

65%

stade A

Hb > 100 g/l et plaquettes > $100 \times 10^9/l$
< 3 aires ganglionnaires

25%

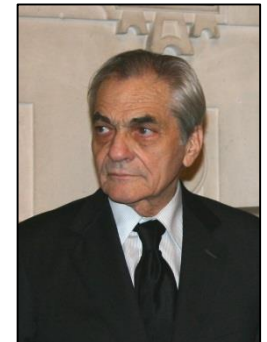
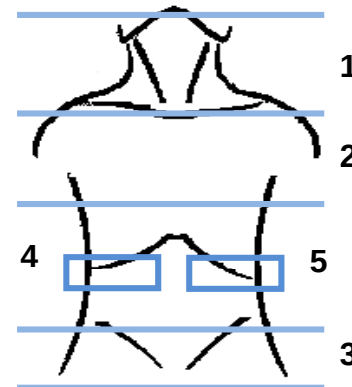
stade B

Hb > 100 g/l et plaquettes > $100 \times 10^9/l$
 ≥ 3 aires ganglionnaires

10%

stade C

Hb < 100 g/l et/ou plaquettes < $100 \times 10^9/l$
Quelque soit le nombre d'aire atteintes



Qui traiter ?

- **Cytopénies**
- Syndrome **tumoral**
- Critères **d'évolutivité/activité**:
 - **+50%** en 2 mois
 - **+100%** en 6 mois (pas pour lymphocytose < 30 G/L au diag)
 - **splénomégalie** + 6 cm ou symptomatique
 - **adénopathie** plus de 10 cm ou « progressive »
 - symptômes **généraux**
 - **fièvre/ sueurs nocturnes**
 - **MAI** cortico réfractaires
- Pas la lymphocytose en elle-même

Table 2. Recommendations regarding indications for treatment in CLL

	General practice	Clinical trial
Treat with Rai stage 0	NGI*	RQ
Treat with Binet stage A	NGI*	RQ
Treat with Binet stage B or Rai stage I or Rai stage II	Possible*	Possible*
Treat with Binet stage C or Rai stage III or Rai stage IV	Yes	Yes
Treatment of active/progressive disease	Yes	Yes
Treat without active/progressive disease	NGI	RQ

Hallek, Blood, 2008

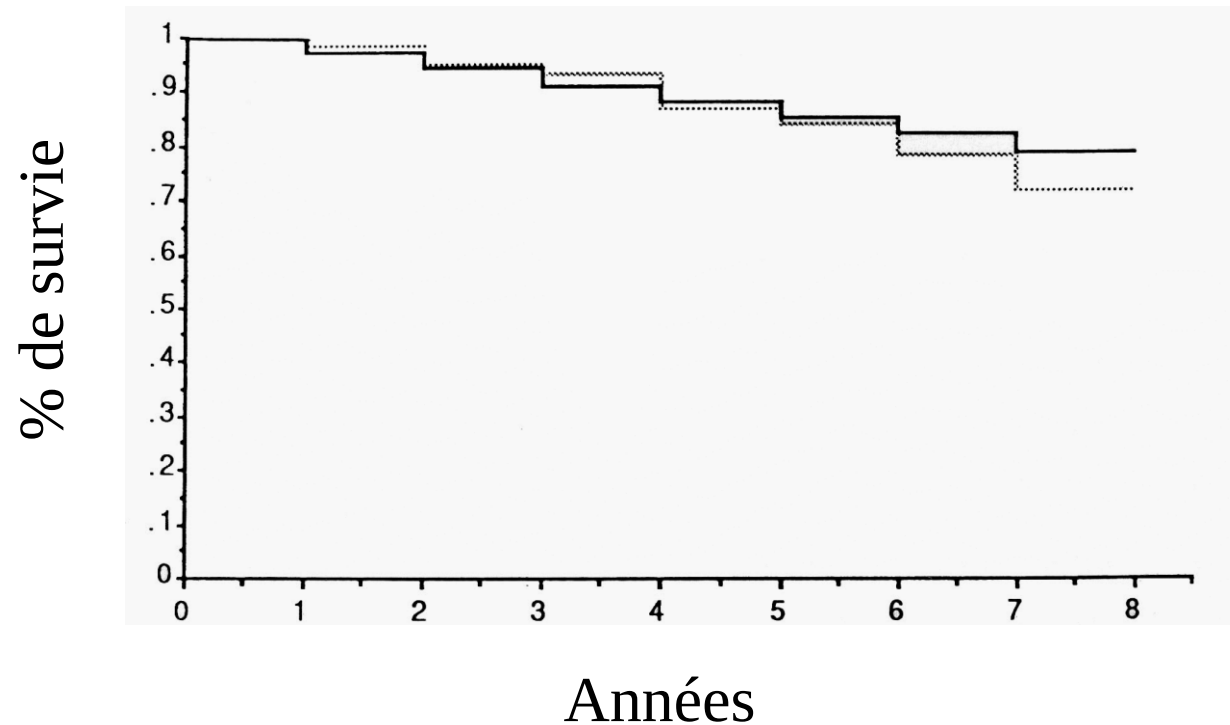
En pratique +++

Stade C

Stade B (ganglions > 3 cm)

Stade A évolutif

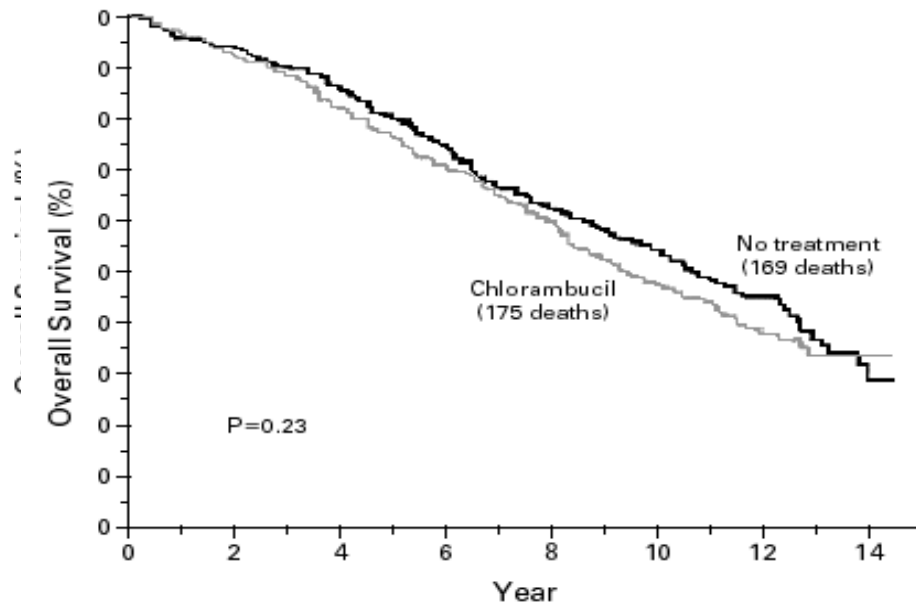
Binet : survie stade A' vs. population générale



A' = Hb > 12 g/dl et < 30.000 ly/mm³

Stades A : survie globale

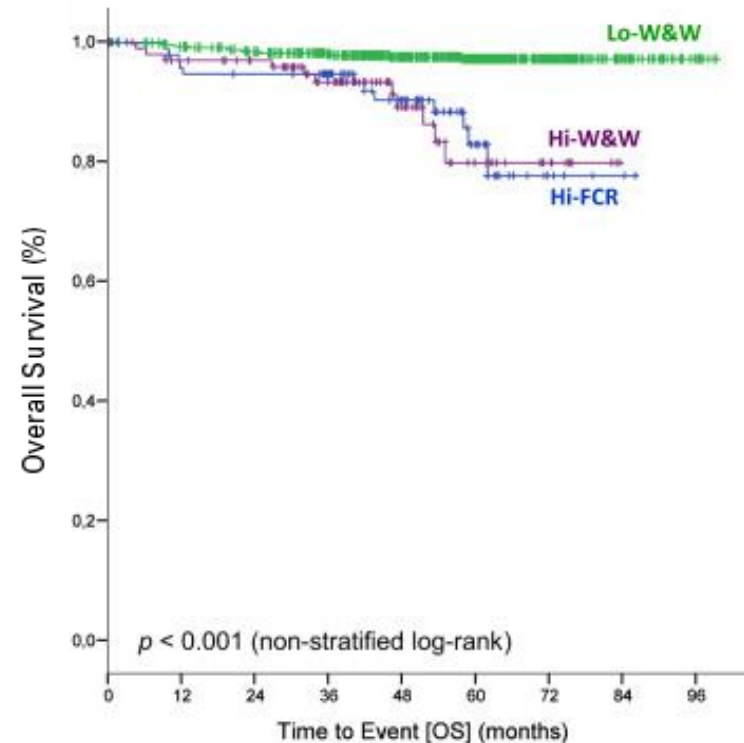
Chlorambucil



No. AT RISK

Chlorambucil	301	296	283	277	264	246	230	205	191	179	132	86	54	26	2
No treatment	308	291	284	266	247	230	213	196	179	159	114	70	39	17	7

RFC



Number at risk	0	12	24	36	48	60	72	84	96
LR	599	553	529	480	389	255	128	52	12
HR-FCR	100	90	88	78	56	26	5	2	0
HR-W&W	101	94	88	69	39	19	10	0	-

Situation 1

Femme de 68 ans

Pas d'ATCD notable hormis HTA contrôlée sous monothérapie

Hyperlymphocytose à 17 G/L, isolée

Examen clinique normal

Diagnostic de **LLC**

Autres examens ?

LLC- Examens au diagnostic

Au diagnostic

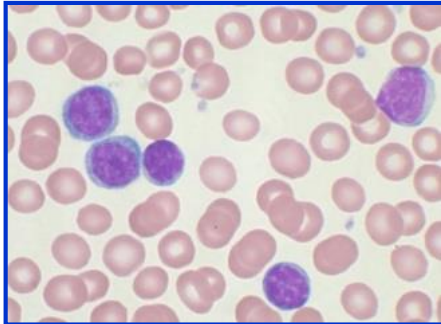
- Clinique + NFS : **Binet**
- Réticulocytes
- Haptoglobine/LDH
- Coombs direct
- EPP/IF (hypogamma, pic monoclonal), B2M

Avant traitement

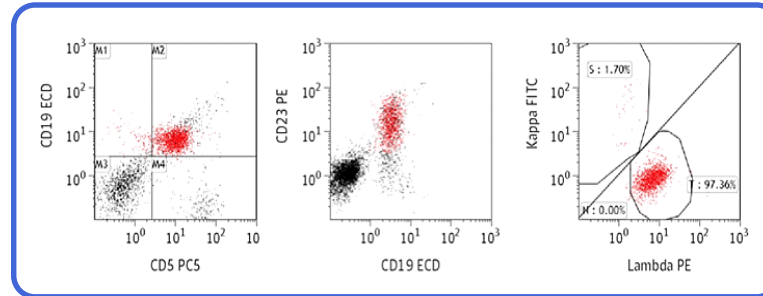
- Imagerie (scanner TAP)
- Créatinine (fludarabine), BHC, sérologie HBV
- Cytogénétique et biologie moléculaire (choix du traitement)

Homogénéité diagnostique vs Hétérogénéité clinique

Cytologie



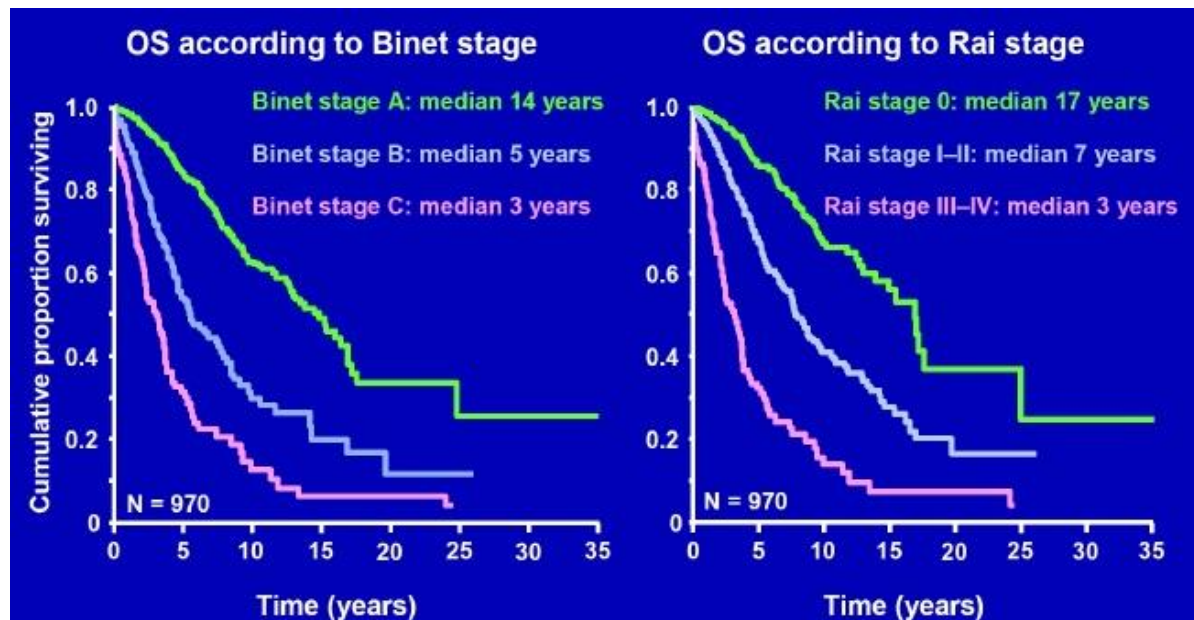
Cytométrie de flux



Matutes

	1	0
CD5	+	-
CD23	+	-
FMC7	-	+
CD79b/CD22	- ou faible	fort
IgS	faible	fort

Matutes, Leukemia, 1994
Moreau, Am J Clin Path, 1997



Rai et al., Blood 1975
Binet et al., Cancer 1981

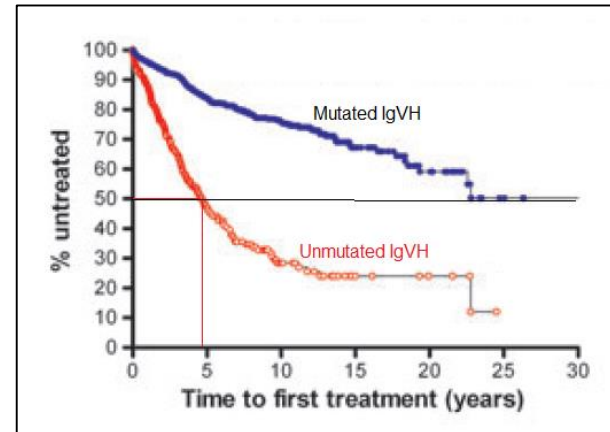
LLC – Facteurs pronostiques

Homogénéité diagnostique ≠ Hétérogénéité clinique

2 sous-types principaux de LLC

IGHV mutés (*IGHV*-M) (2/3)

IGHV non mutés (*IGHV*-NM) (1/3)



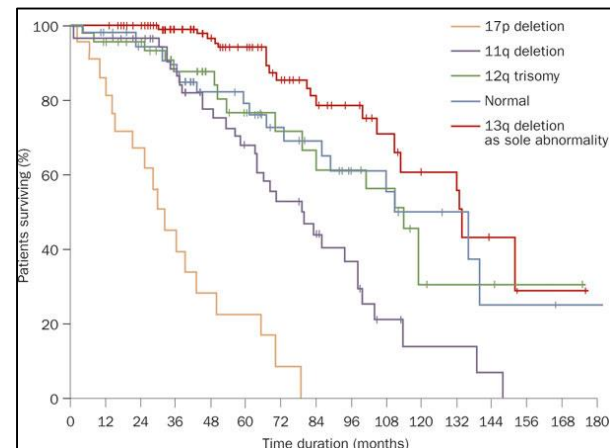
Pepper, BJH, 2011

Anomalies cytogénétiques (FISH)

Favorable : del13q isolée

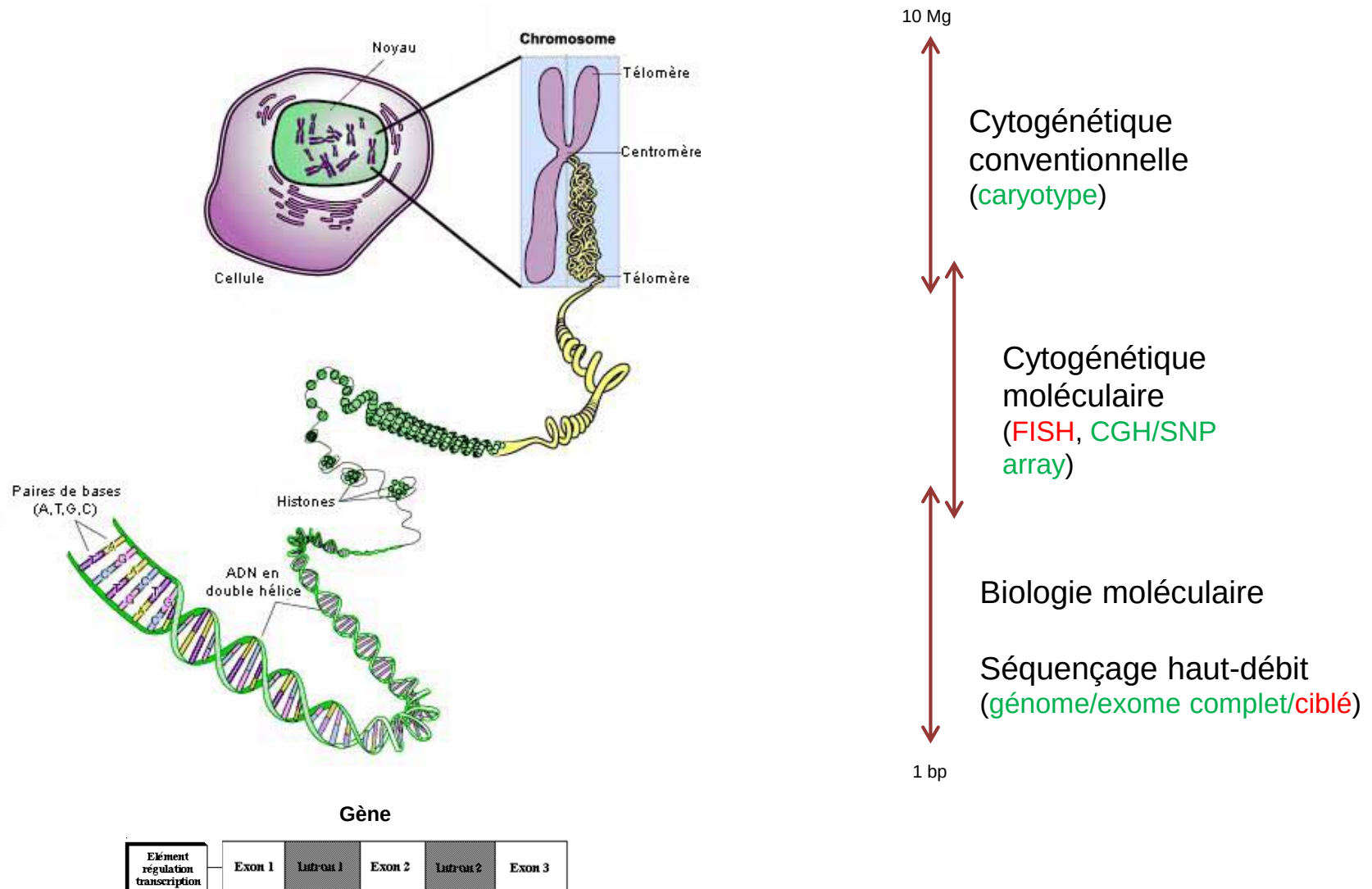
Intermédiaire : trisomie 12

Péjoratif : del11q (*ATM*), del17p (*TP53*)



Döhner, NEJM 2000

Différentes techniques d'analyse du génome



LLC – *Statut IGHV*

2 sous-types principaux de LLC

IGHV mutés (IGHV-M) (2/3)

IGHV non mutés (IGHV-NM) (1/3)

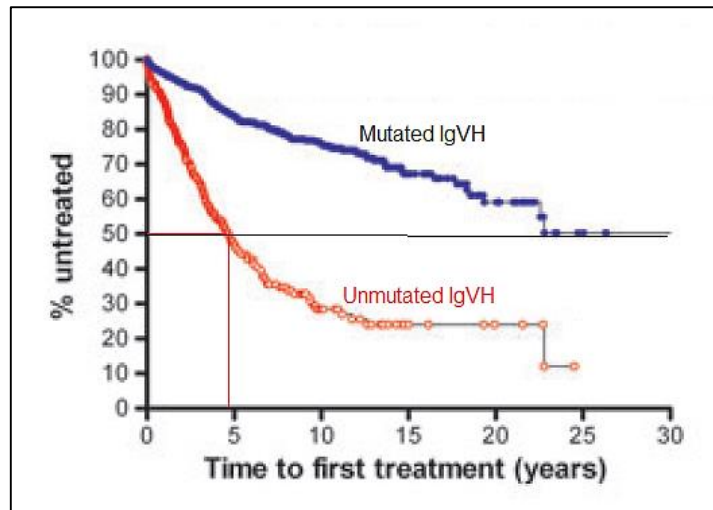
LLC – Statut IGHV

2 sous-types principaux de LLC

IGHV mutés (*IGHV*-M) (2/3)

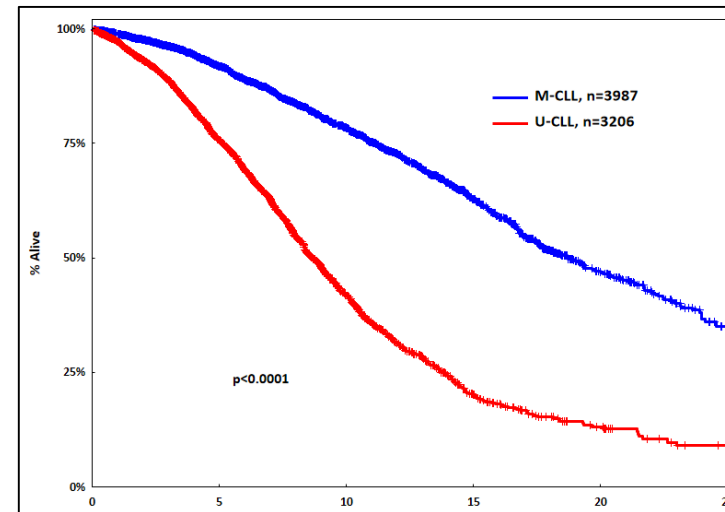
IGHV non mutés (*IGHV*-NM) (1/3)

TTFT



Pepper, BJH, 2011

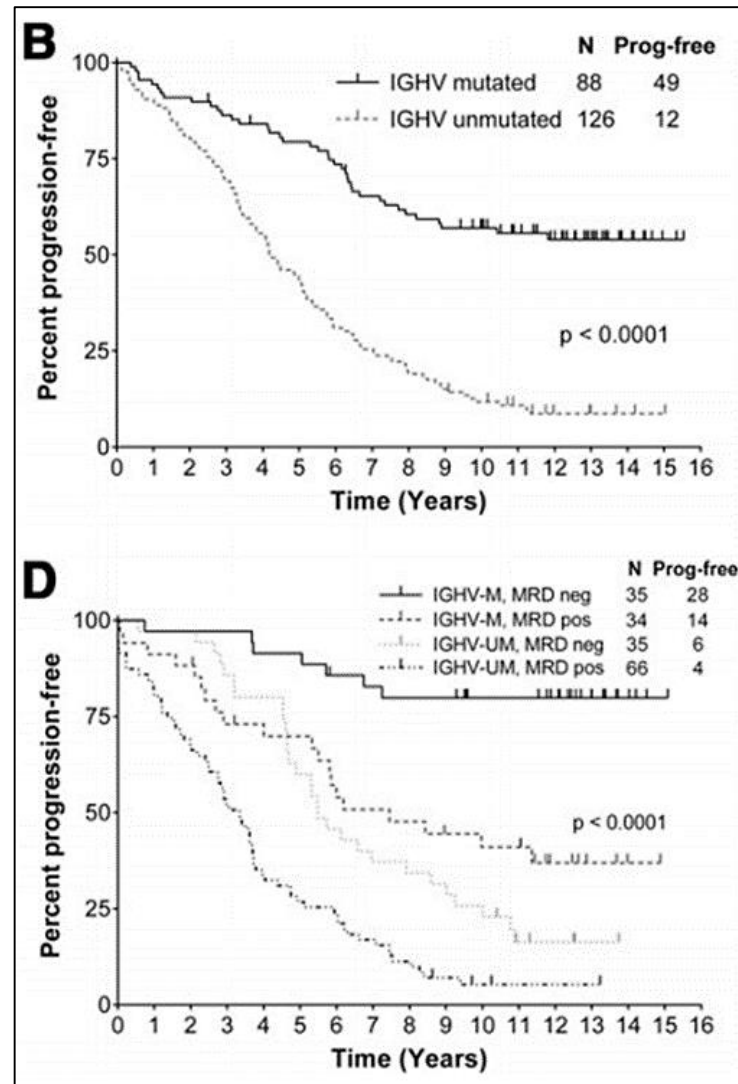
OS



Baliakas et al. Lancet Haematol. 2015

LLC – Statut *IGHV*

Statut *IGHV* post-RFC



LLC – Cytogénétique

Identifiées par caryotype et/ou FISH

Anomalies (nombre, structure) > 80% des cas

Non spécifiques de la LLC

Anomalies « classiques »

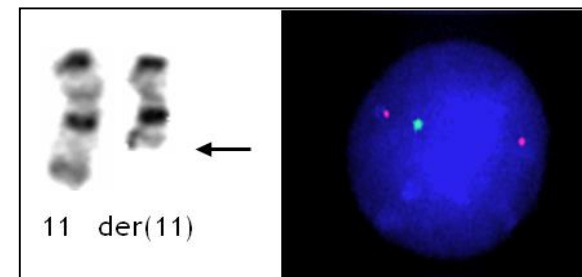
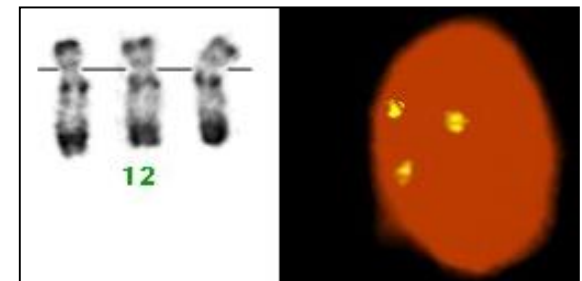
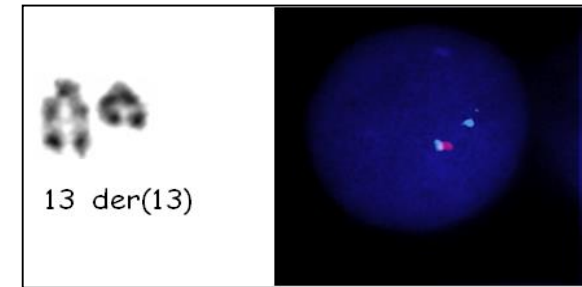
- Délétion 13q : 55% (IGHV-M, anomalie +/- isolée)
- Trisomie 12 : 10-15%
- Délétion 11q : 6-20% (IGHV-NM)
- Délétion 17p : 5-8% (IGHV-NM)

Anomalies moins classiques mais fréquentes

- Délétion 6q : 6%
- Gain 2p : 7-16%

Caryotype complexe (≥ 3 anomalies) : 20%

Translocations rares



LLC – Cytogénétique

Régions minimales délétées/gènes, miARN impliqués

del(13)(q14) : *miR-15a*, *miR-16-1*

Délétion *Dleu2*/*miR15a/16-1*: prolifération LyB clonale (souris)

Calin et al., PNAS 2002 ; Klein et al., Cancer Cell 2010

del(11)(q22) :

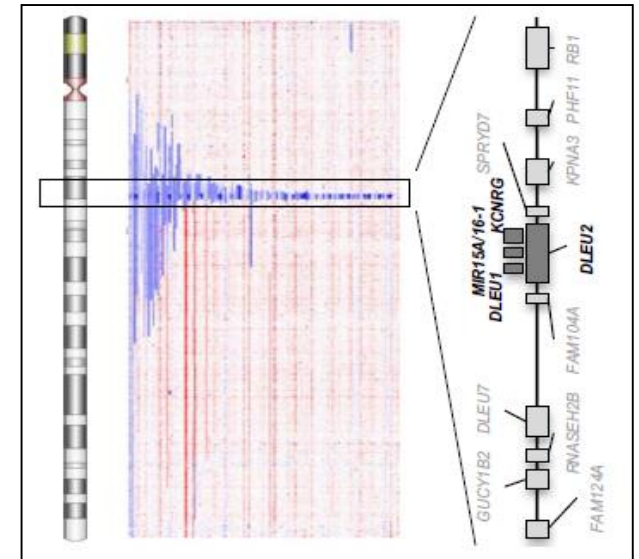
-gène *ATM* (mutation de l'autre allèle : 30%)

-gène *BIRC3*

del(17)(p13) : gène *TP53*

Mutation de l'autre allèle : 80% des cas

trisomie 12 : gènes impliqués ?



CGH array: del(13)(q14)

LLC – Cytogénétique

Pronostic

4 sondes FISH

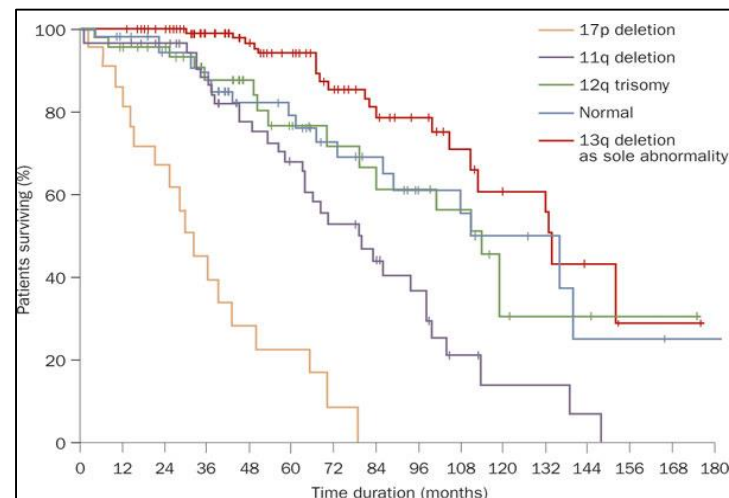
Favorable : del13q isolée

Intermédiaire : tri 12

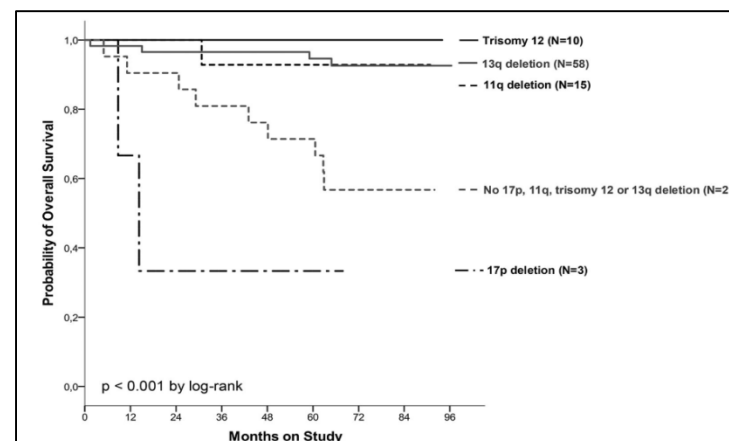
Péjoratif : del11q, del17p

Hiérarchie pronostique [après RFC](#)

[Del17p](#), pronostic le plus péjoratif

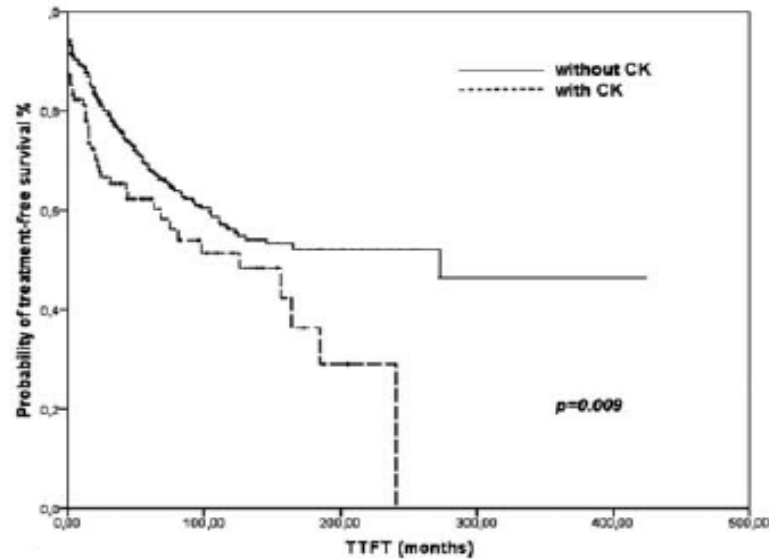


Döhner, NEJM 2000

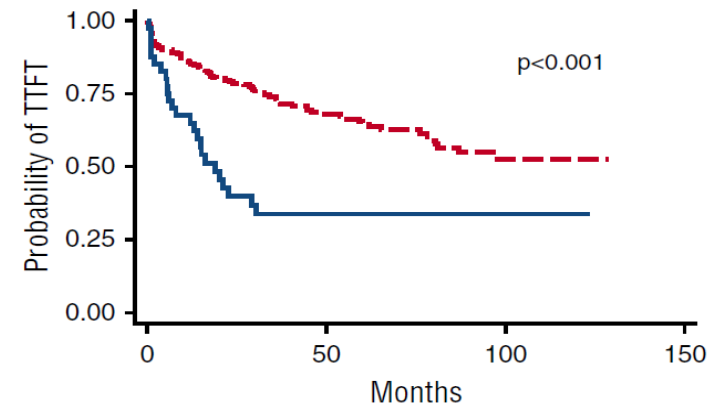


Fisher Blood 2016; Rossi, Leuk Lymph 2017

Cytogénétique - *caryotypes complexes* (≥ 3)



Baliakas, Am J Hematol 2014

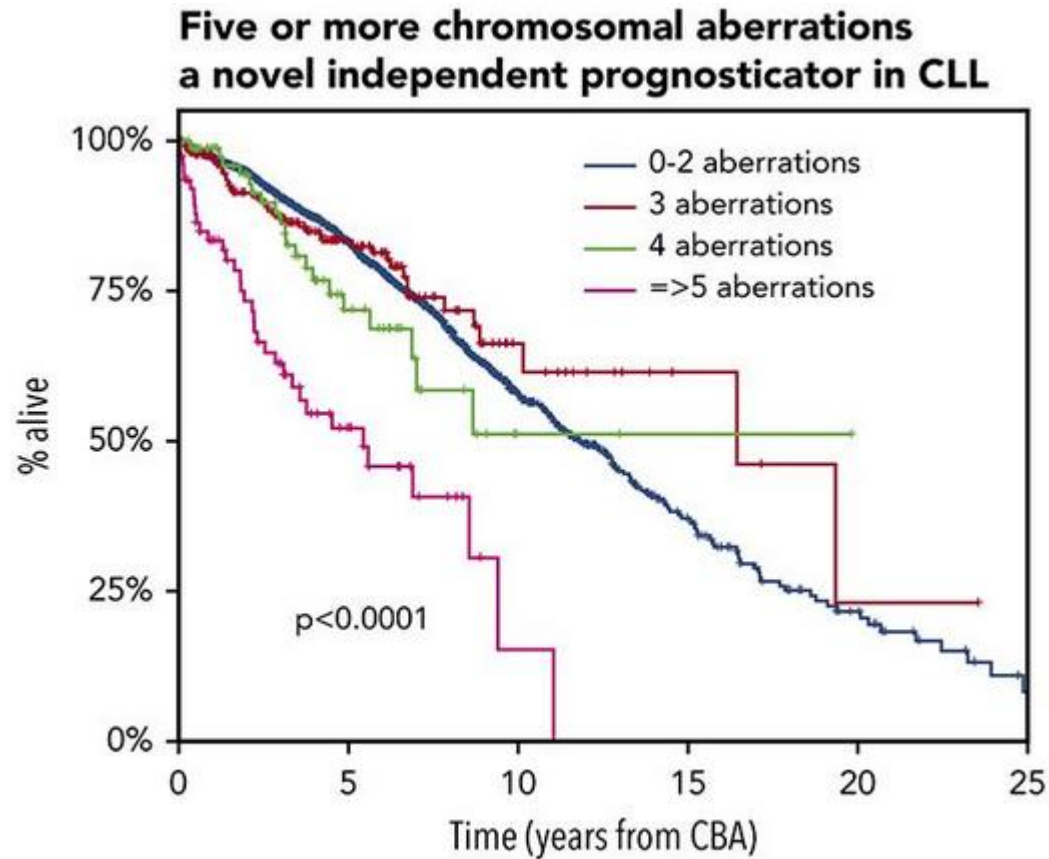


Number at risk
complex = no 246 90 19 0
complex = yes 41 9 3 0

--- complex = no — complex = yes

Rigolin, Blood 2016

Cytogénétique - *caryotypes très complexes* (≥ 5)



LLC – Séquençage haut-débit (NGS)

Séquençage **exome** (WES) ou **génom**e (WGS) **complet**

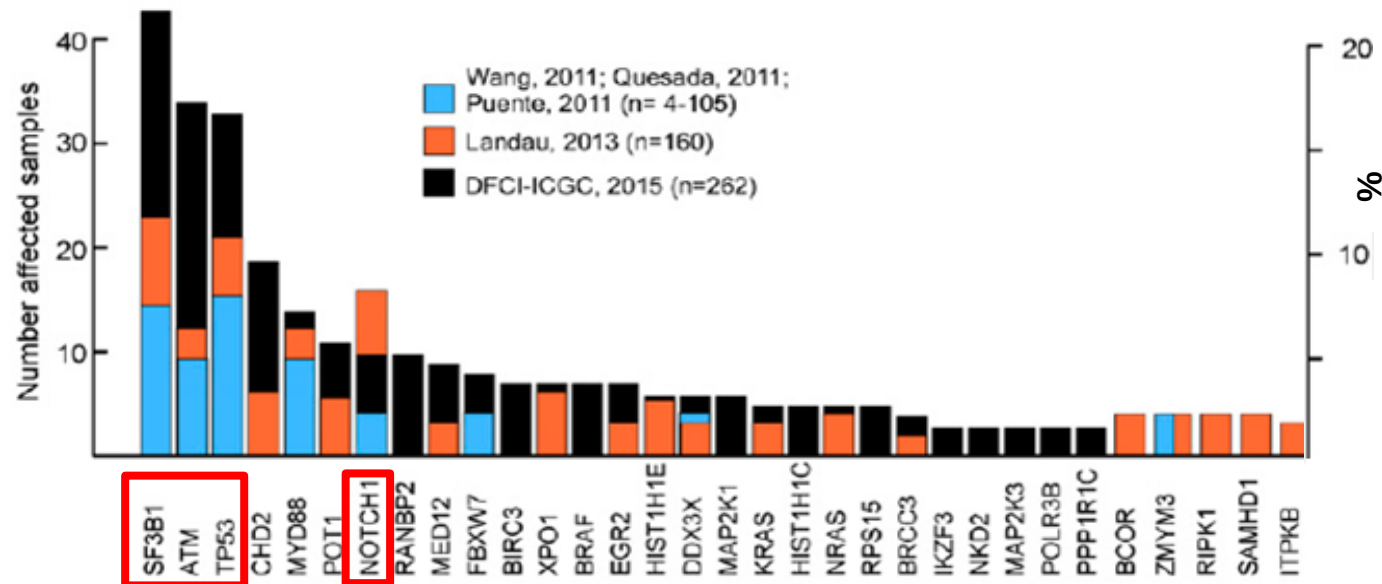
Vision détaillée, identification de nouvelles mutations récurrentes

Aucun événement unique ≠ Waldenström (*MYD88*), tricholeucocytes (*BRAF*)

Identification de **nouvelles mutations récurrentes** (*NOTCH1*, *SF3B1*, *MYD88*, *BIRC3*)

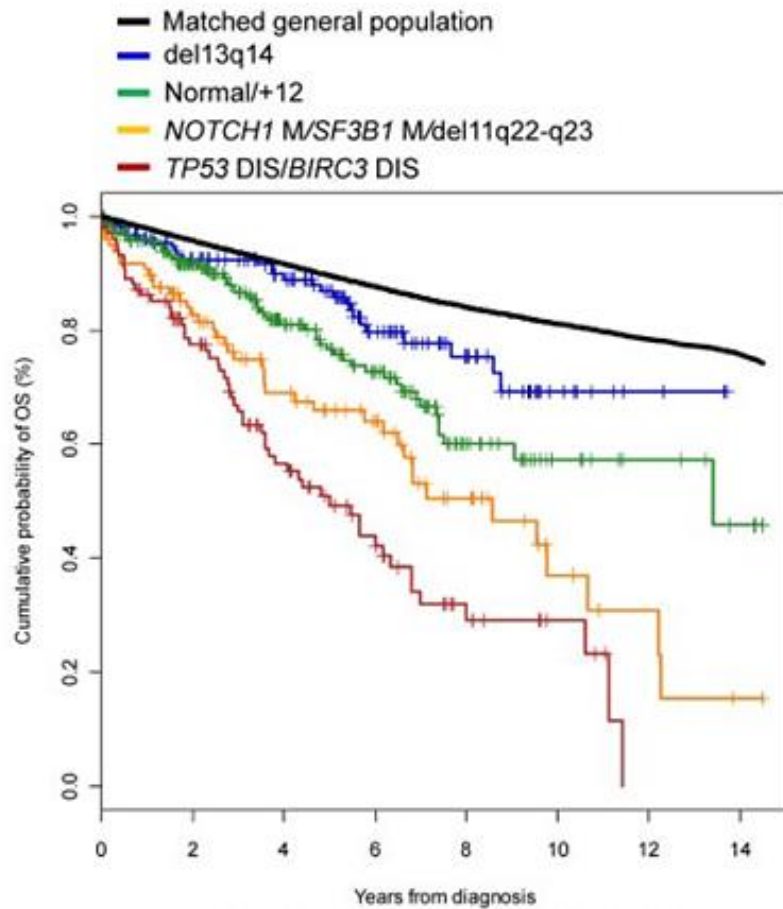
Peu de gènes mutés avec récurrence élevée, grand nombre avec récurrence faible

Mutations les + fréquentes : *SF3B1* (10-15%), *NOTCH1* (10%), *ATM* (5-15%), *TP53* (5-10%)



Wang et al., NEJM 2011;
Puente et al., Nat Genet 2011
Landau et al, Cell 2013,
Puente et al., Nature 2015

LLC – Pronostic (NGS)



Impact pronostique

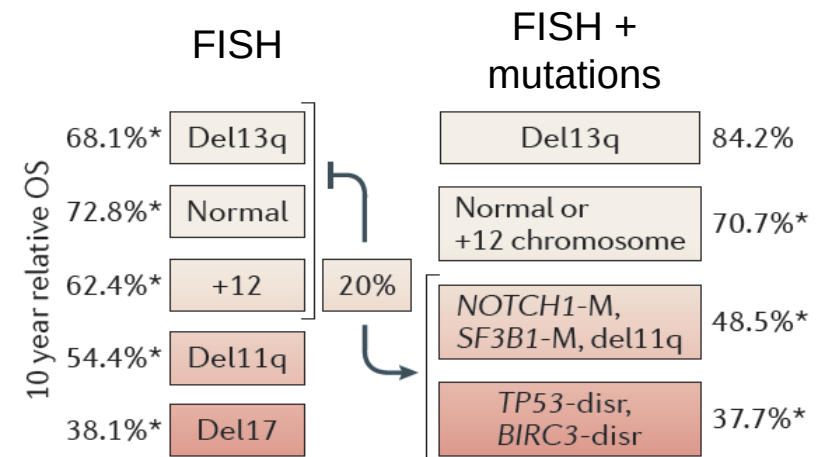
Intégration anomalies cytogénétiques/mutations

Très favorable : del13q isolée

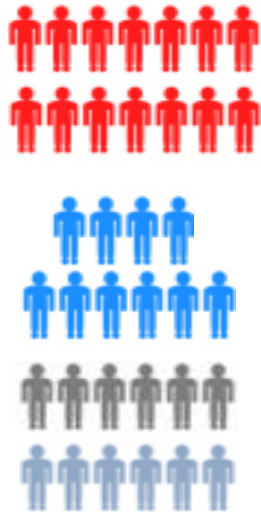
Favorable : tri12, pas d'anomalie

Intermédiaire : del11q, NOTCH1, SF3B1

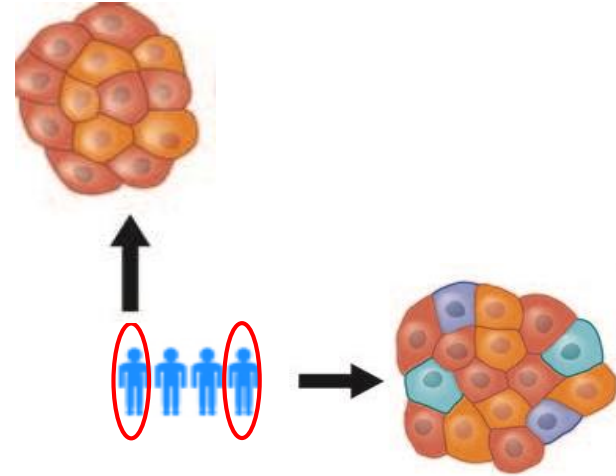
Péjoratif : del17p, TP53, BIRC3



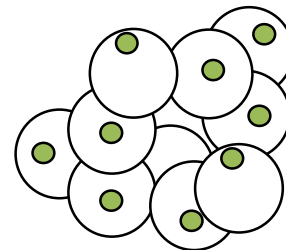
LLC – Hétérogénéité inter- et intra-clonale



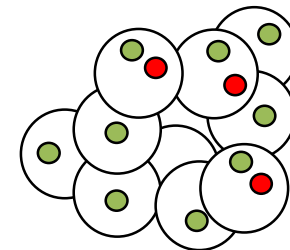
Hétérogénéité **inter**-patient



Hétérogénéité **intra**-patient

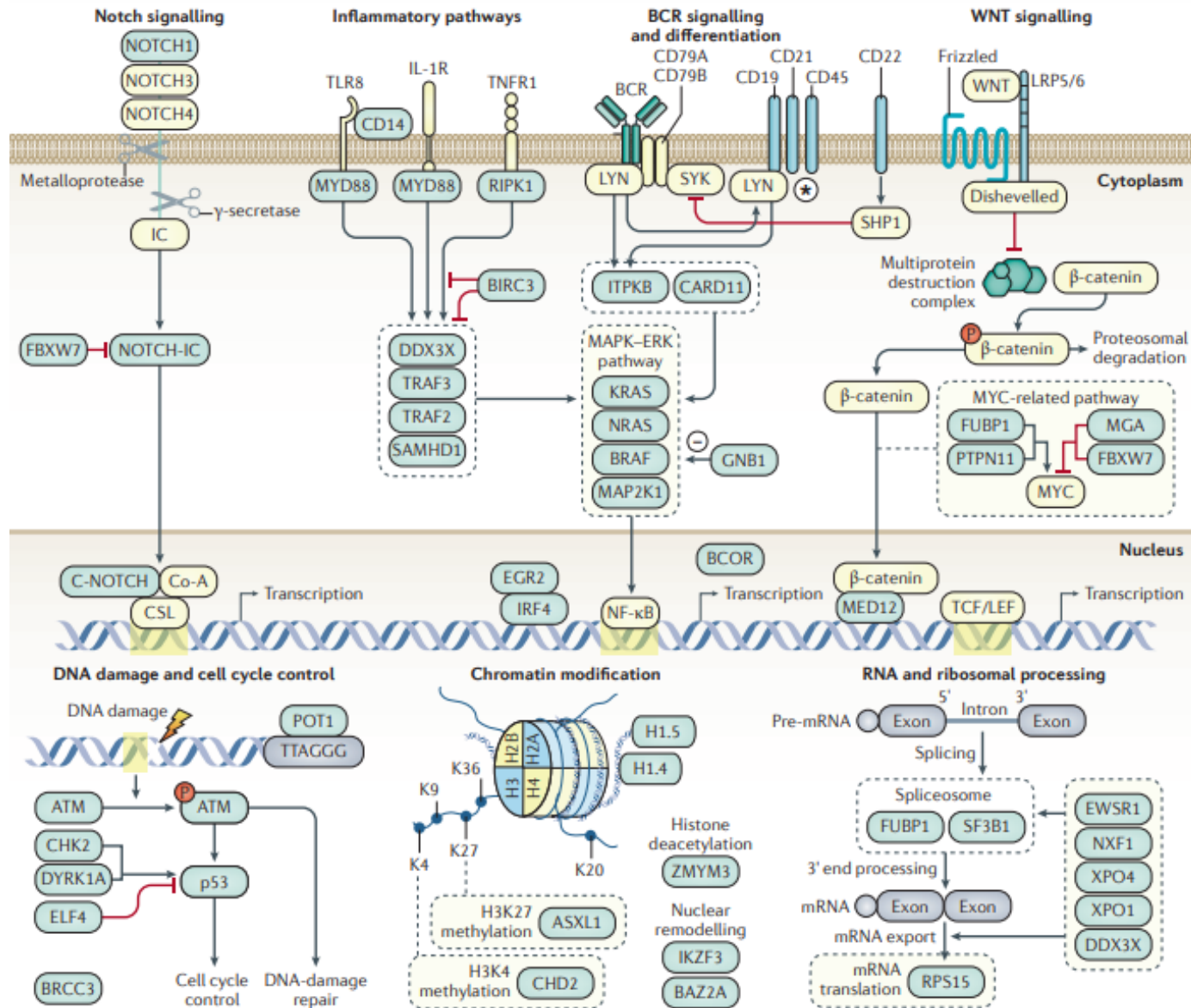


Clonal

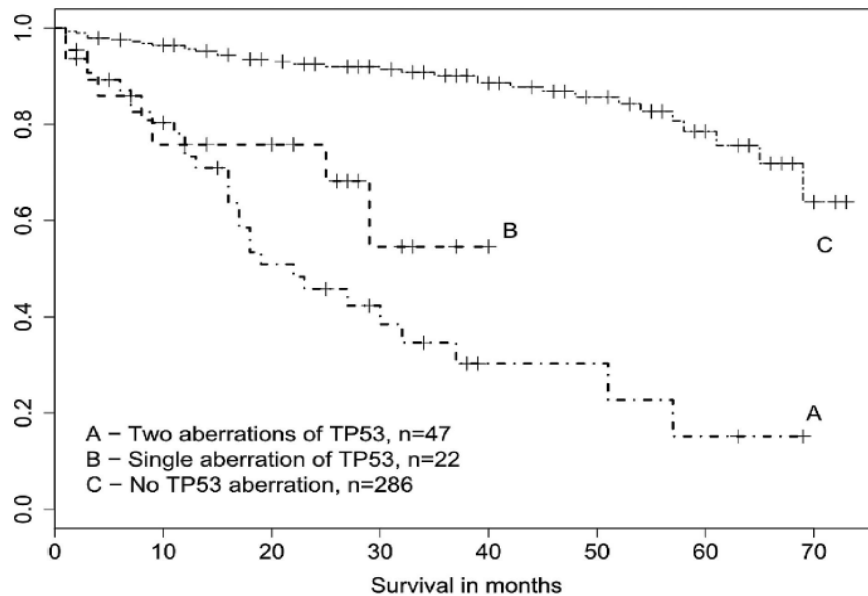
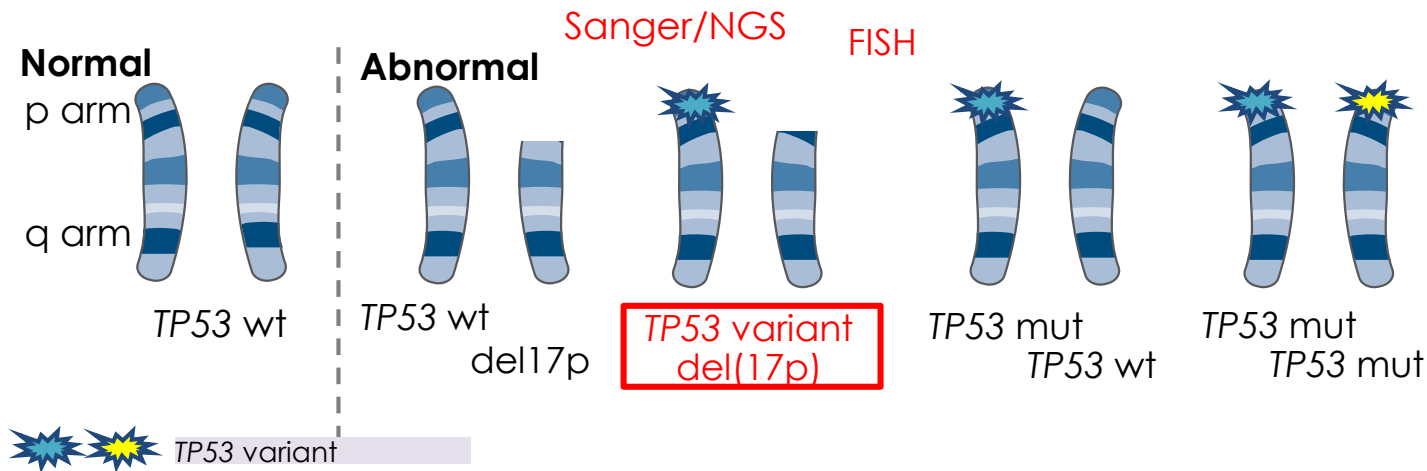


Sous-clonal

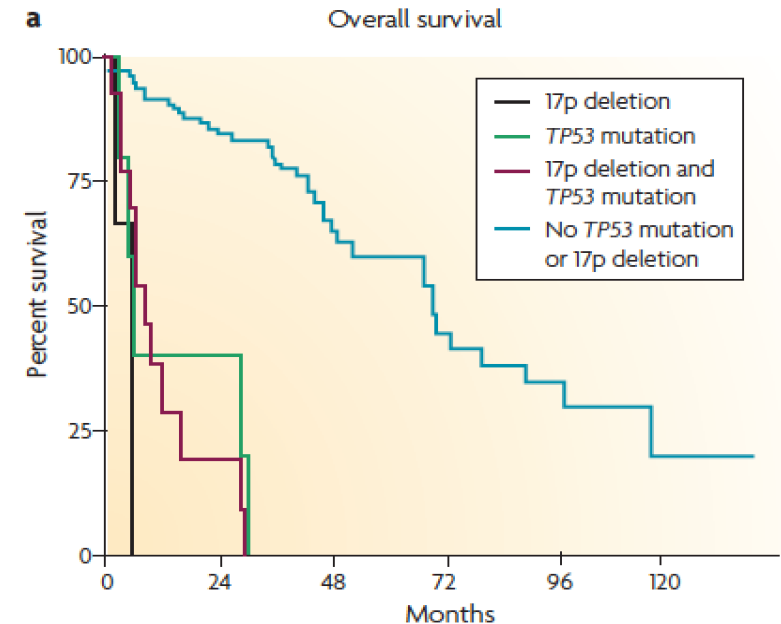
LLC – Convergence / voies de signalisation



Anomalies de P53 – Délétion et/ou mutation



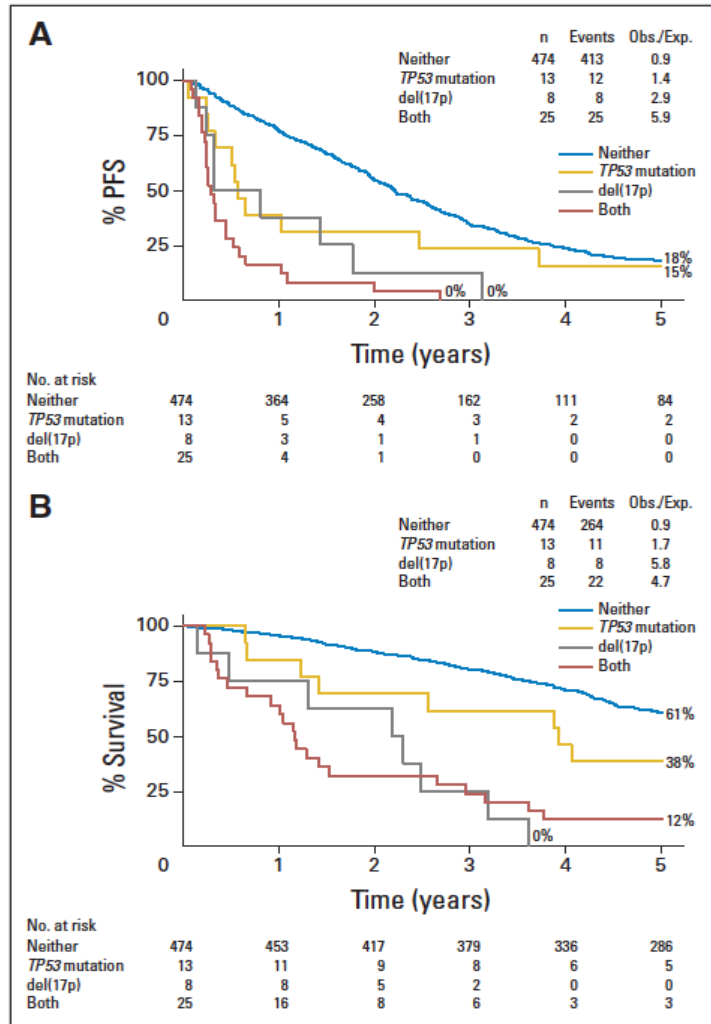
Malcikova et al., Blood 2009



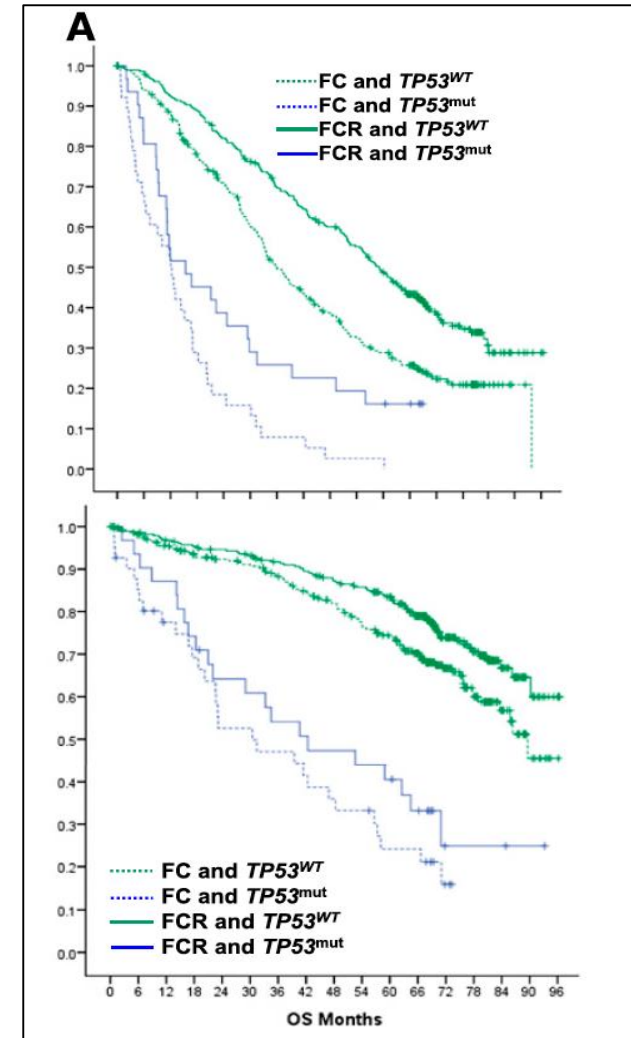
Zenz et al., Nat Rev Cancer 2010

Anomalies de P53 – Délétion et/ou mutation

UK LRF CLL4 trial (C vs F or FC)



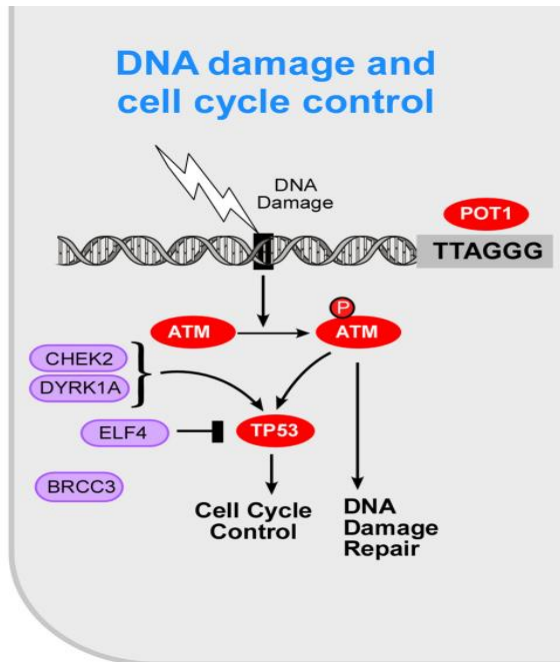
GCLLSG CLL8 trial (FC vs FCR)



Anomalies de P53 – *Délétion et/ou mutation*

Chimiothérapies classiques (fludarabine, chlorambucil)

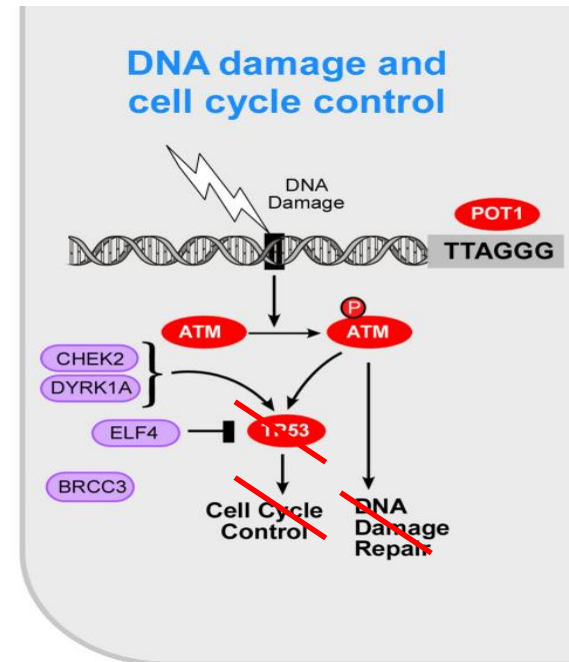
Effet génotoxique (dommages ADN)



Arrêt cycle, apoptose
Mort cellulaire

Chimio classique **efficace**

TP53 sauvage

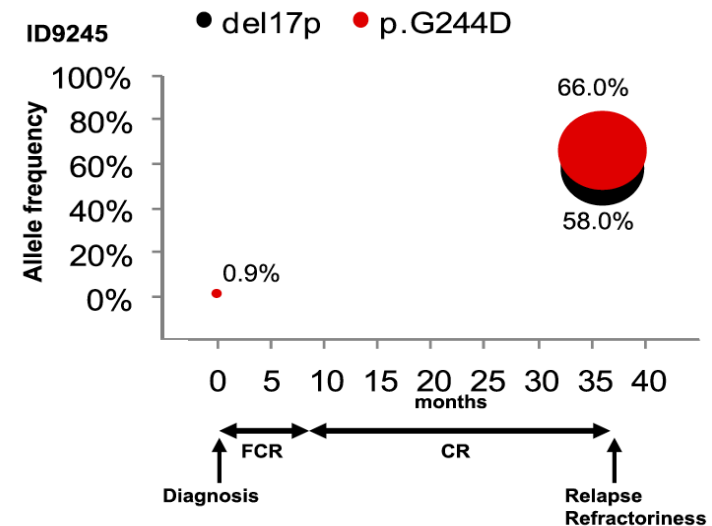
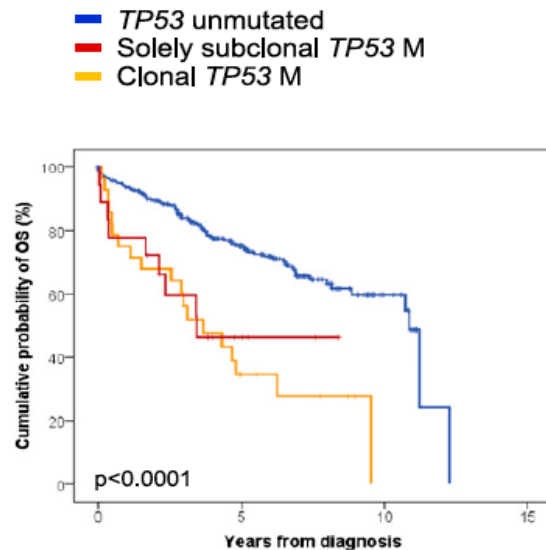
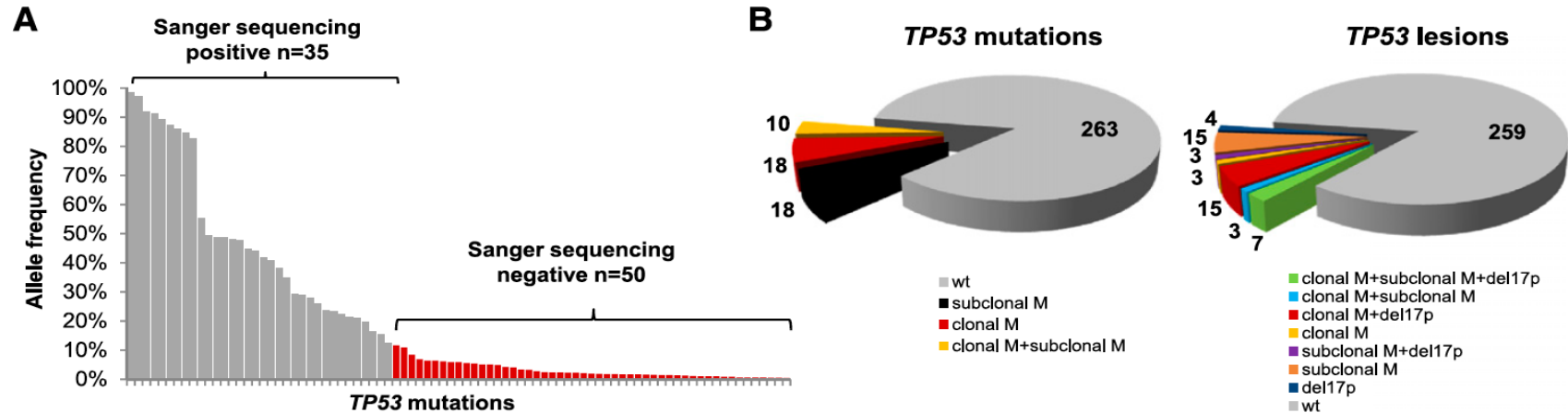


Survie
Instabilité, mutations

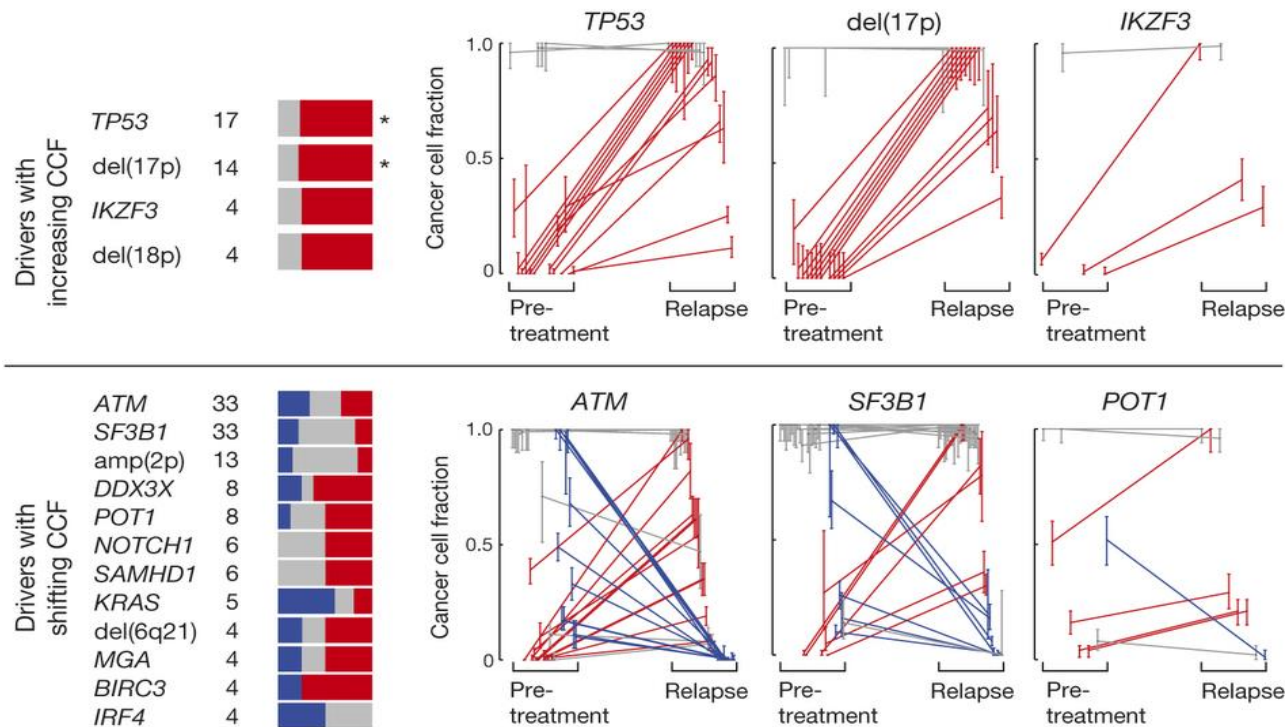
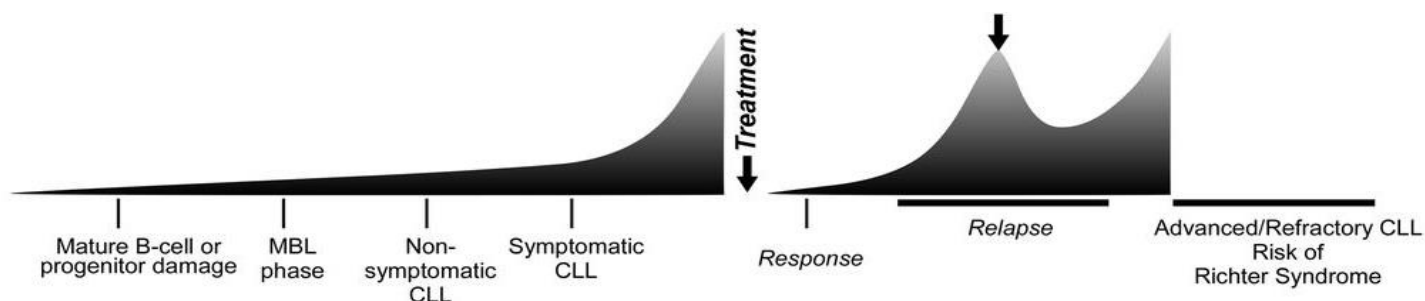
Chimio classique **inefficace**

TP53 mutant

Anomalies de P53 – Signification des clones minoritaires

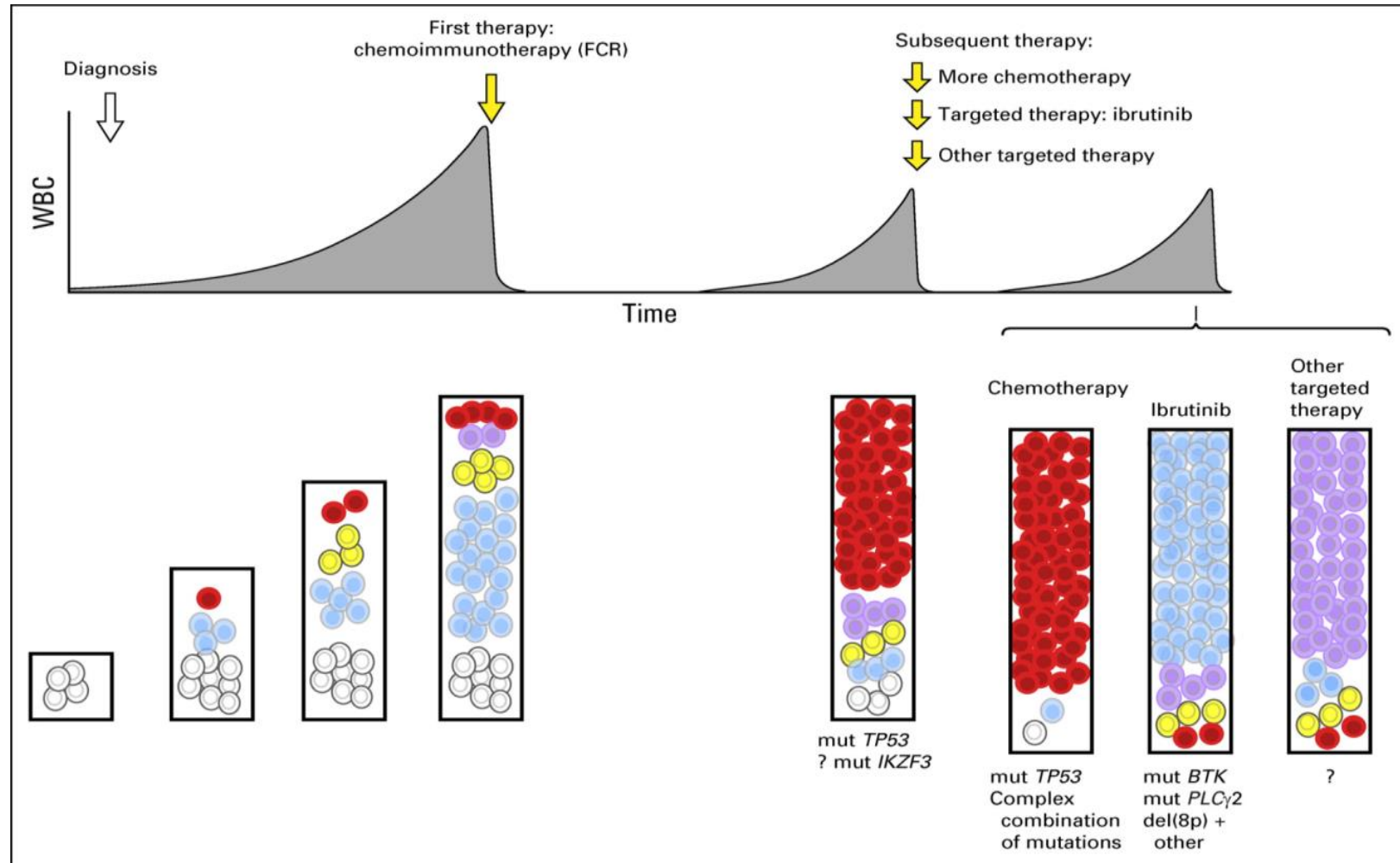


LLC – Evolution clonale

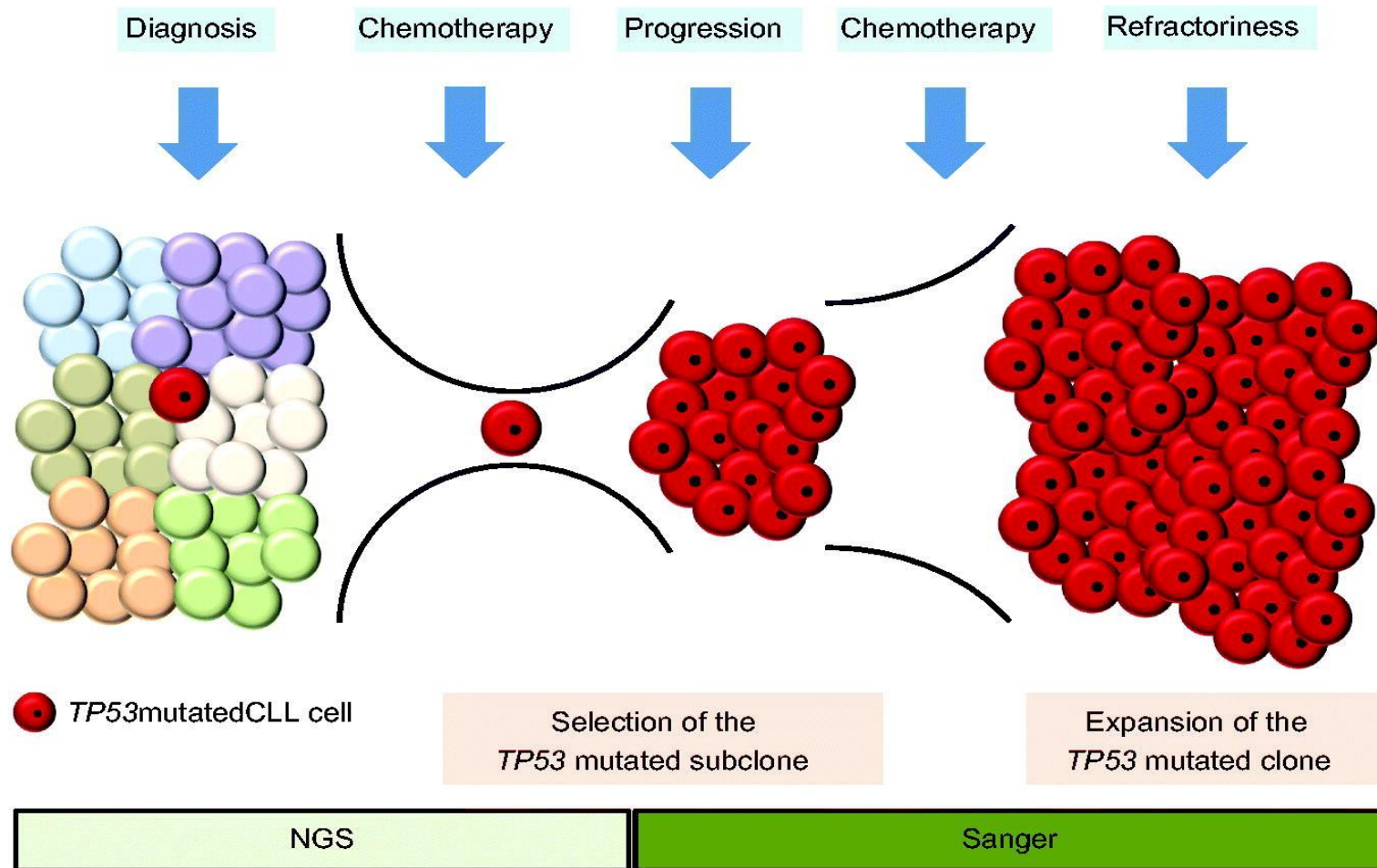


Sous Fludarabine

LLC – *Evolution clonale*



LLC – *Evolution clonale*



Anomalies de *TP53* à rechercher à chaque évolution/rechute

Facteurs pronostiques et prédictifs

	Pronostic	Predictive
Age	X	X
CIRS	X	X
Stage	X	
β2microglobulin	X	
CD49d	X	
CD38	X	
ZAP70	X	
IGHV mutation	X	X
17p13 deletion	X	X
11q22-23 deletion	X	
Trisomy 12	X	
13q deletion	X	
TP53 mutation	X	X
SF3B1 mutation	X	
NOTCH1 mutation	X	
ATM mutation	X	

Bilan pré-thérapeutique

Clinique

- . stade Binet
- . âge
- . état général (CIRS)

Biologie : créatinine (fludarabine)

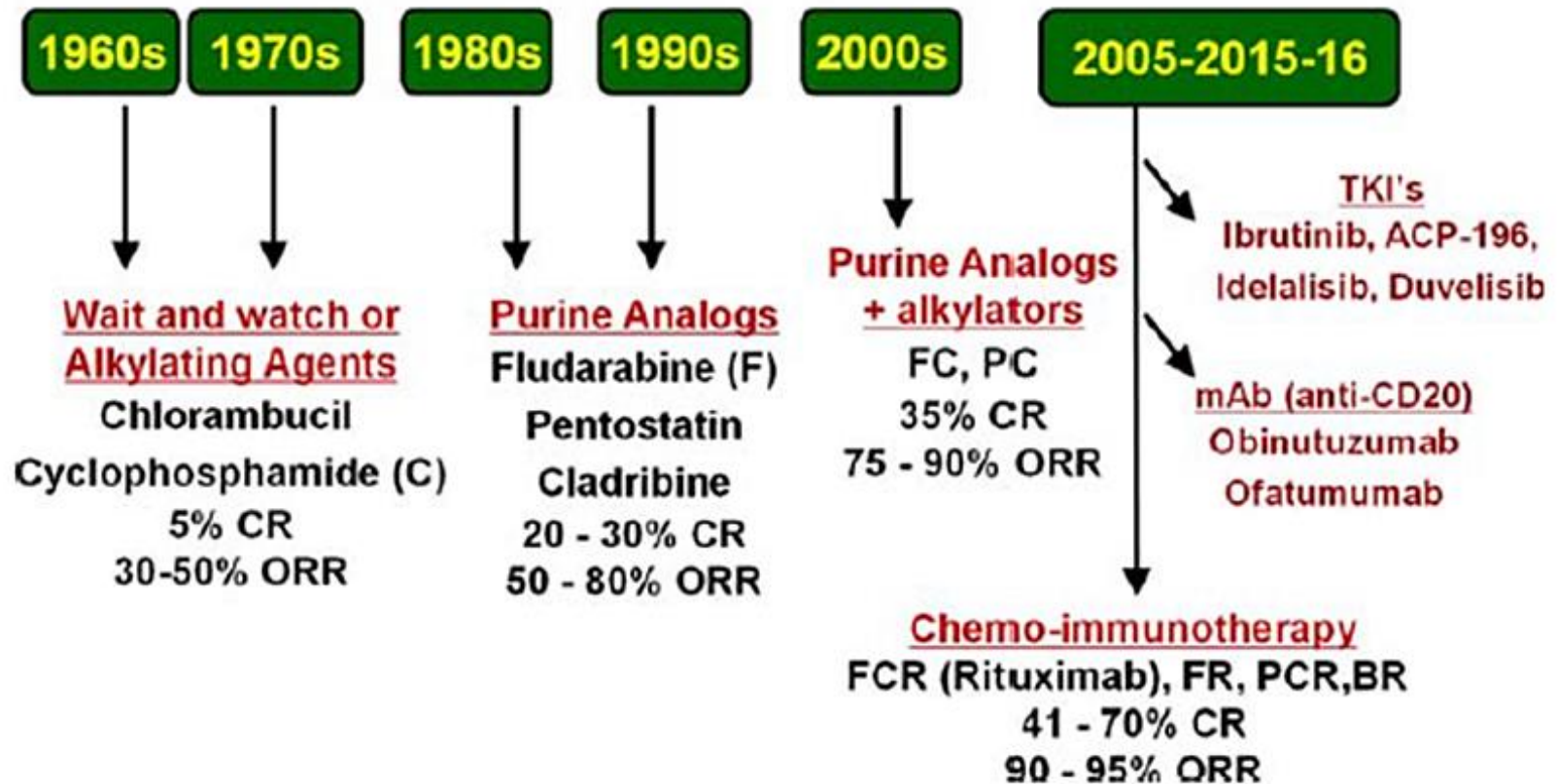
FISH (del17p, 11q, 13q, tri12)

Biologie moléculaire

- . mutations *TP53*
- . statut *IGHV*

?

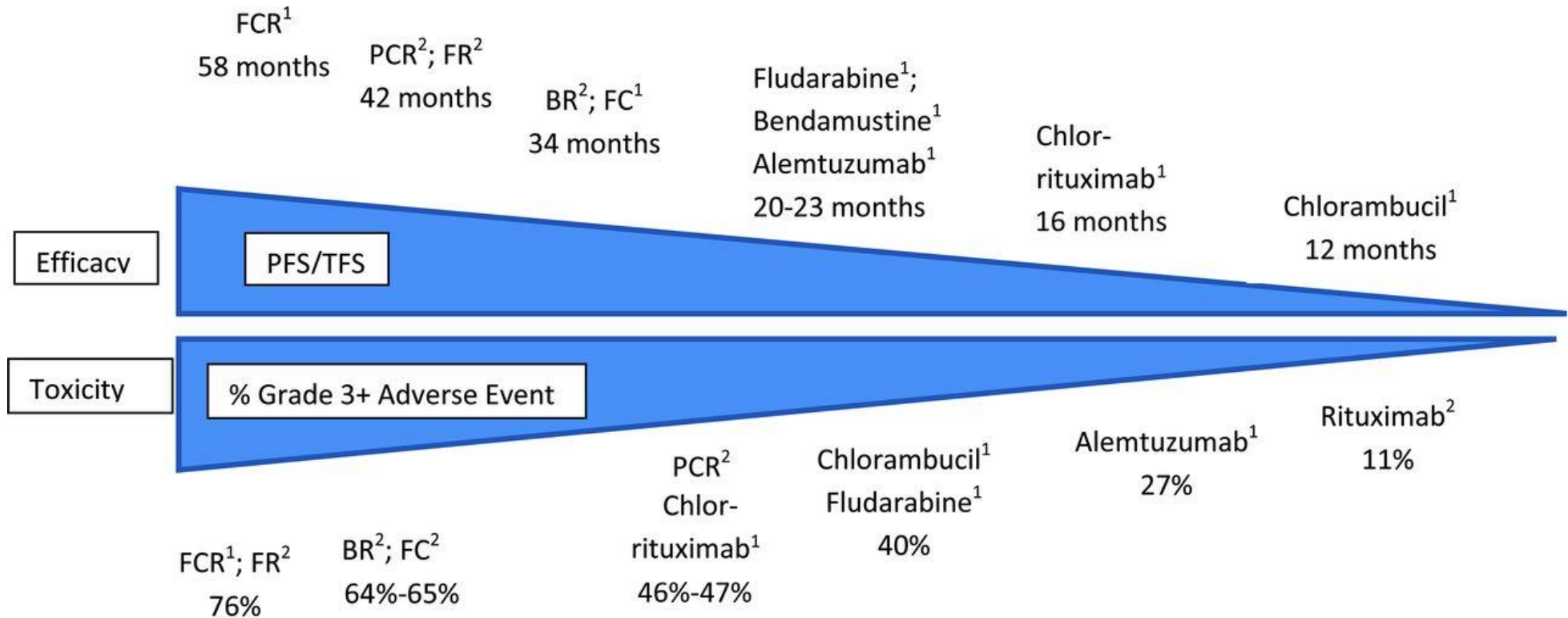
Choix thérapeutiques



LLC – Thérapeutique

	type d'approche	exemple	réponse globale	réponse complète	MRD « négative »	durée rémission
1970	agents alkylants	CLB	40-60%	< 10%	non attendue	1 à 2 ans
1990	analogues purines	fludarabine	60-80%	8-20%	rare (<15%)	1.5 à 3 ans
2000	analogues + alkylants	FC	80-90%	25-35%	quelques (15-25%)	3 à 4 ans
	Ac monoclon.	campath	80%	20-25%	quelques (7%)	1.5 ans
2010	analogues + alkylants + anticorps	FCR	95%	50-70%	majorité (> 50%)	> 4 ans

LLC – Thérapeutique



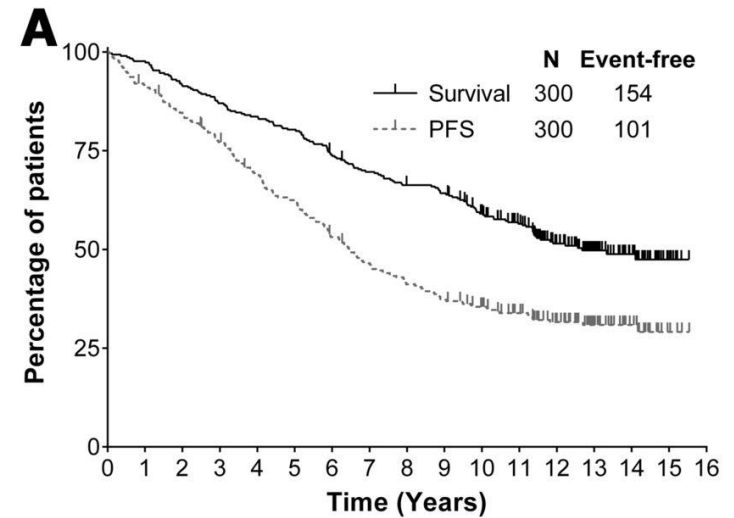
RFC: première ligne (1L) fit



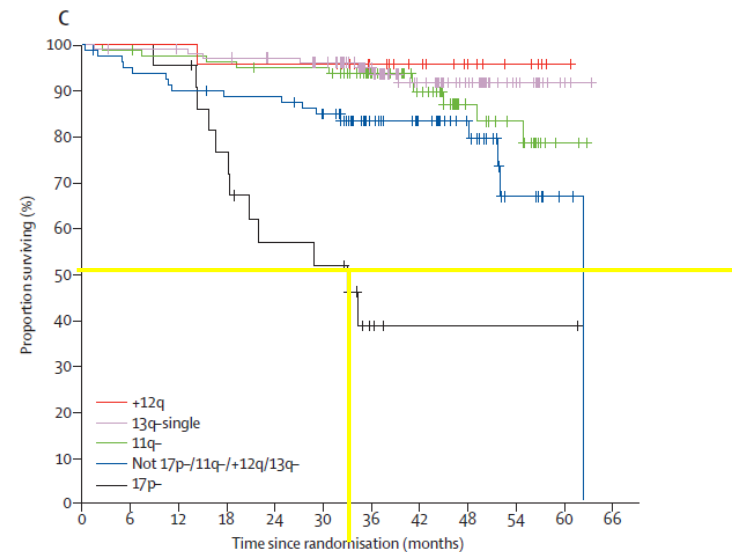
- **Rituximab** 375 mg/m² puis 500 mg/m² IV
- **Fludarabine** 25 mg/m² pendant 3 jours PO
- **Cyclophosphamide** 250 mg/m² pendant 3 jours PO
- Tous les **mois**; 6 cures
- Si:
 - **DFG** > 50 mL/min (adaptation dose si entre 50 et 70 mL/min)
 - **CIRS** < 7

RFC - Gold standard 1L fit jusqu'en 2019

- CR: 72% / **ORR**: 95%
- **MRD négative**: 43%
- **PFS** médiane: 6,4 ans
- **OS** médiane: 12,7 ans



Thompson, Blood, 2016



RFC : 1L fit

- Complications **infectieuses** +++
 - cytopénies retardées (7 à 35%)
 - T déplétion
 - 25% infections grade 3-4
 - **prophylaxie** ++++
- Cancers **secondaires**
 - **SMD/ LAM**
 - **Cancers cutanés**

Traitements adjuvants (prévenir complications)

- **Infectieuses**

- **Vaccination** systématique de tous les patients contre le pneumocoque et grippe quelque soit le taux d'Ig et le stade
- **Antibioprophylaxie** si traitement LLC
 - Sulfaméthoxazole, Triméthoprime
 - Valaciclovir
- **IgIV** (hypogamma symptomatique)

- **Myélosuppression** (EPO, G-CSF)

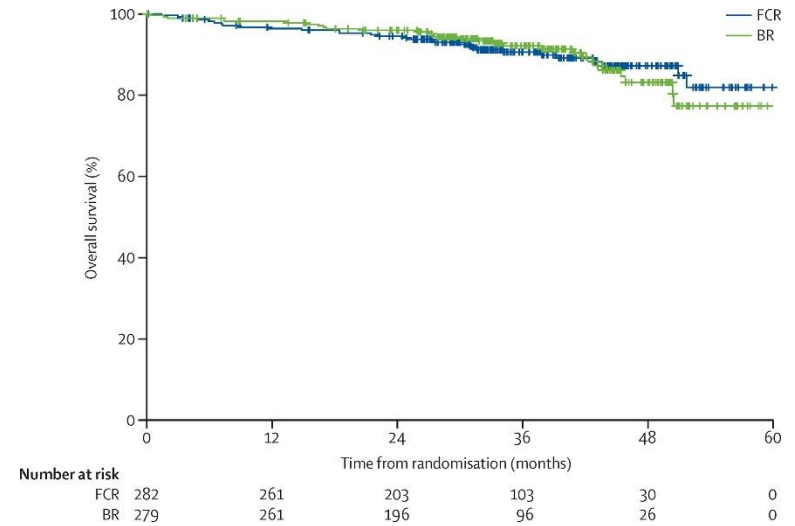
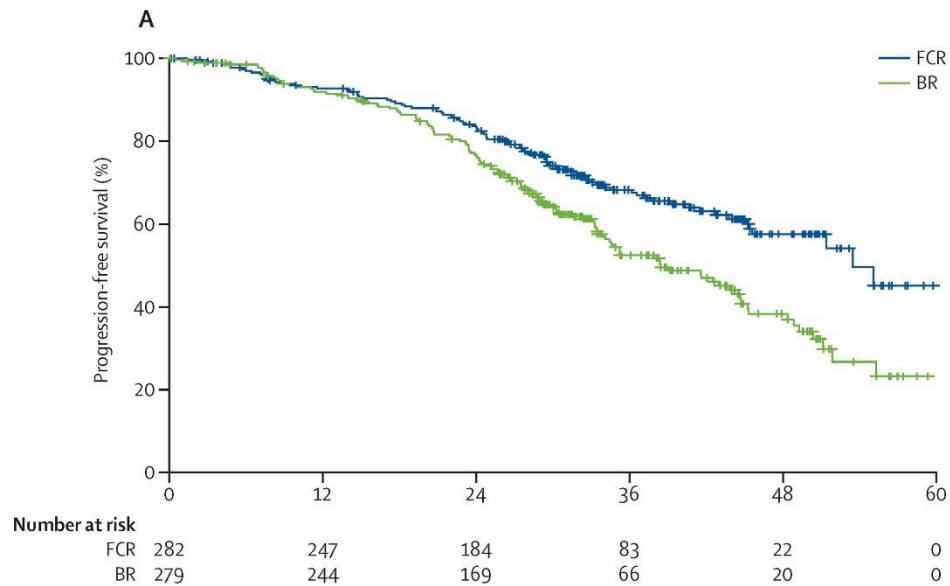
RFC > RBenda

- **Rituximab** 375 mg/m² puis 500 mg/m² IV
- **Bendamustine** 90 mg/m² J1 et J2 IV
- Tous les **mois; 6 cures**



First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial

RFC > RBenda



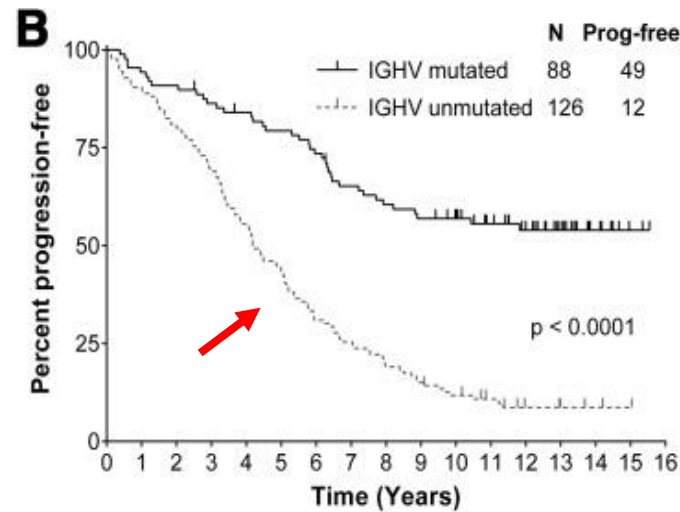
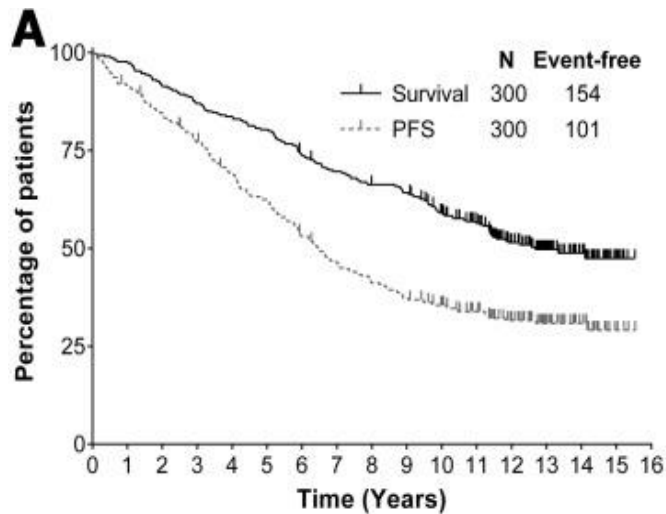
Eicchorst, Lancet, 2016

Meilleure **PFS**

Plus **d'hématotoxicité** et de toxicité **infectieuse**

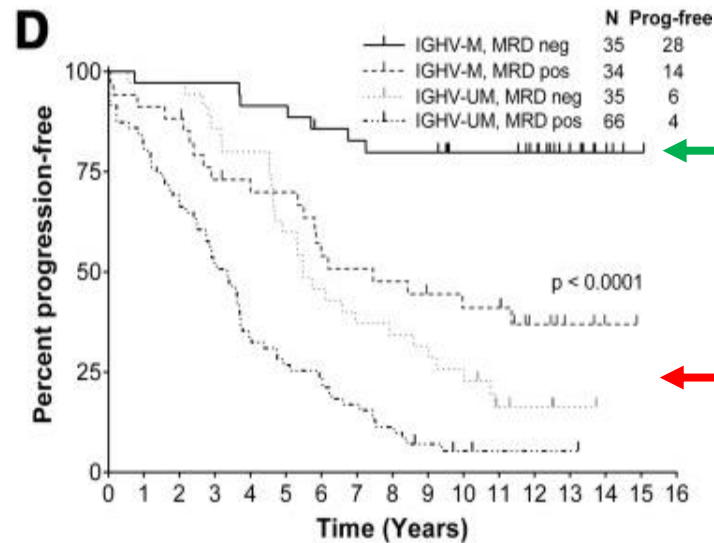


LLC – RFC : résultats à long terme



IGHV mutés
médiane PFS non atteinte
> 10 ans

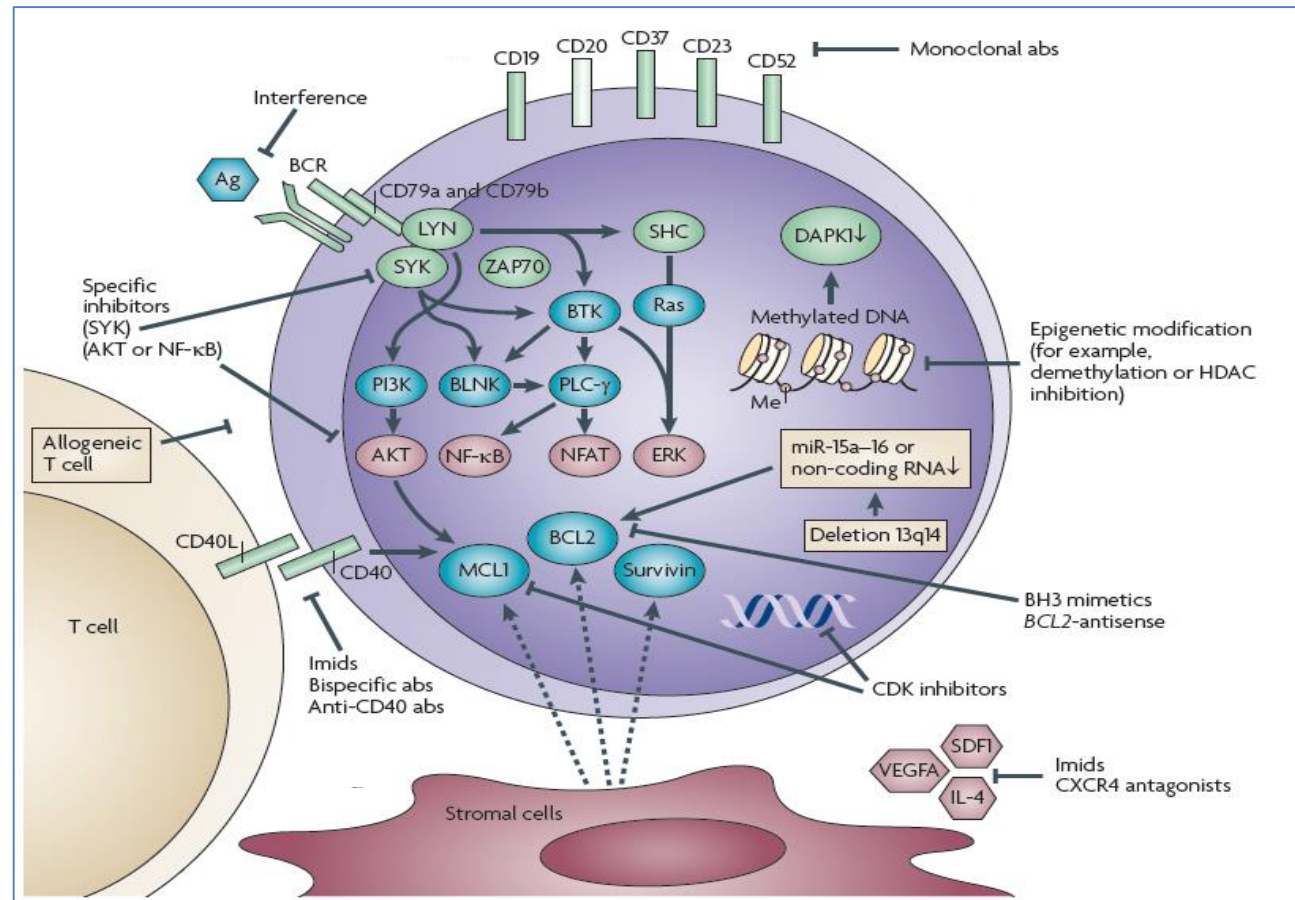
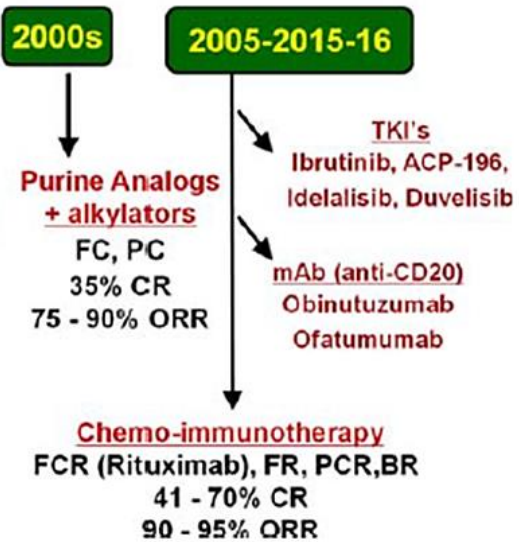
IGHV non mutés
médiane PFS = 5 ans



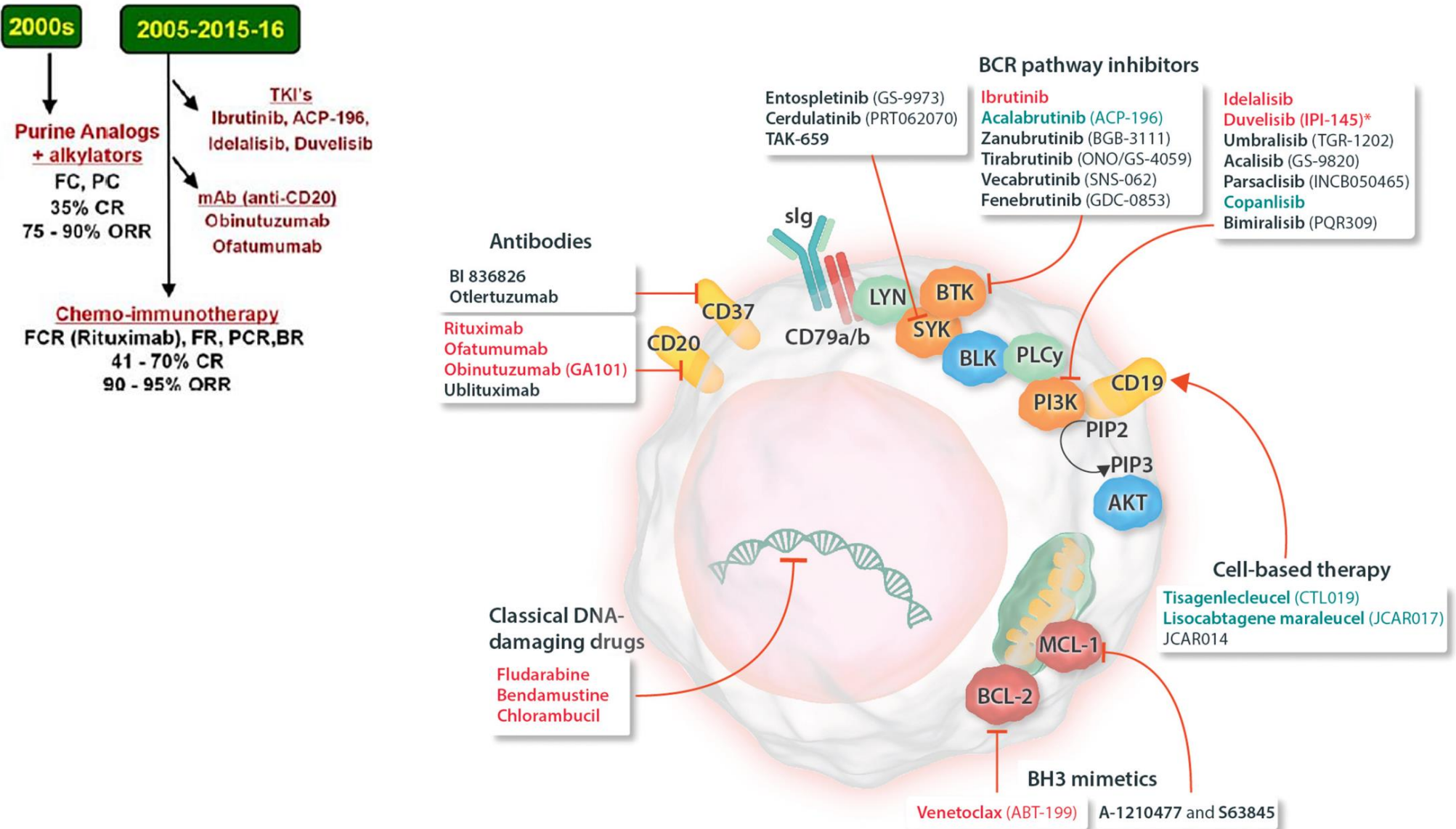
IGHV mutés MRD nég : guéris ?

autres : faire mieux !

Choix thérapeutiques



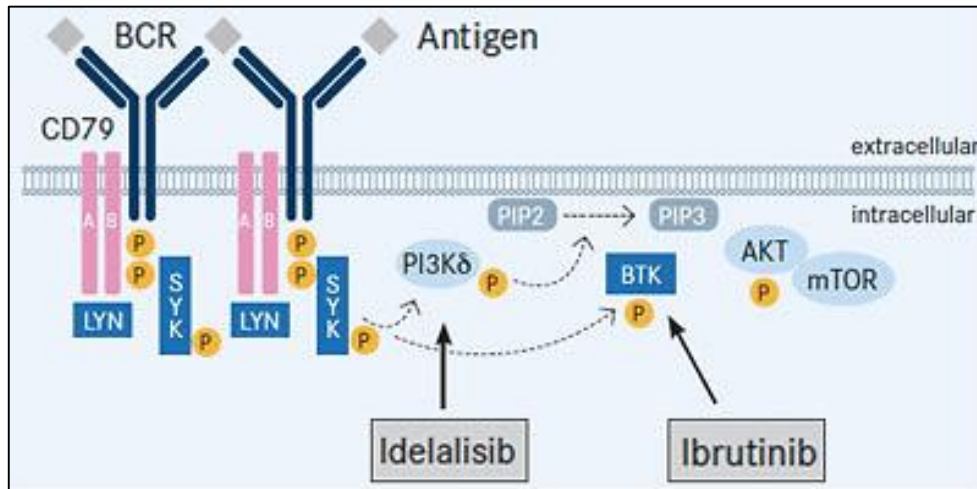
Choix thérapeutiques



Nouvelles molécules

Inhibiteurs du BCR

ibrutinib (BTK), idelalisib (PI3K)

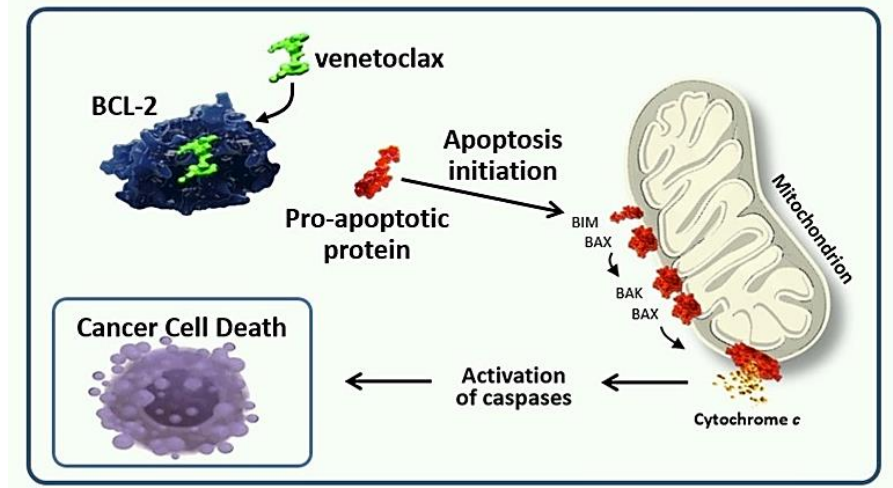


Voie orale

Jusqu'à progression

Inhibiteur BCL2 (apoptose)

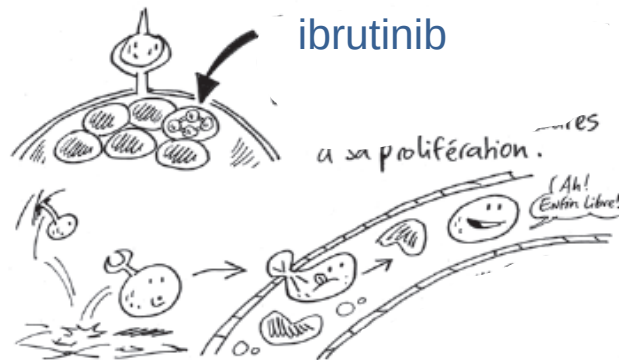
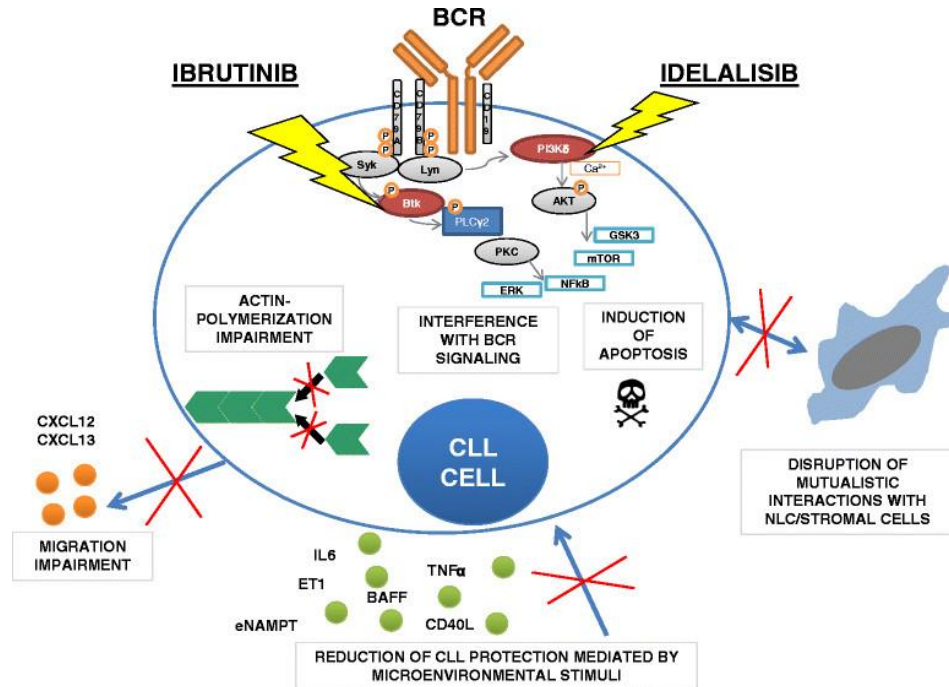
venetoclax



Voie orale

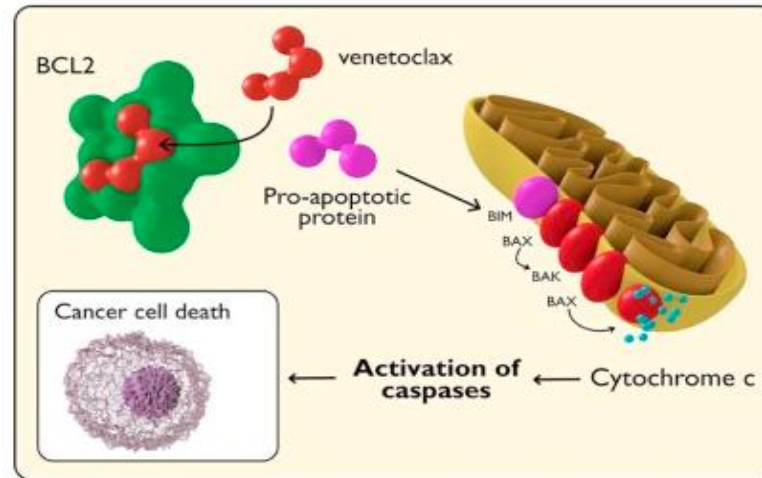
Paliers de dose (syndrome de lyse)
Jusqu'à progression ou 18/24 mois

Nouvelles molécules- *Ibrutinib*



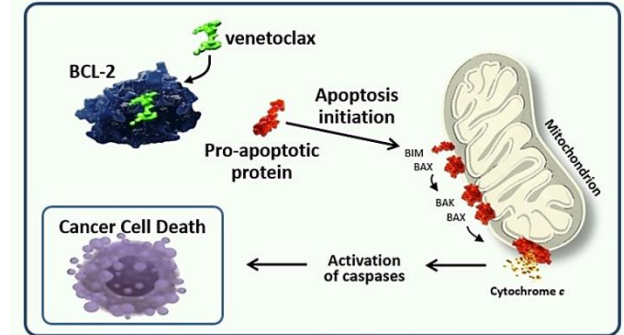
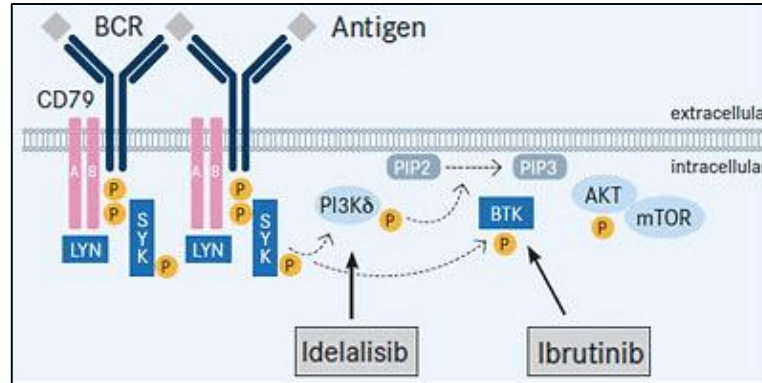
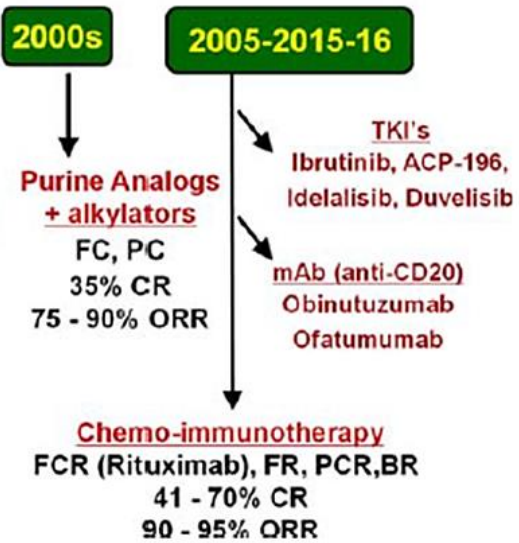
Ganglions +++

Nouvelles molécules- *Venetoclax*

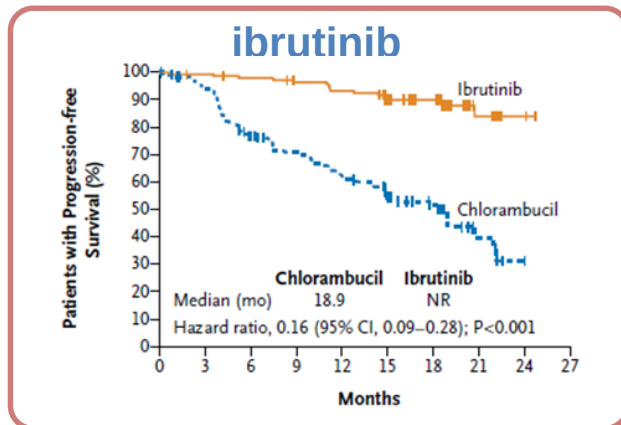


Sang +++
Moelle +++
Sang +++
Moelle +++

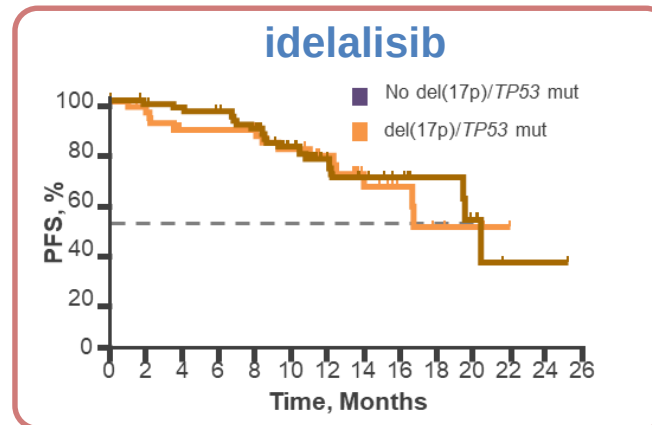
Nouvelles molécules



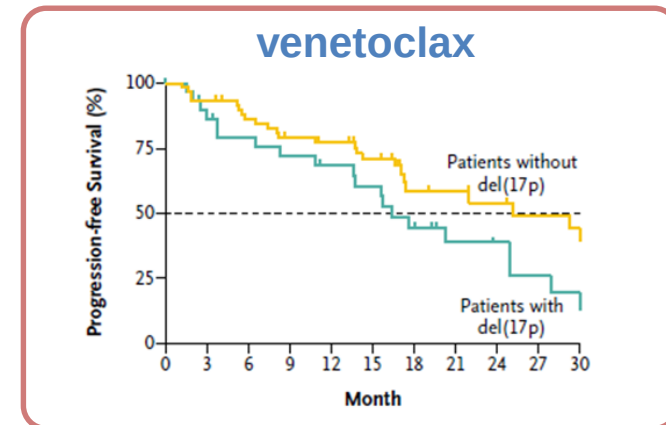
Développé initialement chez patients en rechute et/ou anomalies de p53



Burger NEJM 2015



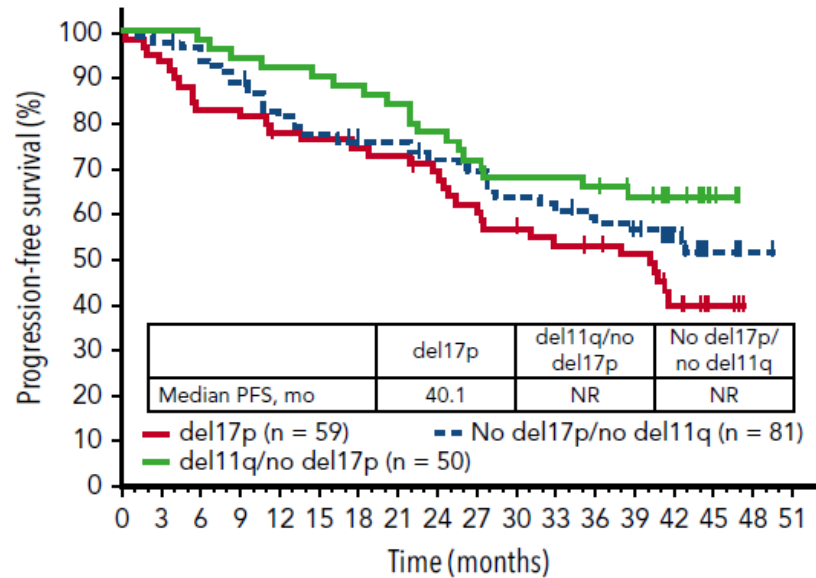
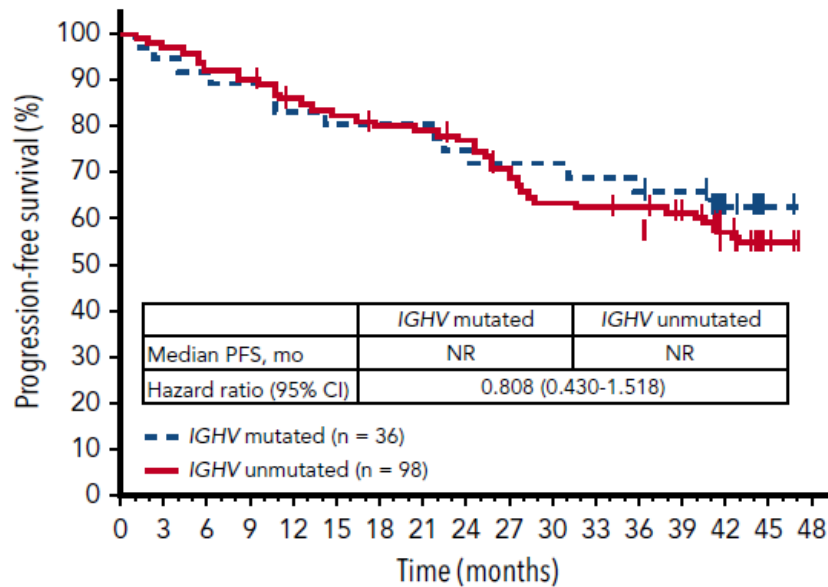
Sharman Blood 2014



Roberts NEJM 2016

Nouvelles molécules

Ibrutinib à long terme



Efficaces sur les LLC de mauvais pronostic

Nouvelles molécules - *Tolérance*

Inhibiteurs BCR

Inhibiteur BCL2

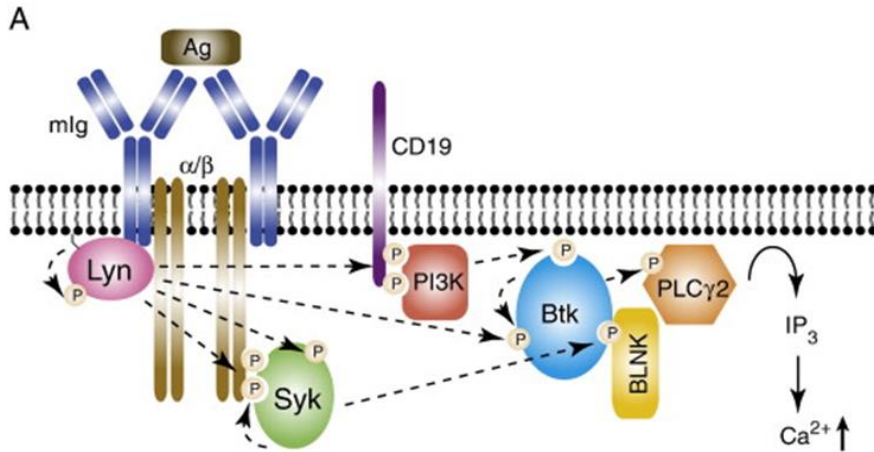
Effets secondaires (grade 3+)		Ibrutinib	Idelalisib	Venetoclax
Hémato	Neutropénie	15	30	40
	Anémie	7	10	15
	Thrombopénie	5	7	15
Non hémato	Hémorragie	10	2	2
	ACFA	5	2	2
	HTA	10	5	4
	Infections	5	10	1-16
	Diarrhées	8	30	5
	Hépatite	1	20	1

+ syndrome de lyse tumorale

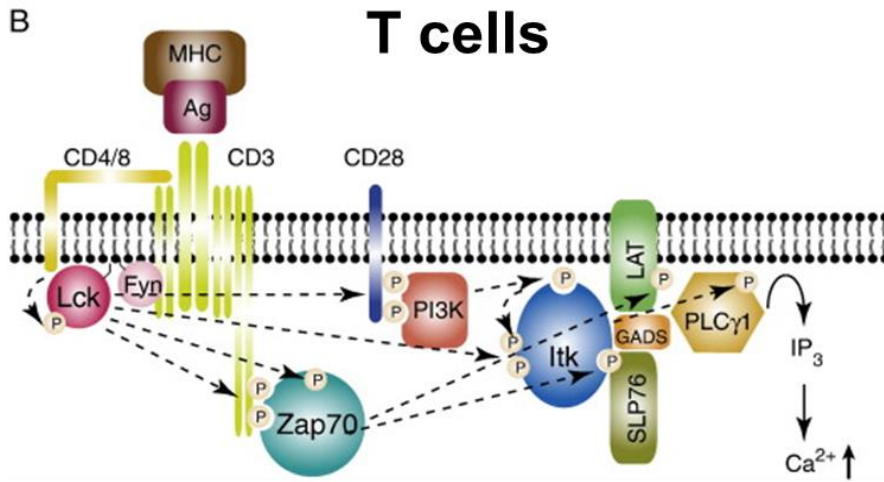
Différent des chimiothérapies classiques +++

Ibrutinib

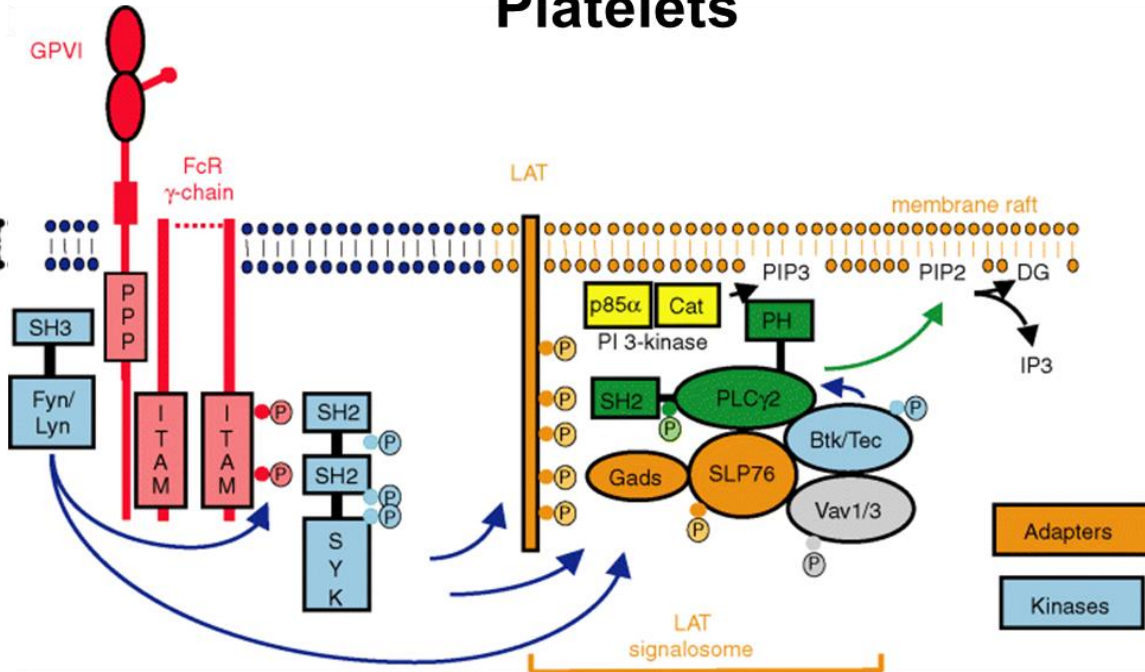
B cells



T cells



Platelets



Thérapie ciblée ≠ ciblée sur un type cellulaire !

Tec kinases (ITK, Tec...)

protection myocarde isémique, activité autonome du cœur (avec PLCg/PI-3Kg): activité voie calcique

Toxicité ibrutinib : *FA* et *HTA*

- **Tec kinases (ITK, Tec, pas Bmx/Btk/Rlk):**
protection myocarde ischémique, activité autonome du cœur (avec PLCg/PI-3Kg):
activité voie calcique
- **Souvent retardées** (> 3-6 mois de traitement)
- **FA : 5-10%**
attention à l'ordonnance du cardiologue:
 - Amiodarone: inh.cytochrome = √ dose de 1-2 paliers de dose
 - Changement d'AC: AVK sensés être interdits avec l'ibrutinib en France (pas USA/Israël)
 - Rechercher meilleure balance bénéfices/risques !
- **HTA : 15-20%**

Attention : diltiazem, verapamil, amiodarone (inhibiteurs CYP3A4)

Toxicité ibrutinib : saignement

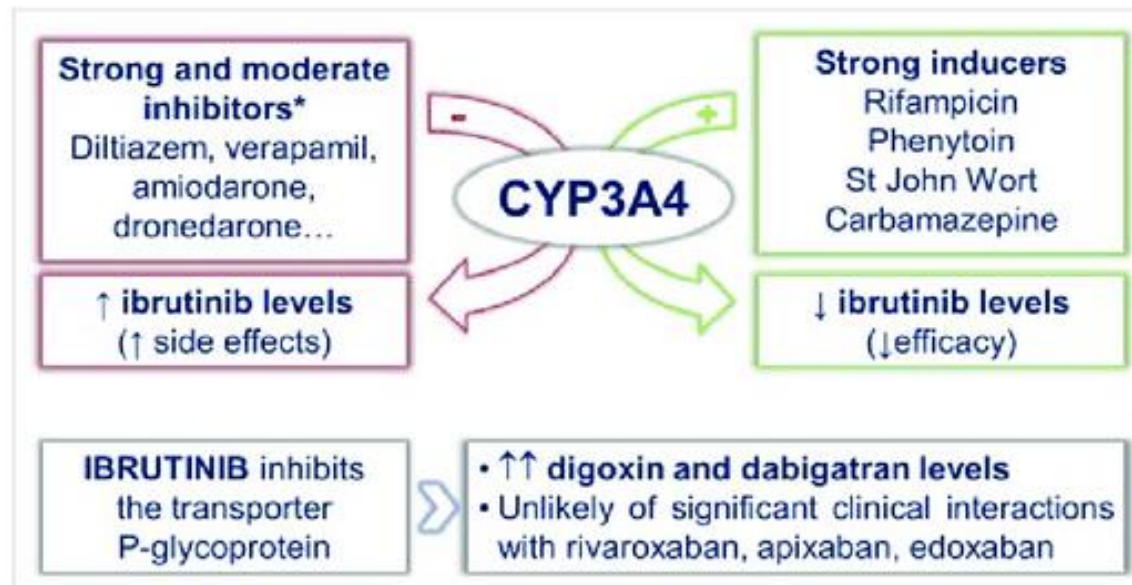
- **Thrombopénie** : évènement rare, OK ibrutinib si > 50 G/L :
 - Rarement profondes $< 25\ 000$: surveillance NFP les 3 premiers mois de ttt
- **Saignements modérés** : « Sd de Willebrand acquis » chez 50-60% des pts:
 - Inhibition de Tec/BTK plaquettes: voie agrégation au collagène (GpVI) et FvW (GpIb-IX-V)
 - Tests *in vitro* prédictifs du phénotype hémorragique clinique
 - **STOP ibrutinib**: 3-7 j avant geste chirurgical (5j suffisent en général) (50% renouvellement plaquettaire)
- **Souvent précoces** (< 2 mois de traitement) et transitoires mais survenue saignement sévère jusqu'à 6 mois



	0	Aspirine	Plavix	Aspirine + plavix	Héparine	AVK ADO	AVK/ADO+ aspirin
ibrutinib	✓	✓	✗	✗	✓	✓ ✓	✗

Toxicité ibrutinib : *interactions*

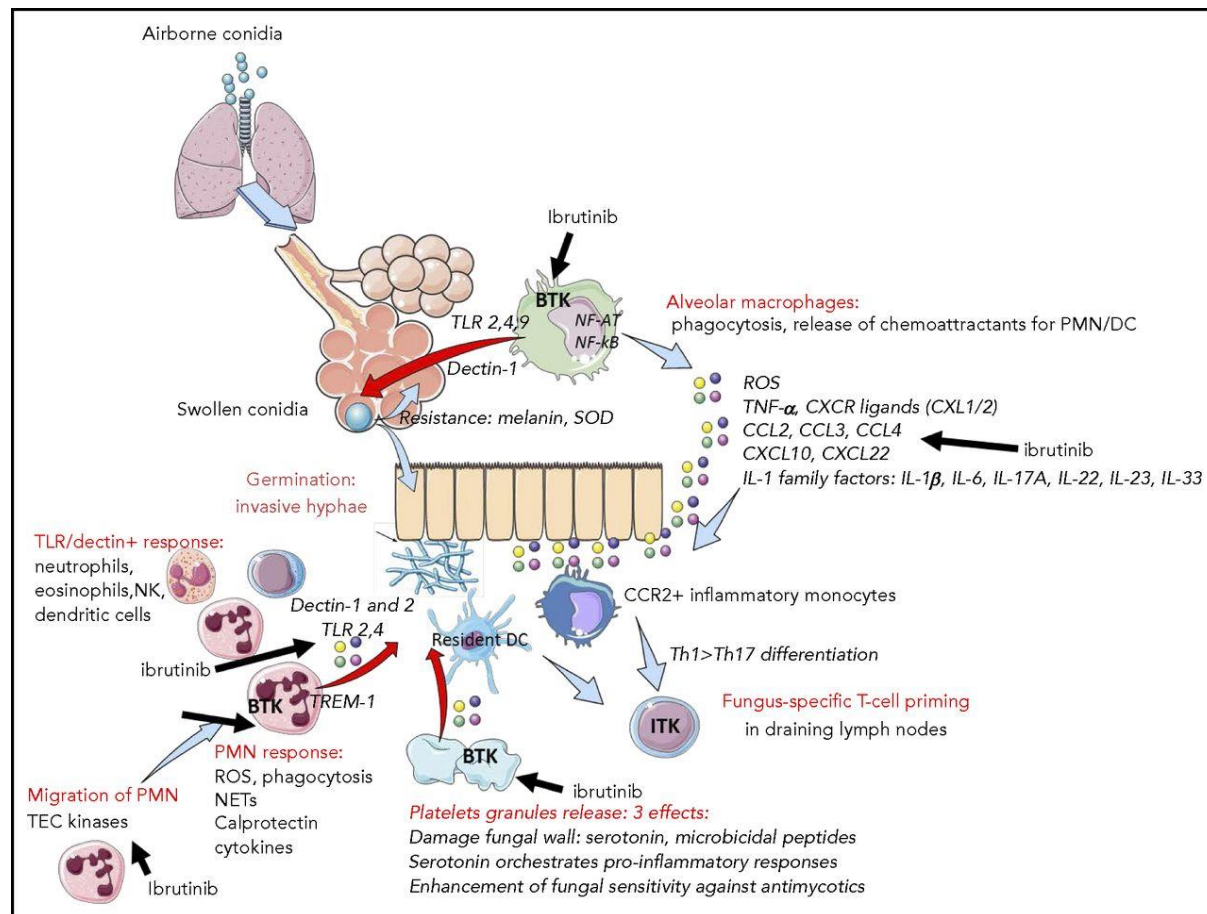
Azolés
Clarithromycine
Pamplemousse



Millepertuis

Ibrutinib- Complications infectieuses

Type of infection	
IA	27
Category	
Proven	17
Probable	9
Possible	1
Localization	
Pulmonary	15
Pulmonary + CNS	10
CNS + muscle abscess	1
Sinus	1
Cryptococcosis	4
<i>Pneumocystis pneumonia</i>	1
Mucormycosis	1



Nouvelles thérapies : nouvelles problématiques...

Immuno-chimiothérapie

Myélosuppression

- . Aplasie fébrile
- . Transfusions

Infections

Asthénie

MDS/LAM secondaires

Prise **LIMITÉE**

Thérapies ciblées

Cardio-pulmonaires

- . HTA
- . AC/FA

Digestifs : **diarrhées**

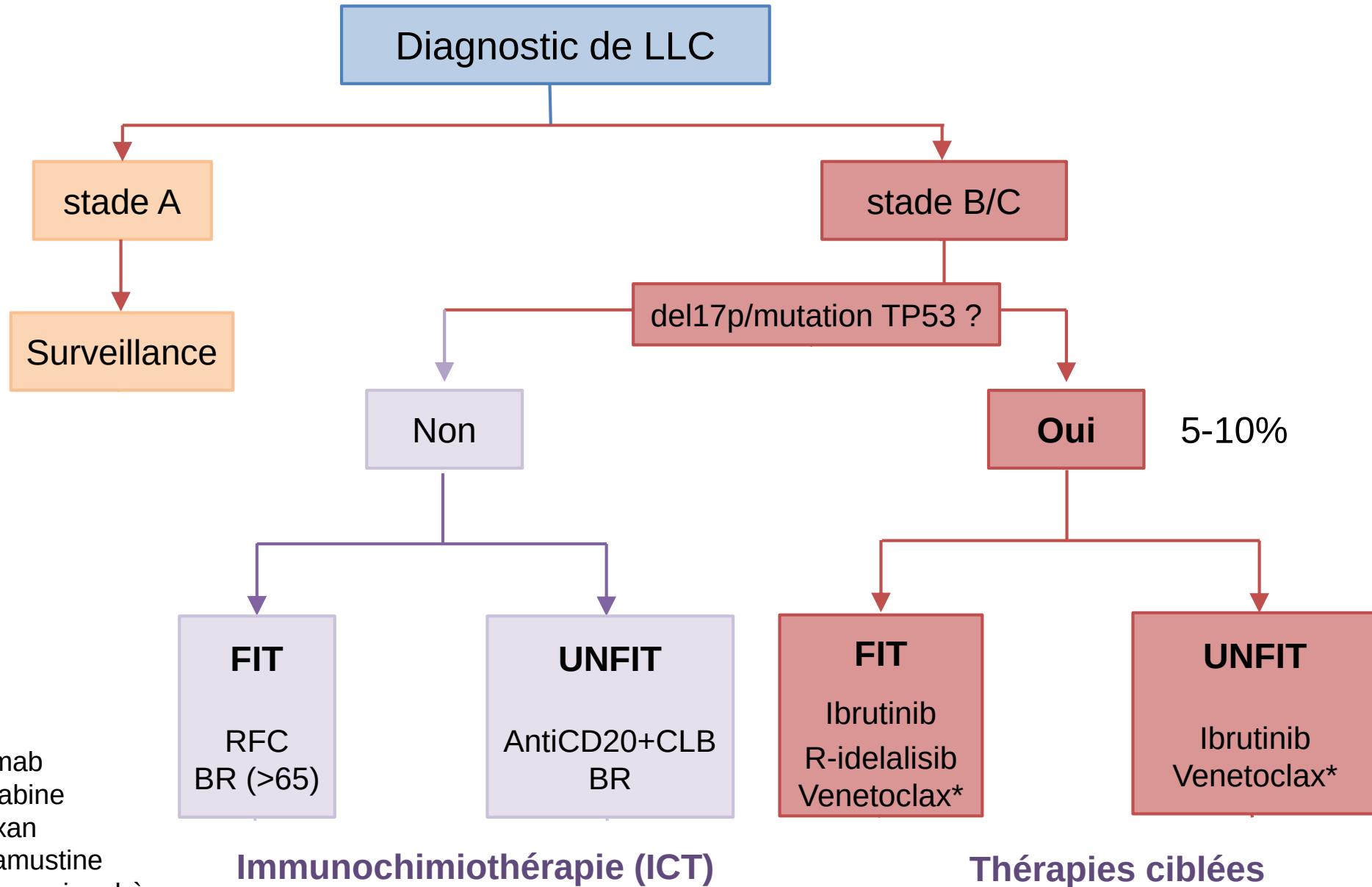
Hépatiques, articulaires...

Interactions médicamenteuses +++
(co-morbidités)

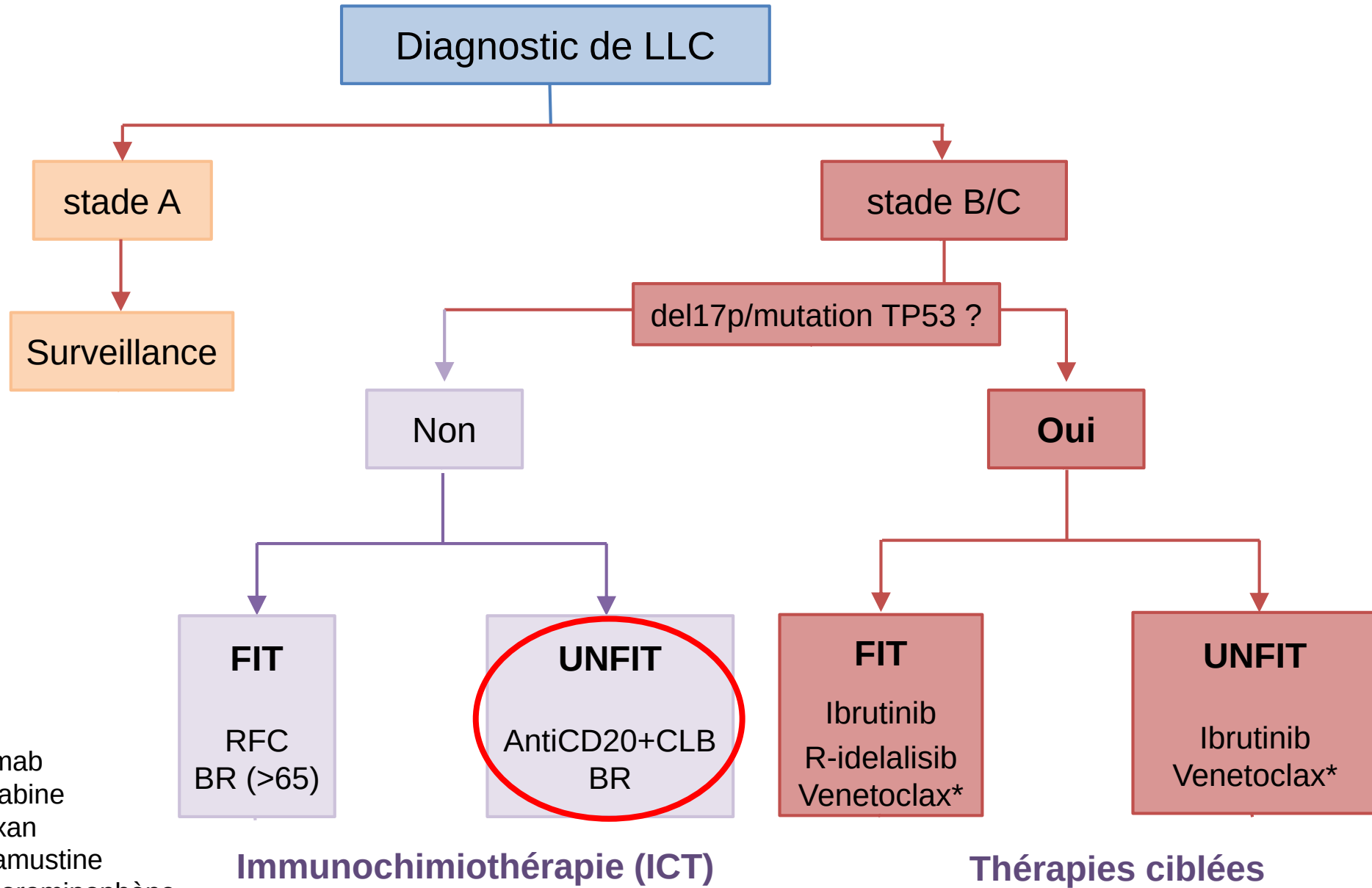
Observance

Prise **CONTINUE** (jusqu'à progression)

Algorithme en 2019/2020 - 1^{ère} ligne



2019/2020 – Fin de l'ICT en 1^{ère} ligne ?



2019 – Fin de l'ICT en 1^{ère} ligne ? Unfit

ILLUMINATE

ibrutinib + GA101 vs **Clb + GA101**

CLL14 (GCLLSG)

vénetoclax + GA101 vs **Clb + GA101**

GLOW

vénetoclax + ibrutinib vs **Clb + GA101**

NCI (ALLIANCE)

ibrutinib vs **ibrutinib + ritux** vs **BR**

GA-101 = obinutuzumab

R = rituximab

B = bendamustine

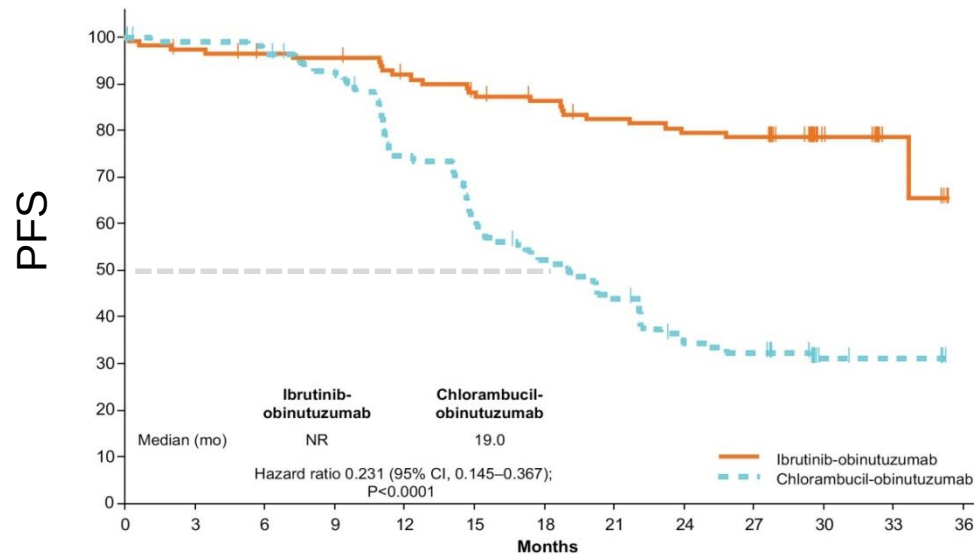
Clb = chloraminophène

2019 – Fin de l'ICT en 1^{ère} ligne ? Unfit

Ibrutinib + Obinutuzumab (ibr-G) vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (clb-G)

- 1^{ère} ligne chez > 65 ans
- 229 pts: ibr-G (n=113) ou clb-G (n=116)
- Del17p et/ou TP53 mut : 16 % (ibr-G) et 20% (clb-G)

ILLUMINATE



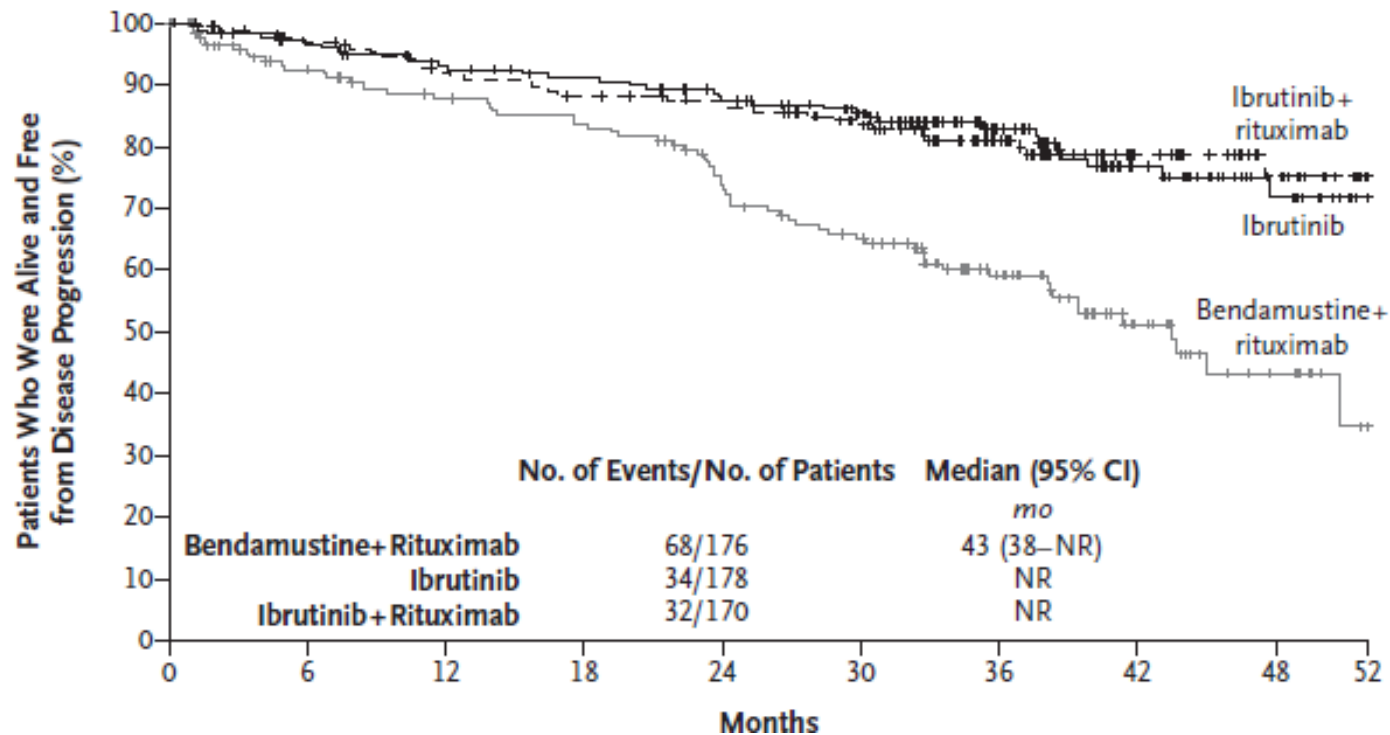
- PFS médiane non atteinte vs. 19 mois ($P<0.0001$)
- RC/RCi: 41% vs. 16%
- MRD $<10^{-4}$ sang et/ou moelle : 35% vs. 25%
- Nouveau traitement : 4% vs. 44%

2019 – Fin de l'ICT en 1^{ère} ligne ? Unfit

Bendamustine-rituximab (BR) vs. ibrutinib (I) vs. ibrutinib-rituximab (IR)

- 1^{ère} ligne > 65 ans
- 547 patients : BR (n = 183), I (n = 182), IR (n = 182)
- del17p 6%, TP53 mut 10%

ALLIANCE



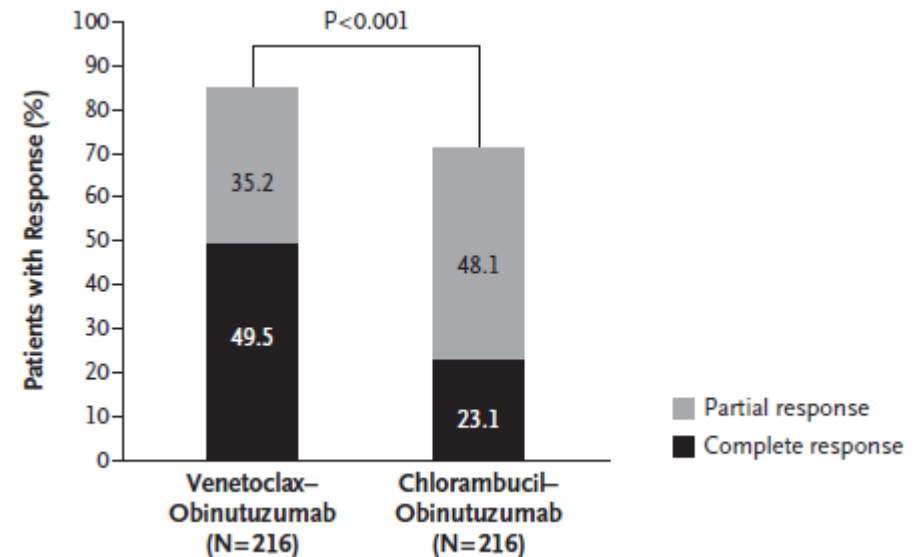
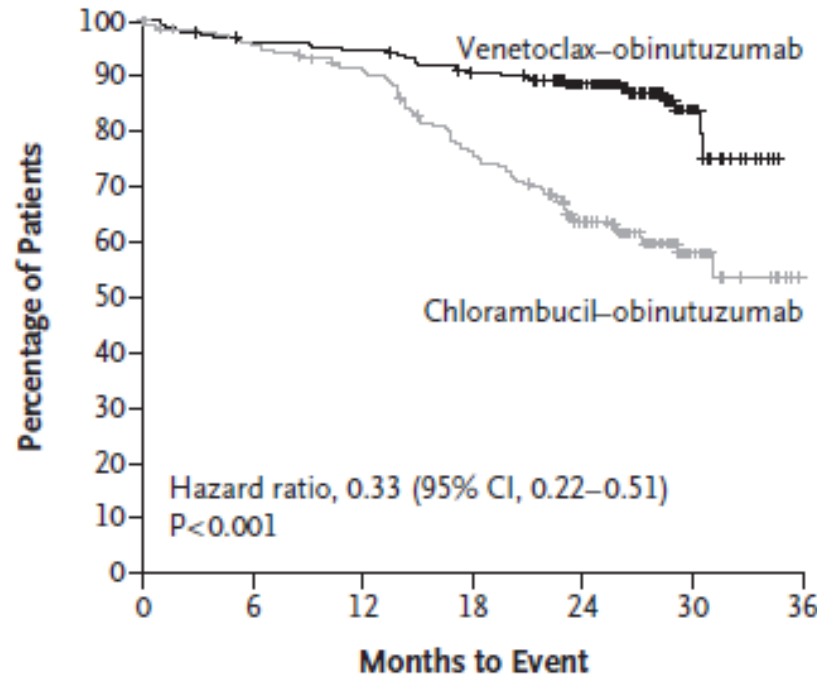
Avantage à l'ibrutinib en SSP (mais pas en survie globale)
Pas d'avantage dans le sous-groupe **IGHV** mutés

2019 – Fin de l'ICT en 1^{ère} ligne ? Unfit

Venetoclax + Obinutuzumab (V-G) vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (clb-G)

- 1^{ère} ligne chez CIRS > 6 ou DFG entre 30 et 70 mL/min
- 432 pts: V-G (n=216) ou clb-G (n=216), 12 mois de traitement
- Del17p et/ou TP53 mut : 11 % (V-G) et 9% (clb-G)

CLL14



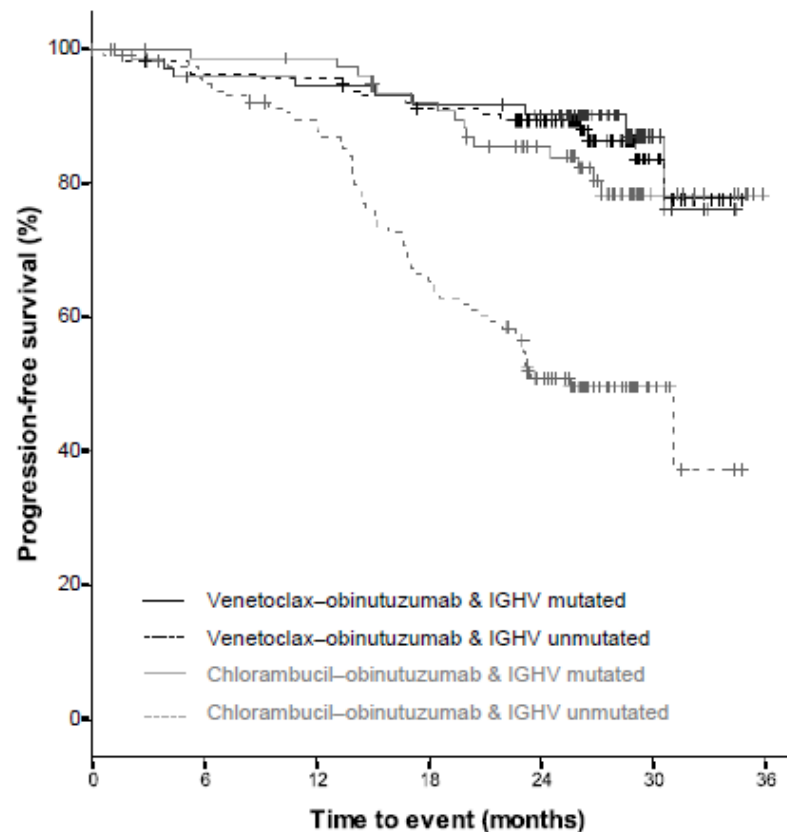
Avantage au V-G en SSP (mais pas en survie globale)

2019 – Fin de l'ICT en 1^{ère} ligne ? Unfit

Venetoclax + Obinutuzumab (V-G) vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (clb-G)

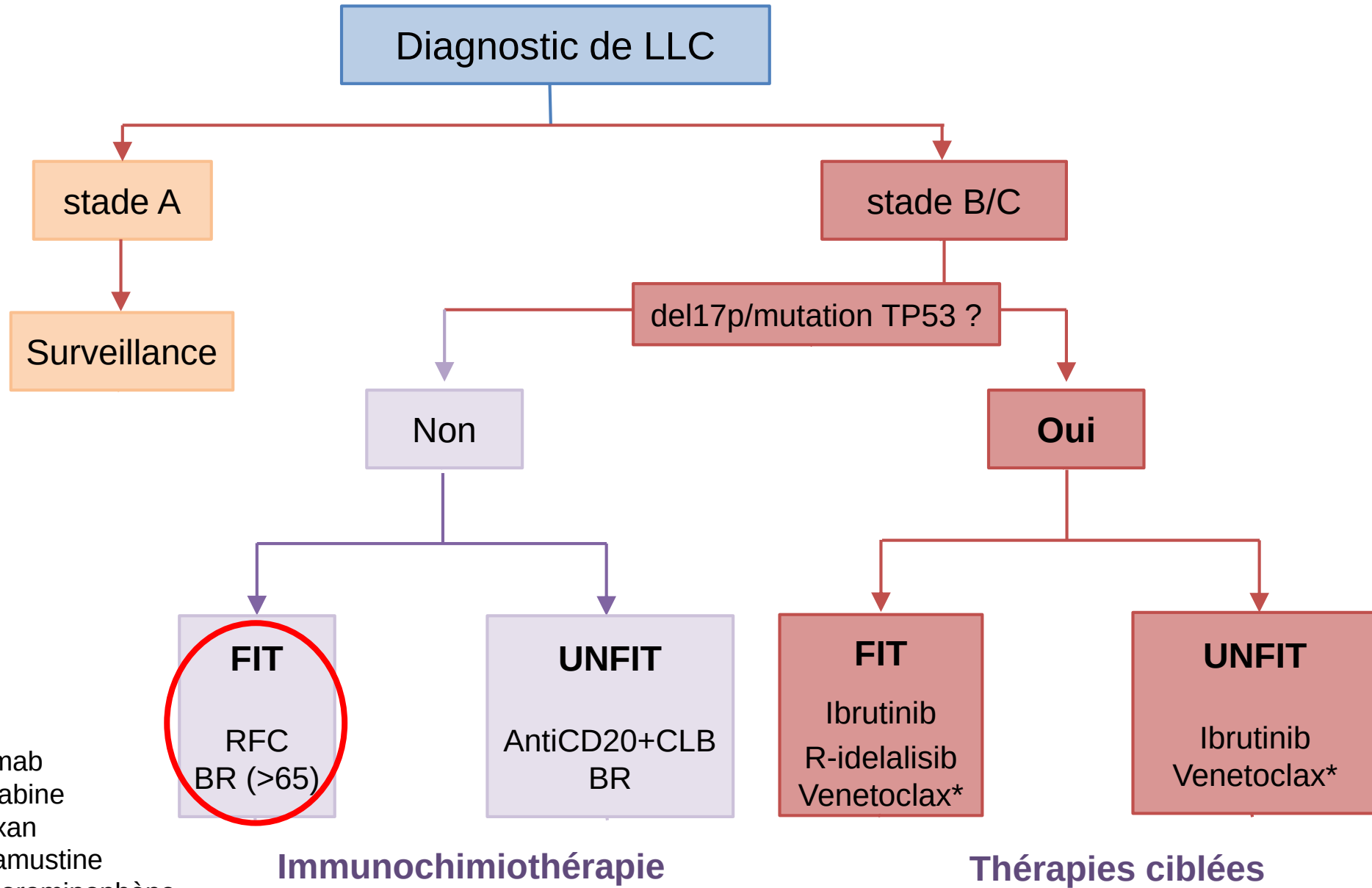
- 1^{ère} ligne chez CIRS > 6 ou DFG entre 30 et 70 mL/min
- 432 pts: V-G (n=216) ou clb-G (n=216), 12 mois de traitement
- Del17p et/ou TP53 mut : 11 % (V-G) et 9% (clb-G)

CLL14



Pas d'avantage dans le sous-groupe *IGHV* mutés

2019 – Fin de l'ICT en 1^{ère} ligne ?

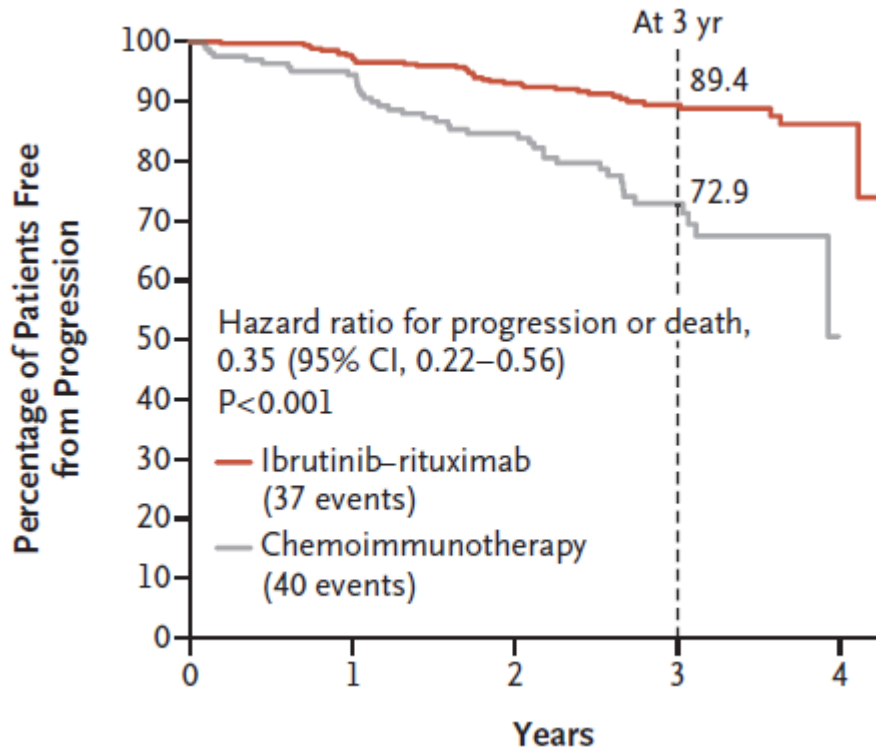


2019 – Fin de l'ICT en 1^{ère} ligne ?

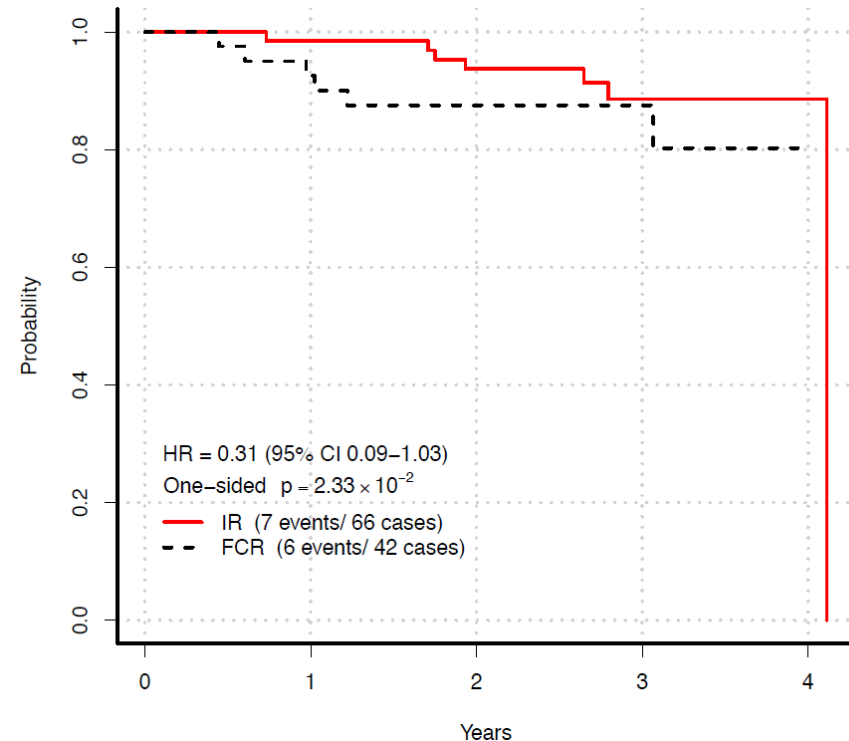
Ibrutinib-rituximab (IR) vs. fludarabine-cyclophosphamide-rituximab (FCR)

- 1^{ère} ligne
- 529 patients : IR (n = 324) ou FCR (n = 175)

SSP



SSP – IGHV mutés



IR > FCR pour *IGHV* non mutés

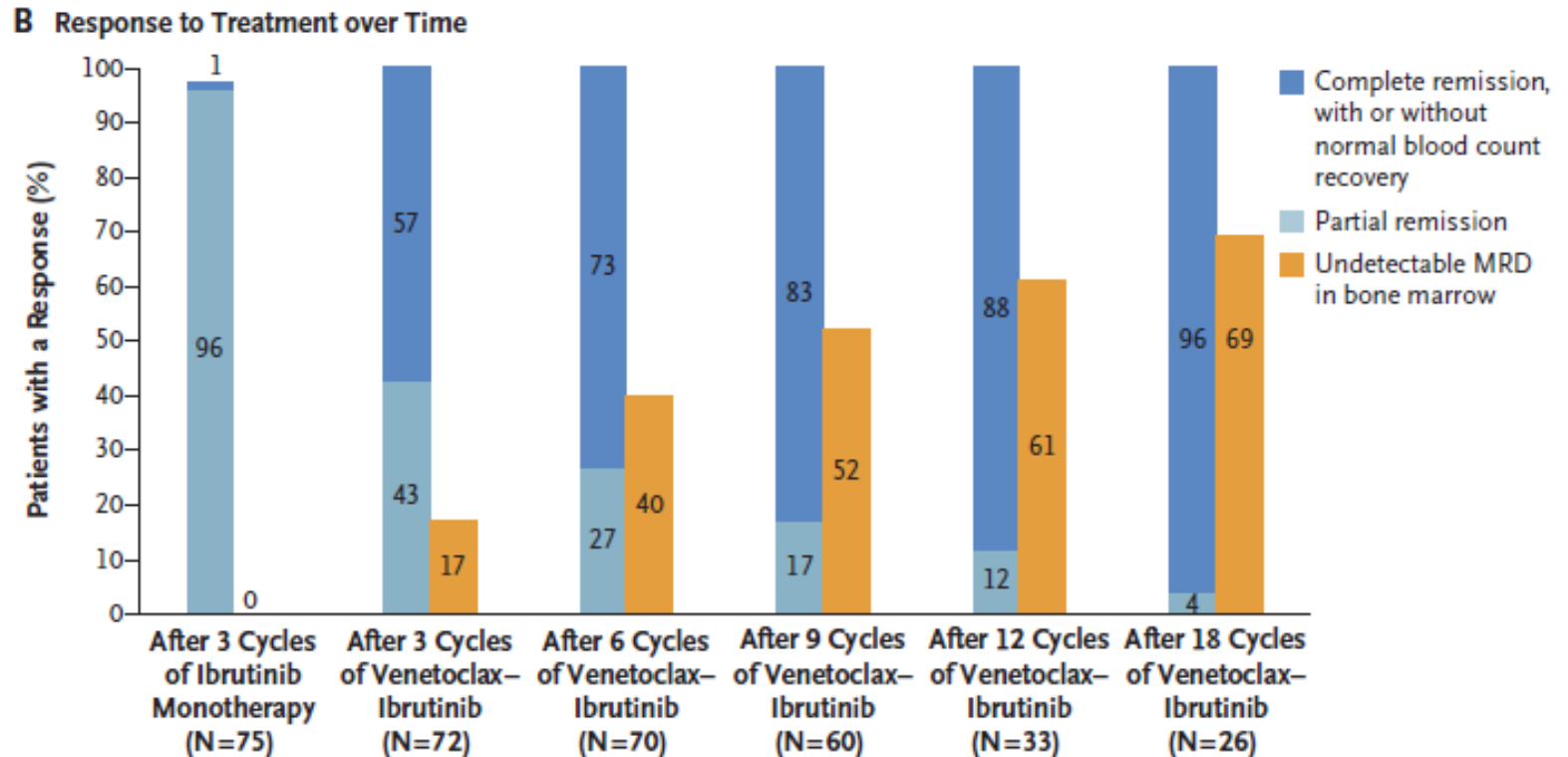
2019 – Fin de l'ICT en 1^{ère} ligne ?

- **I+V** = ibrutinib + venetoclax
- **1^{ère} ligne, phase II**, 80 patients **haut-risque ou âgé**
 - avec au moins 1 de ces critères : del(17p), del(11q), *IgVH* non mutés, > 65 ans
- **Objectif principal : RC / RCi**
- Ibrutinib 3 mois puis ajout de venetoclax pendant 24 mois puis poursuite de l'ibrutinib jusqu'à progression si MRD moelle toujours +

		N (%) ou médiane (intervalle)
Âge		65 (26-83)
FISH	del(17p)	14 (18)
	del(11q)	20 (25)
	Trisomie 12	17 (21)
	Pas d'anomalie	10 (12)
	del(13q)	19 (24)
Mutation <i>IGVH</i>	Non muté	63 (83)
Caryotype	Caryotype complexe	12(15)
Mutations	<i>TP53</i>	11 (14)

2019 – Fin de l'ICT en 1^{ère} ligne ?

- **I+V** = ibrutinib + venetoclax
- **1^{ère} ligne, phase II**, 80 patients



- Toxicité
 - 48 % neutropénie GIII/IV
 - 15 % FA
- 44 % réduction ibrutinib (FA, neutropénie, HTA, rash)
- 24 % réduction venetoclax (neutropénie ++)

2019-20 – *Encore ?*

- **1^{ère} ligne**

- Ibrutinib + Venetoclax + GA101 (IVG)
- Autres inhibiteurs de BTK (acalabrutinib, zanubrutinib...)

- **Rechute**

- Venetoclax + rituximab (VR) vs. bendamustine + rituximab (BR)
- Ibrutinib + Venetoclax
- Ibrutinib + Venetoclax + GA101 (IVG)

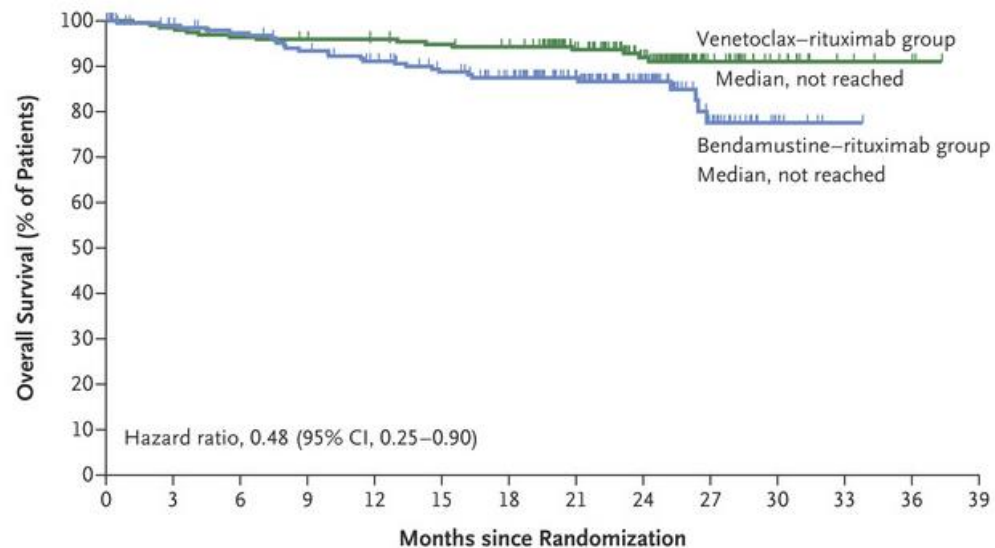
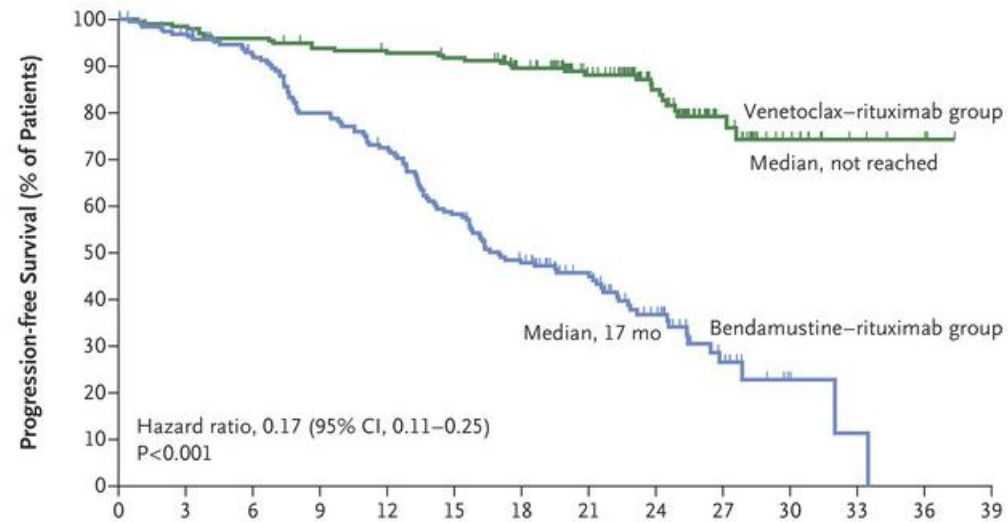
R-Venetoclax en rechute (Murano)

Phase III, 2^{ème} ligne, 394 pts

LLC en rechute

R-Venetoclax vs BR

25% anomalies *TP53*



Nouveaux inhibiteurs BTK

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

• Acalabrutinib

Plus spécifique de BTK
Moins de SAE cardio-vasc
Peu d'AC/FA

ORIGINAL ARTICLE

Acalabrutinib (ACP-196) in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia

Table 2. Adverse Events.*

Adverse Event	All Grades†	Grades 1–2	Grades 3–4
	number of patients (percent)		
Headache	26 (43)	26 (43)	0
Diarrhea	24 (39)	23 (38)	1 (2)
Increased weight	16 (26)	15 (25)	1 (2)
Pyrexia	14 (23)	12 (20)	2 (3)
Upper respiratory tract infection	14 (23)	14 (23)	0
Fatigue	13 (21)	11 (18)	2 (3)
Peripheral edema	13 (21)	13 (21)	0
Hypertension	12 (20)	8 (13)	4 (7)
Nausea	12 (20)	12 (20)	0
Contusion	11 (18)	11 (18)	0
Arthralgia	10 (16)	9 (15)	1 (2)
Petechiae	10 (16)	10 (16)	0
Decreased weight	10 (16)	10 (16)	0

Age

Median — yr 62

Range — yr 44–84

≥65 yr — no. (%) 27 (44)

≥70 yr — no. (%) 15 (25)

Nouveaux inhibiteurs BTK

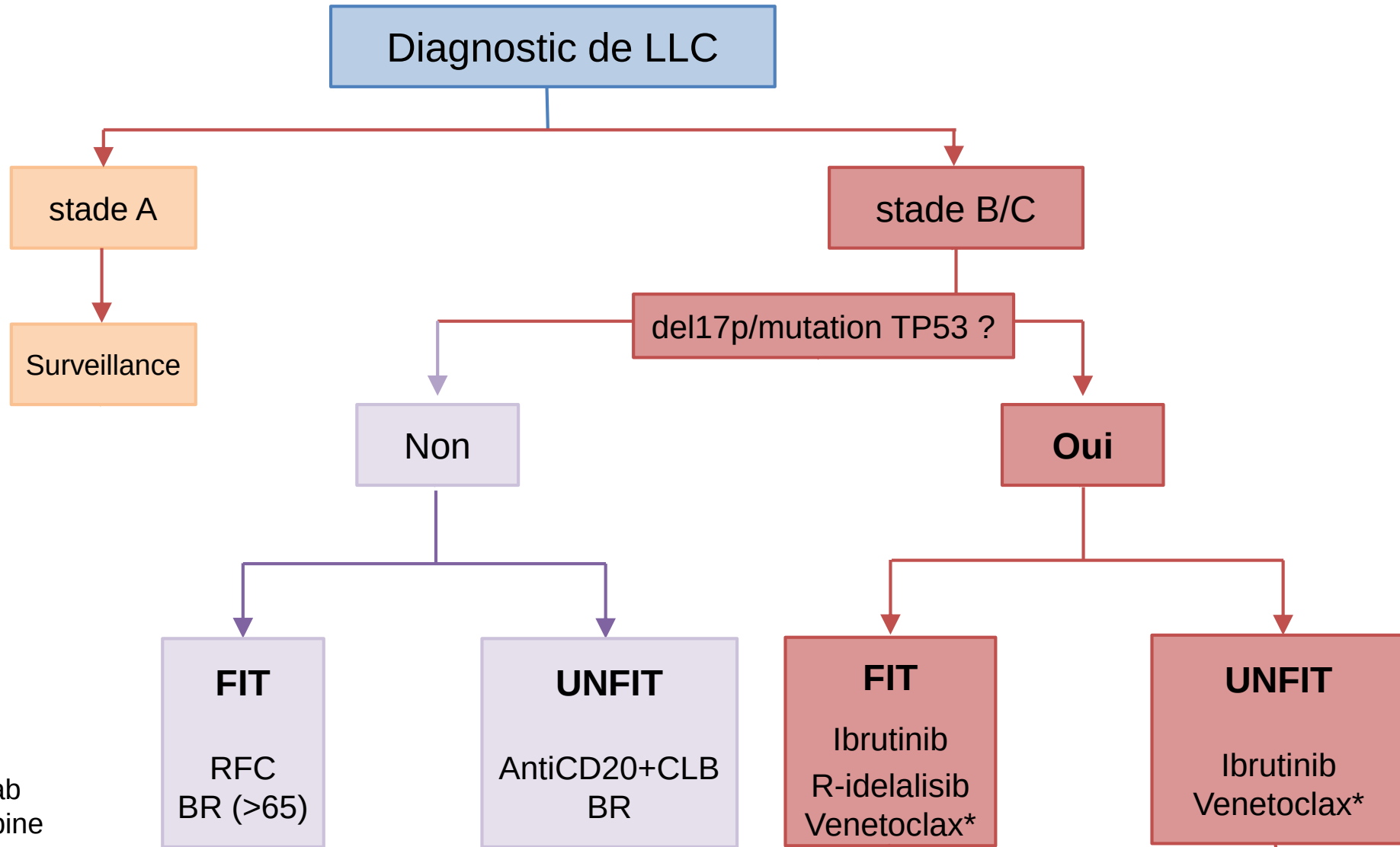
- Zanubrutinib

Plus spécifique de BTK
Pas de SAE cardio-vasc

Age, median (range), y	69 (24-87)
------------------------	------------

AE	CLL/SLL, n = 94	
	Any grade	Grade 3/4
Any event, n (%)	89 (94.7)	34 (36.2)
Contusion	33 (35.1)	0
Upper respiratory tract infection	31 (33.0)	0
Cough	24 (25.5)	0
Diarrhea	20 (21.3)	0
Fatigue	18 (19.1)	0
Back pain	14 (14.9)	1 (1.1)
Hematuria	14 (14.9)	0
Headache	13 (13.8)	0
Nausea	13 (13.8)	1 (1.1)
Rash	12 (12.8)	0
Arthralgia	11 (11.7)	0
Muscle spasms	11 (11.7)	0
Urinary tract infection	10 (10.6)	1 (1.1)
Petechiae	8 (8.5)	0
Constipation	7 (7.4)	0
Purpura	7 (7.4)	1 (1.1)
Neutropenia	7 (7.4)	6 (6.4)
Pneumonia	7 (7.4)	2 (2.1)

2019 - 1^{ère} ligne



R = rituximab
F = fludarabine
C = endoxan
B = bendamustine
CLB = chloraminophène

Immunochimiothérapie

Thérapies ciblées

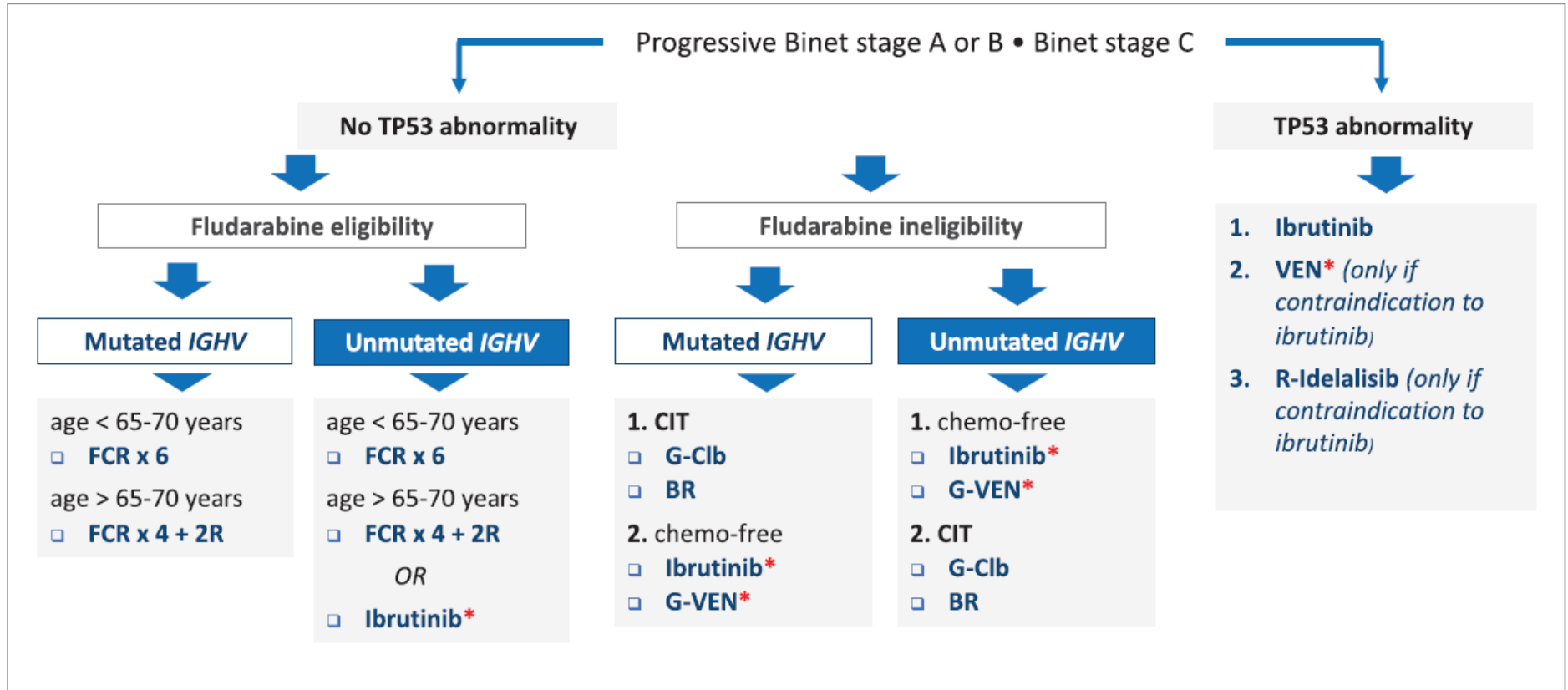
2019/20 – *Fin de l'ICT en 1^{ère} ligne ?*

Thérapies ciblées font aussi bien ou mieux

***IGHV* non mutés : thérapies ciblées > ICT**

***IGHV* mutés : thérapies ciblées = ICT**

2020 - 1^{ère} ligne



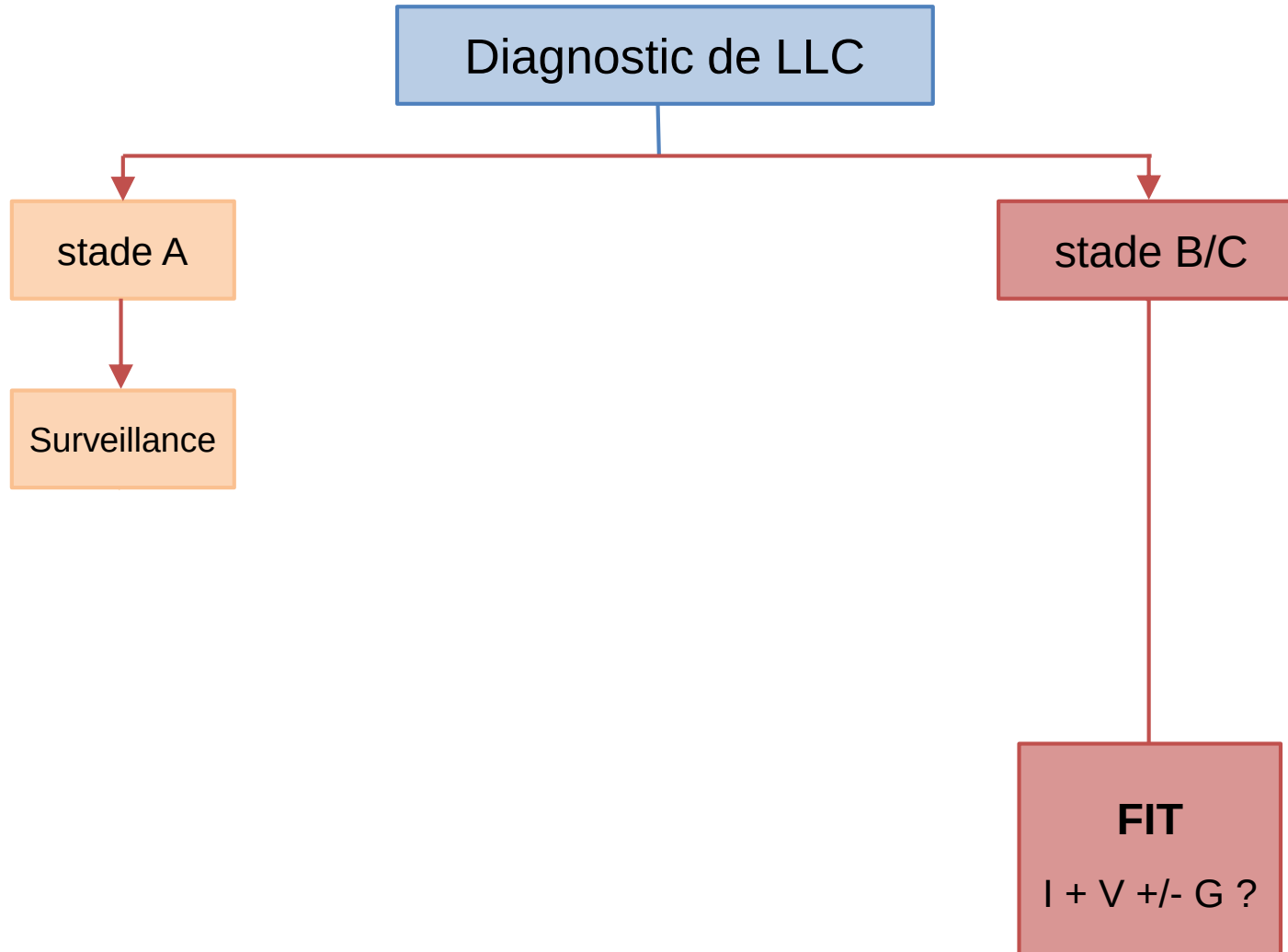
R = rituximab
F = fludarabine
C = endoxan
Clb = chlorambucil
B = bendamustine
G = GA101 (obinutuzumab)
I = ibrutinib
V = venetoclax

ICT

Thérapies ciblées

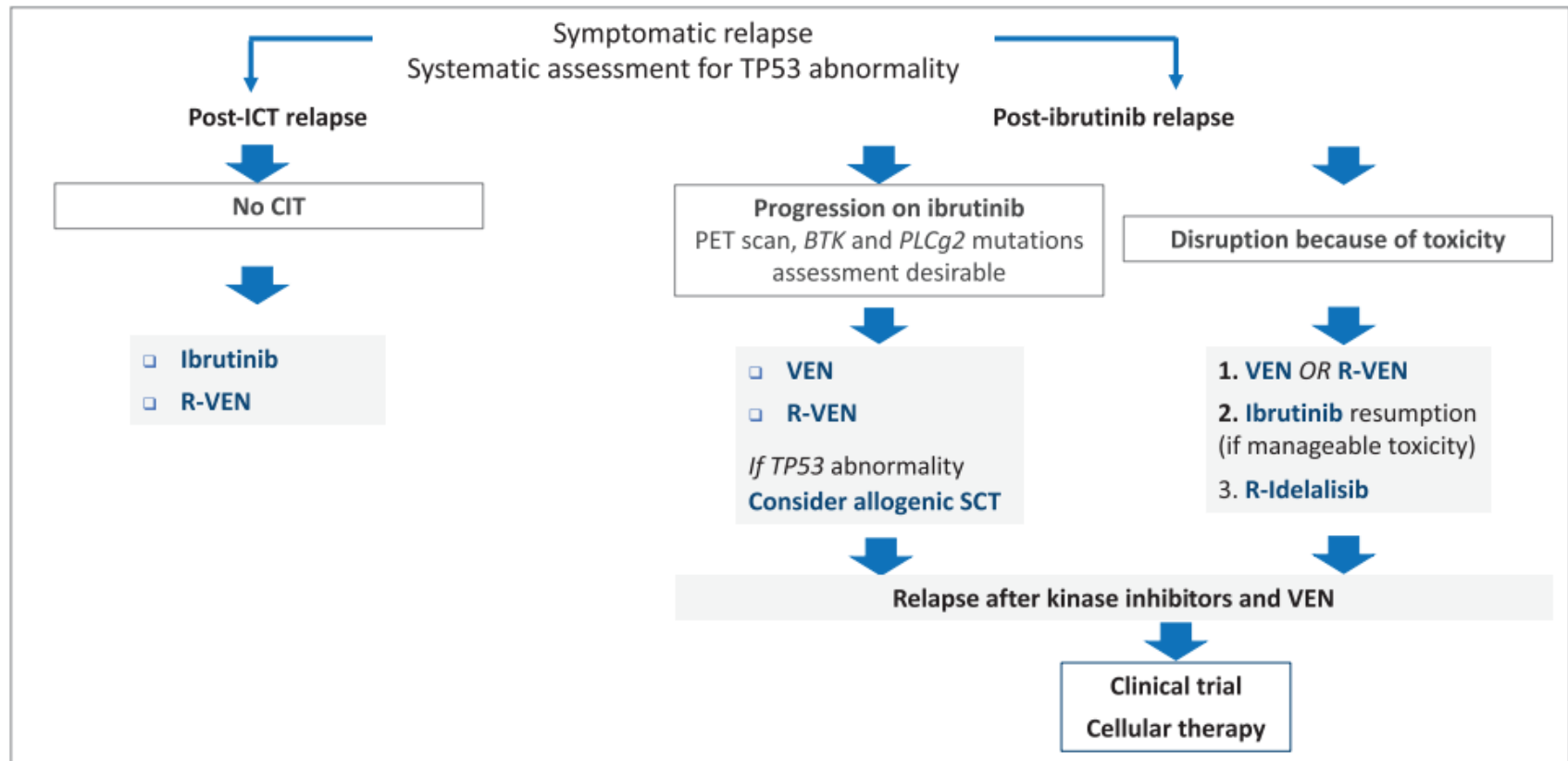
IGHV NM + anomalies TP53 : environ 70%

Futur ? - 1^{ère} ligne



G = GA101
I = ibrutinib
V = venetoclax

2020 - *Rechute*



~~ICT~~

Thérapies ciblées

Situation 2

Femme de 73 ans

Pas d'ATCD notable hormis HTA contrôlée sous bithérapie

LLC stade A depuis 5 ans. Surveillance, vaccinations.

Depuis un mois,

- . Asthénie +++, pas de syndrome tumoral
- . Anémie à 5 g/dl, VGM 99 fl, plaquettes 160 G/L, PNN 5 G/L
- . Hyperlymphocytose 30 G/L

Quel(s) examen(s) préconisez-vous ?

Situation 2

Femme de 73 ans

Pas d'ATCD notable hormis HTA contrôlée sous bithérapie

LLC stade A depuis 5 ans. Surveillance, vaccinations.

Depuis un mois,

- . Asthénie +++, pas de syndrome tumoral
- . Anémie à 5 g/dl, VGM 99 fl, plaquettes 160 G/L, PNN 5 G/L
- . Hyperlymphocytose 30 G/L

Quel(s) examen(s) préconisez-vous ?

Réticulocytes : 375 G/L

Situation 2

Femme de 73 ans

Pas d'ATCD notable hormis HTA contrôlée sous bithérapie

LLC stade A depuis 5 ans. Surveillance, vaccinations.

Depuis un mois,

- . Asthénie +++, pas de syndrome tumoral
- . Anémie à 5 g/dl, VGM 99 fl, plaquettes 160 G/L, PNN 5 G/L
- . Hyperlymphocytose 30 G/L

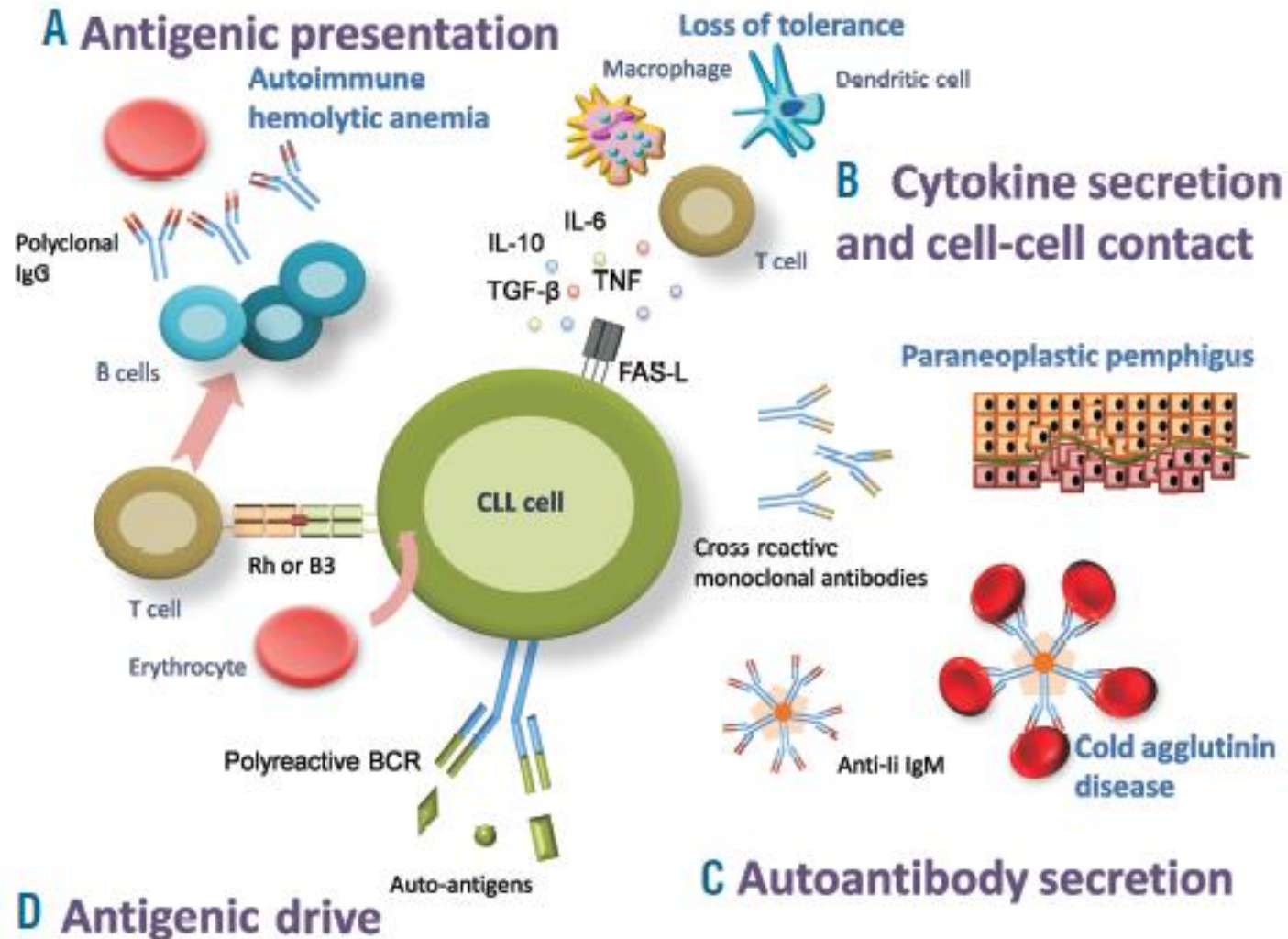
Quel(s) examen(s) préconisez-vous ?

Réticulocytes : 375 G/L

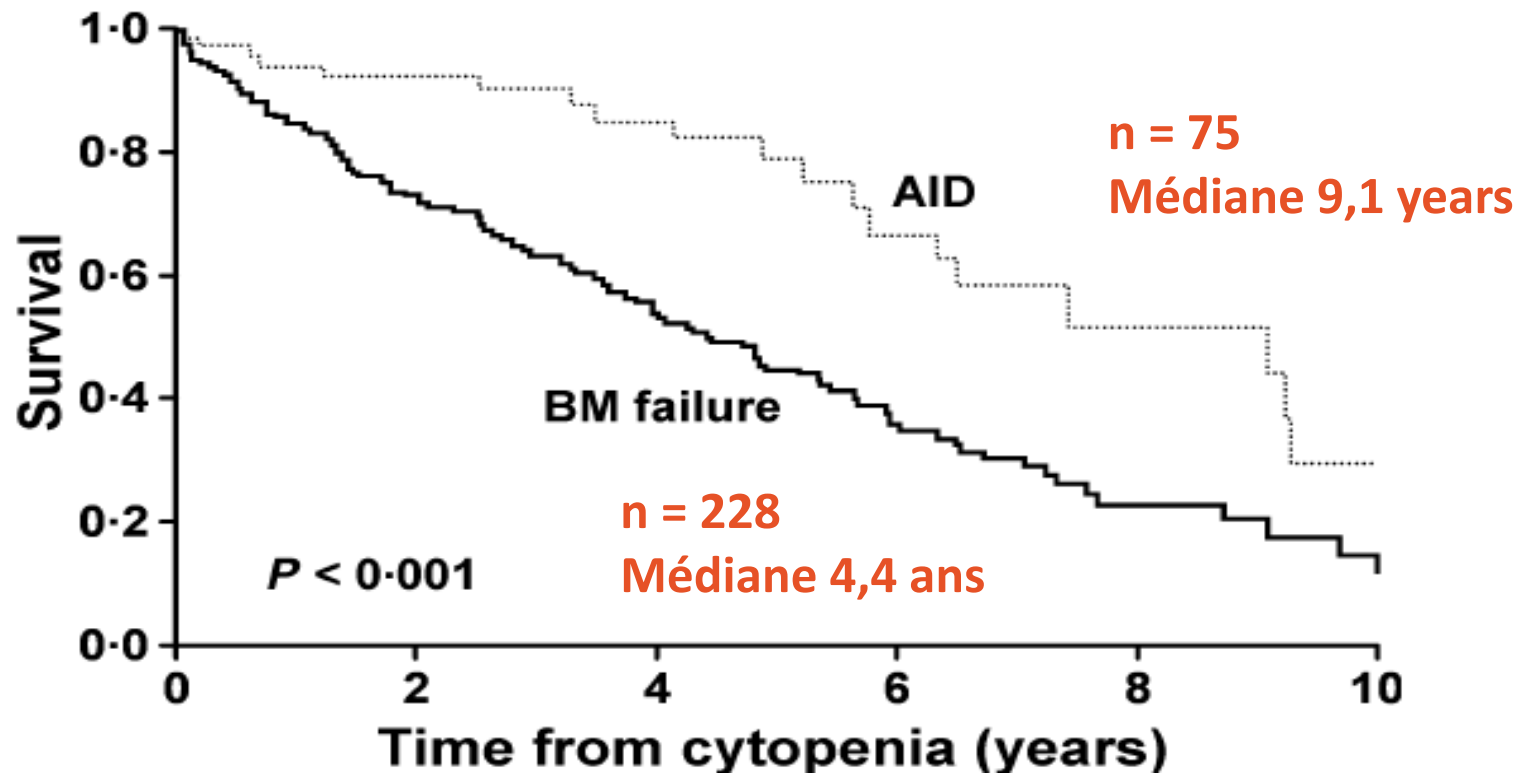
Haptoglobine effondrée, test de Coombs direct positif IgG

Anémie hémolytique auto-immune (AHAI)

Complications auto-immunes

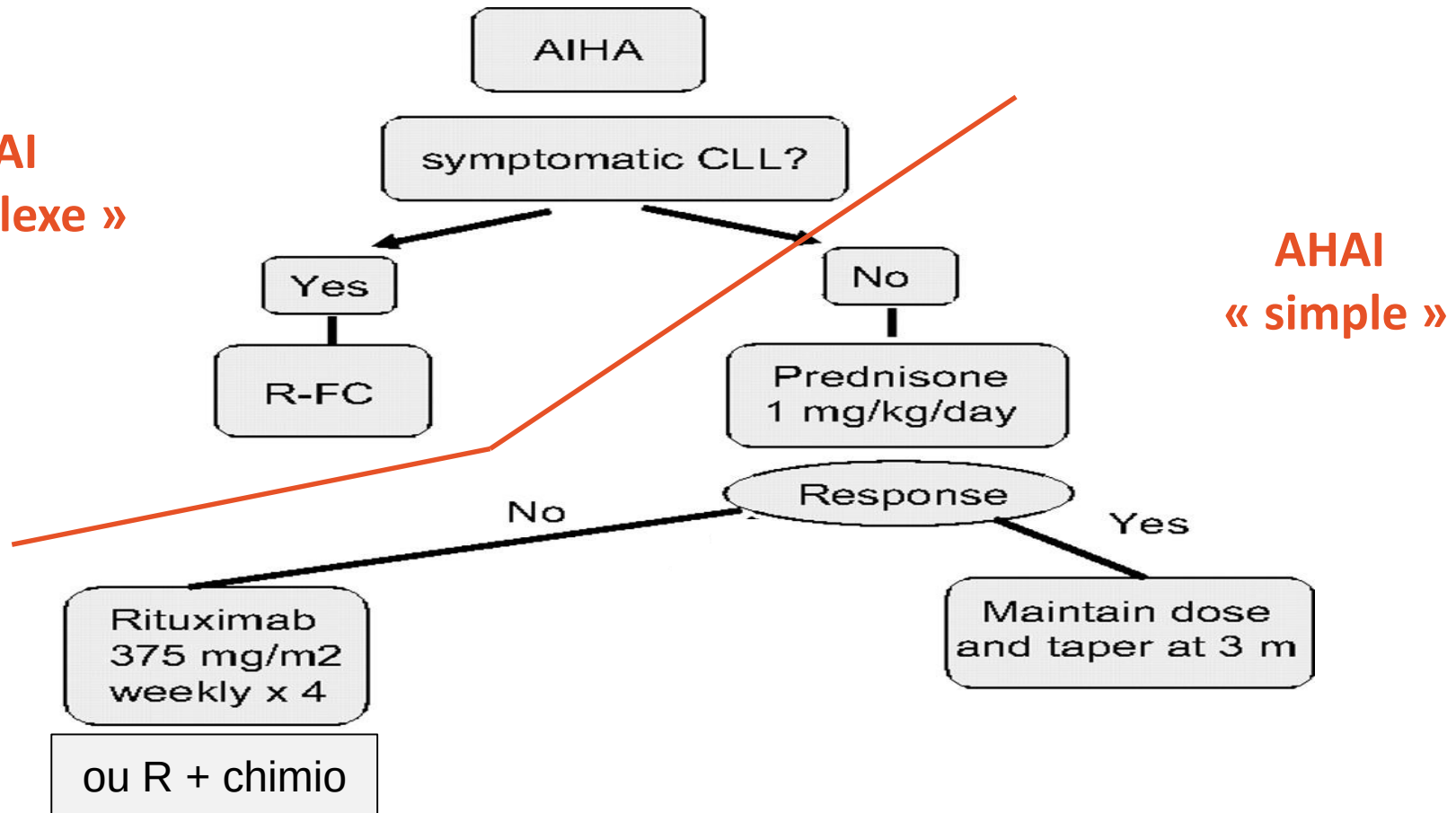


Complications auto-immunes



Complications auto-immunes

AHAI
« complexe »



AHAI
« simple »

Complications auto-immunes

(A)

	IBRUTINIB (n = 25) n (%) or median (min-max)				IDELALISIB (n = 19) n (%) or median (min-max)			
	AIHA (n = 16)	ITP (n = 5)	Evans (n = 3)	Total* (n = 25)	AIHA (n = 12)	ITP (n = 6)	Evans (n = 1)	Total (n = 19)
Median KI duration (months)	24.3 (4.0-45.7)	5.9 (1.7-21.3)	8.7 (2.9-33.2)	18.0 (1.7-45.7)	5.9 (1.3-27.1)	15.9 (8.4-30.4)	6.2	11.4 (1.3-30.4)
AIC responses								
ORR (CR + PR)	14 (87.5%)	5 (100%)	3 (100%)	23 (92%)	11 (92%)	6 (100%)	1 (100%)	18 (95%)
CR	6 (38%)	4 (80%)	3 (100%)	13 (52%)	3 (25%)	5 (83%)	0 (0%)	8 (42%)

Inhibiteurs du BTK efficaces
pour complications auto-immunes

Situation 3

Femme de 75 ans

Pas d'ATCD notable hormis HTA contrôlée sous bithérapie

LLC stade A depuis 5 ans. Surveillance, vaccinations.

Efficacité corticothérapie sur AHAI. Sevrage.

Apparition d'adénopathies cervicales, axillaires et inguinales de 3 cm de diamètre

Hémoglobine 120 g/L, plaquettes 90 G/L, lymphocytes 100 G/L

Quel est le stade de cette LLC ?

Quel(s) examen(s) préconisez-vous ?

Situation 3

Femme de 75 ans

Pas d'ATCD notable hormis HTA contrôlée sous bithérapie

LLC stade A depuis 5 ans. Surveillance, vaccinations.

Efficacité corticothérapie sur AHAI. Sevrage.

LLC stade C

Evaluation état général, co-morbidités : CIRS = 3

Créatinine (MDRD 70 mL/mn)

Cytogénétique (FISH) : del13q monoallélique, pas de del11q/tri12 ou del17p

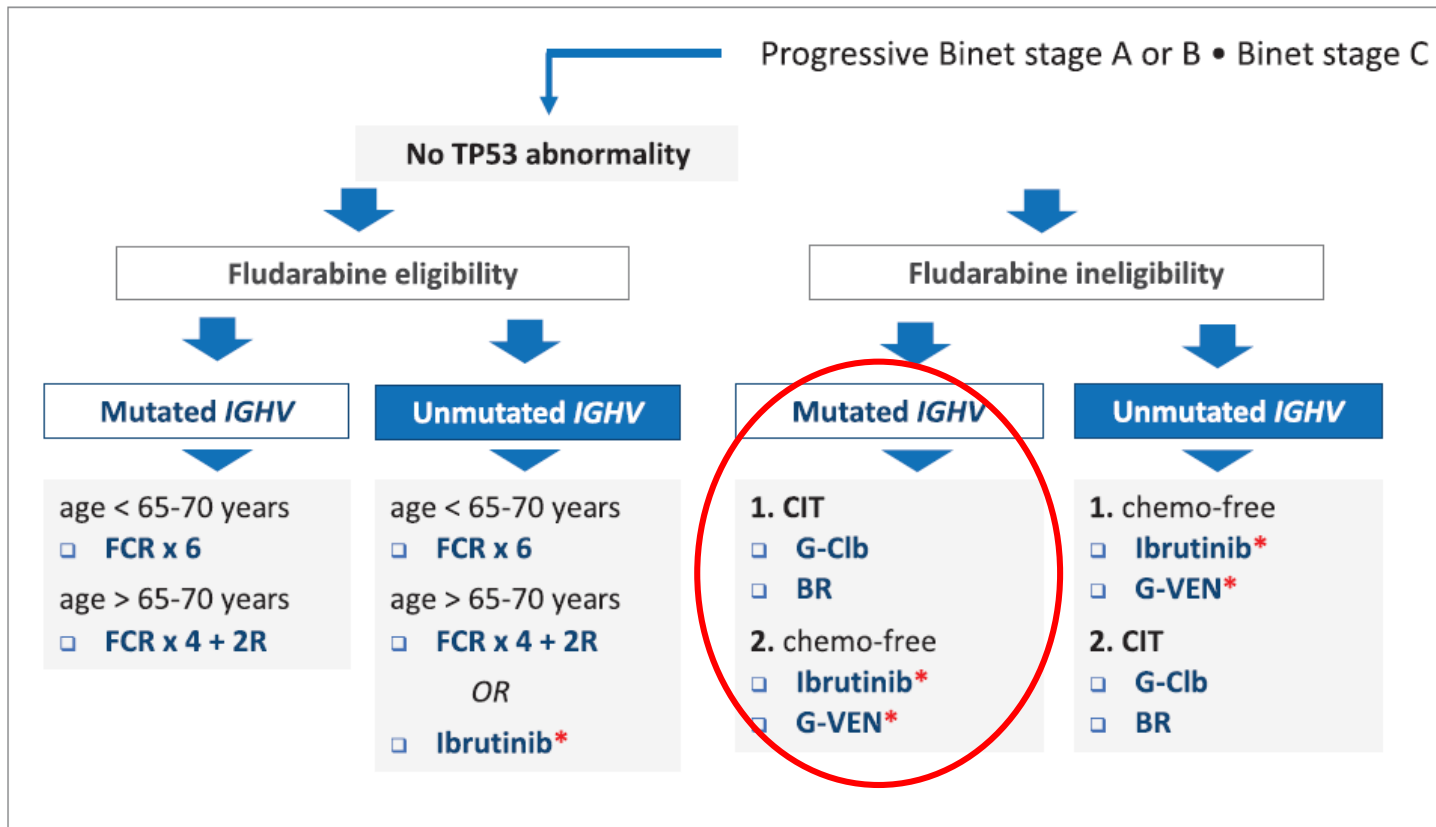
Biologie moléculaire : *IGHV* mutés, pas de mutation de *TP53*

Quel traitement ?

Situation 3

Proposition : sujet âgé mais « fit », *IGHV* mutés, pas de del17p/mutation TP53
Inclusion dans un protocole

1^{ère} ligne



Situation 3

Même patiente

Après 4 mois de traitement par R-Bendamustine, la patiente est hospitalisée pour une pneumopathie interstitielle fébrile

Quel diagnostic faut-il redouter ?

Situation 3

Même patiente

Après 4 mois de traitement par R-Bendamustine, la patiente est hospitalisée pour une pneumopathie interstitielle fébrile

Quel diagnostic faut-il redouter ?

Pneumocystose

Situation 4

Même patiente (78 ans)

Rechute 3 ans post-R-Bendamustine (lymphocytose, adénopathies axillaires et thrombopénie)

Quelles explorations ?

Situation 4

Même patiente (78 ans)

Rechute 3 ans post-R-Bendamustine (lymphocytose, adénopathies axillaires et thrombopénie)

Nouvelle évaluation +++ (clinique et biologique)

Gériatrique : HTA sous bithérapie, AVC ischémique sylvien droit/ACFA...

CIRS = 12

MDRD 50 mL/mn

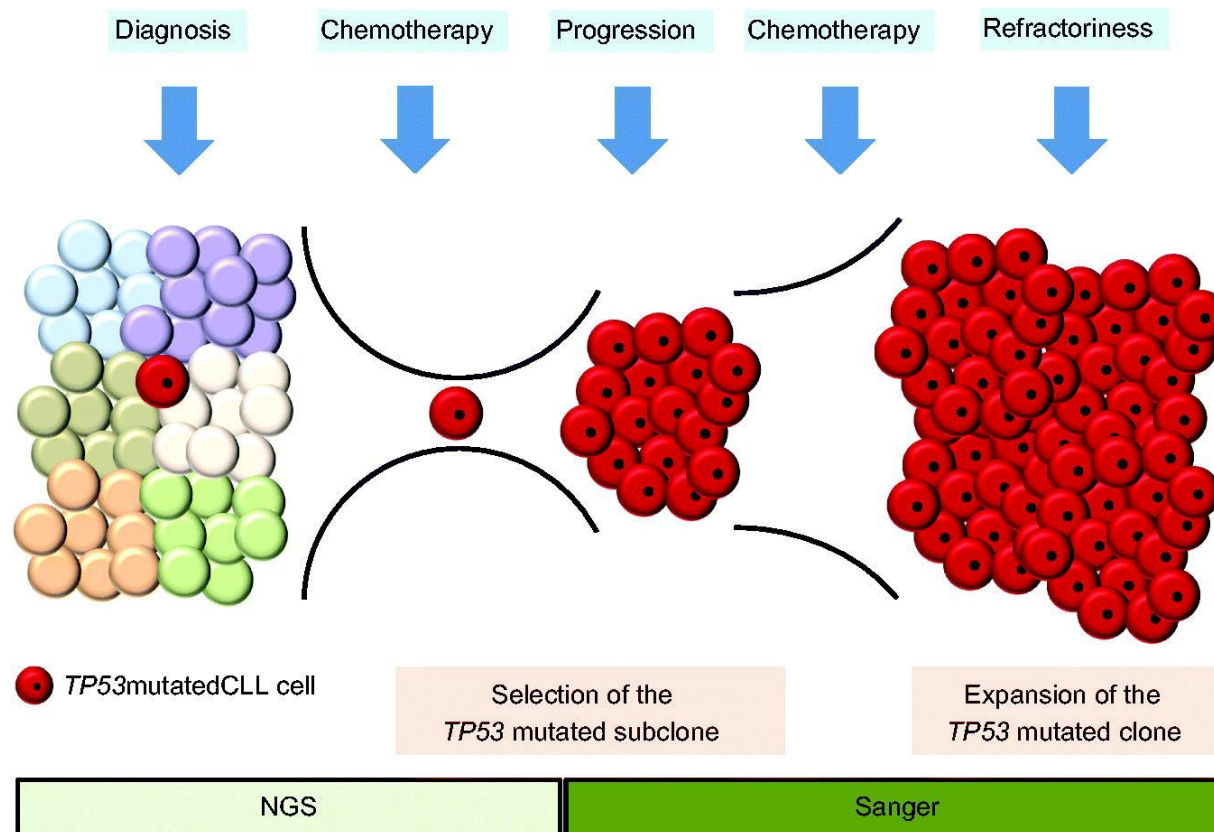
Caryotype/FISH

Recherche mutation *TP53* ++

IGHV ?

LLC- *Evolution clonale*

Exemple de *TP53*



Situation 4

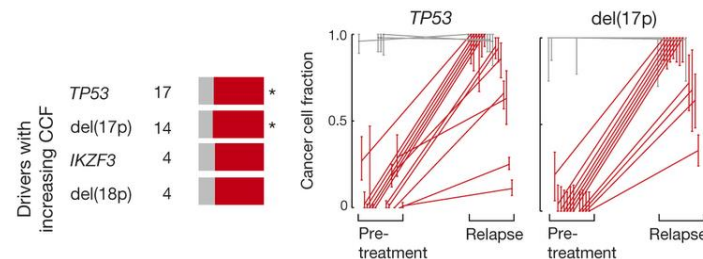
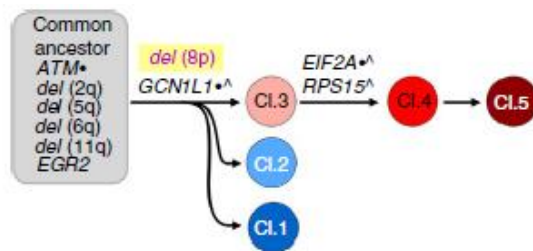
Même patiente

Rechute 3 ans post-R-Bendamustine (lymphocytose, adénopathies axillaires et thrombopénie)

Caryotype normal, FISH : del13q, pas de del17p

Présence d'une mutation *TP53* R175H (exon 5) en biologie moléculaire

Sous analogues puriques/fludarabine, évolution clonale est la règle (57/59 patients)



Situation 4

Proposition :

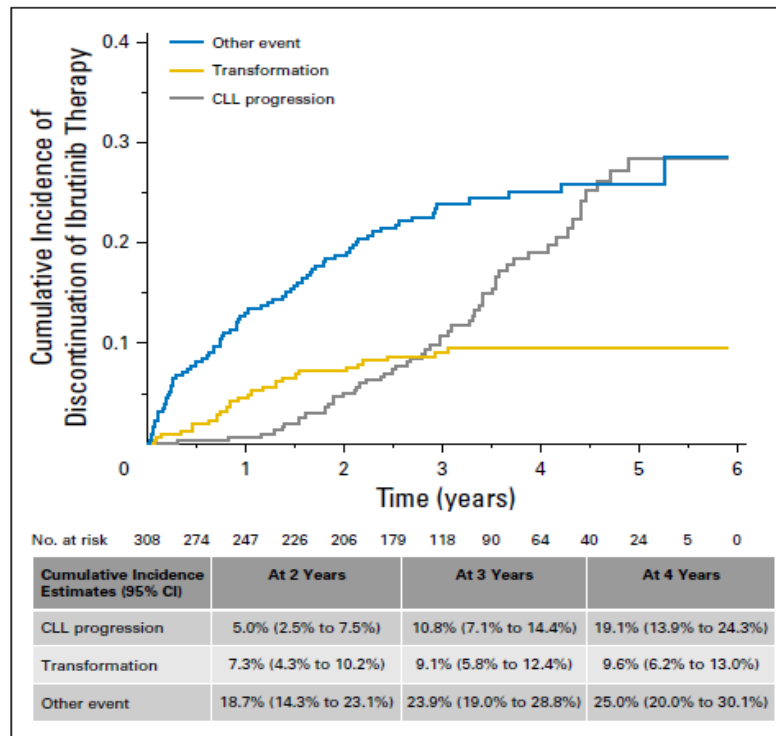
Inhibiteurs du BCR : ibrutinib

Mais attention HTA, ACFA, antiagregants/anticoagulants

Si inéligible, R-venetoclax

Problématiques à venir ?

LLC- Ibrutinib en monothérapie



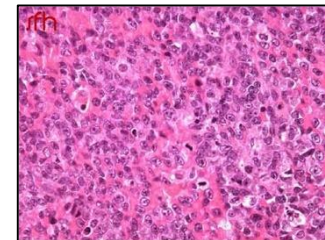
Arrêts pour **toxicité** nombreux dans les 2 1ères années, puis diminuent

Progression sous forme LLC ou Richter

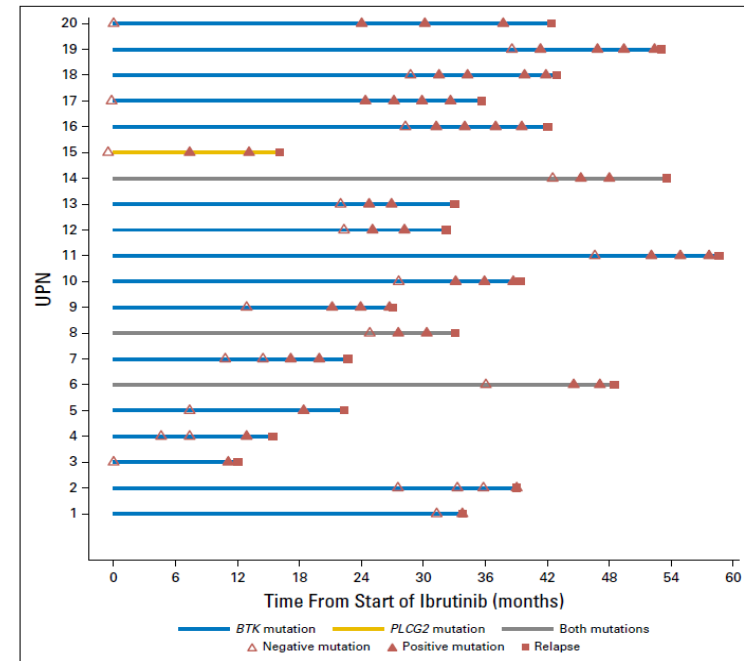
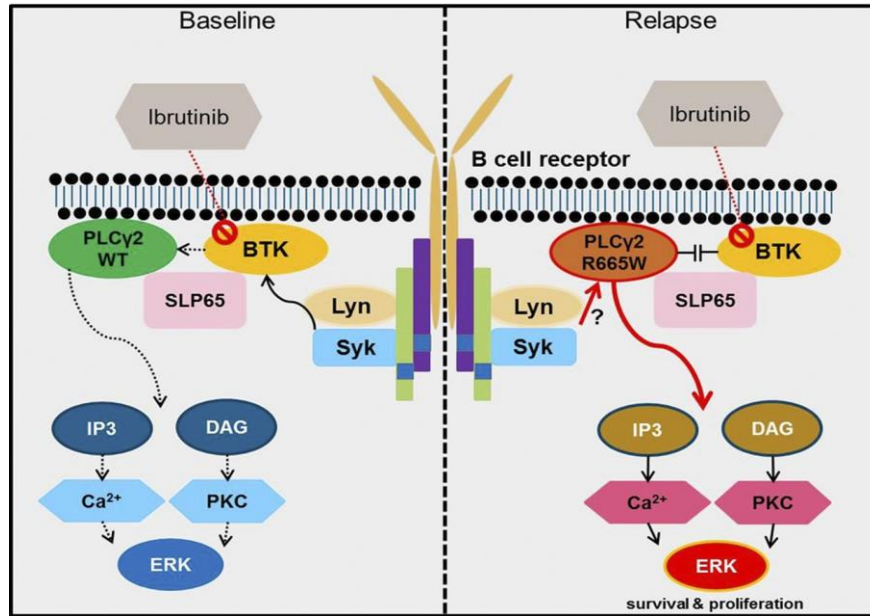
Augmentation constante, dès la 2 année d'exposition, **des rechutes de LLC**

Syndrome de Richter

- Transformation en **lymphome B de haut grade** :
 - **5%** des patients
 - signes **généraux**, **AEG**, **fièvre**
 - augmentation **asymétrique** et **rapidement** progressive
 - élévation **LDH**
- **Diagnostic : anapath**
 - guidé par clinique ou TEP scanner
 - biopsie : ganglion ou BOM
- Issu du même clone (80%) : pronostic **péjoratif**
- Transformation en LH possible mais rare (5%)



LLC- Résistance à l'ibrutinib



Mutation **BTK** C481S (poche catalytique)

Mutation **PLCG2** R665W

Autres (ITPKB...)

Perspectives ?

Screening mutations BTK/PLCG2 : si +, traitement préemptif ? discuter ajout nouvelles drogues ?

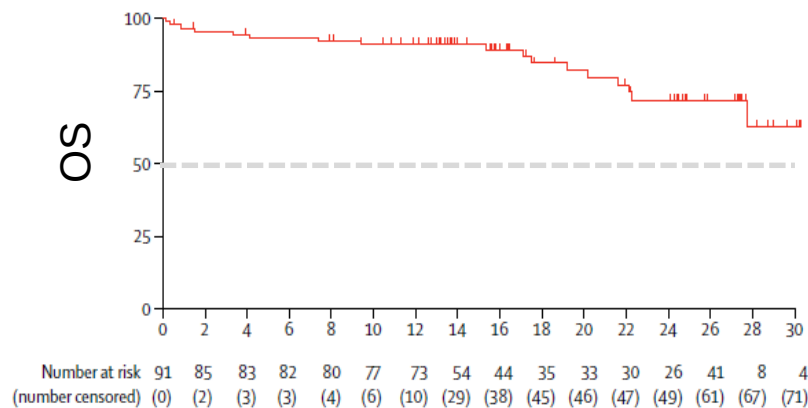
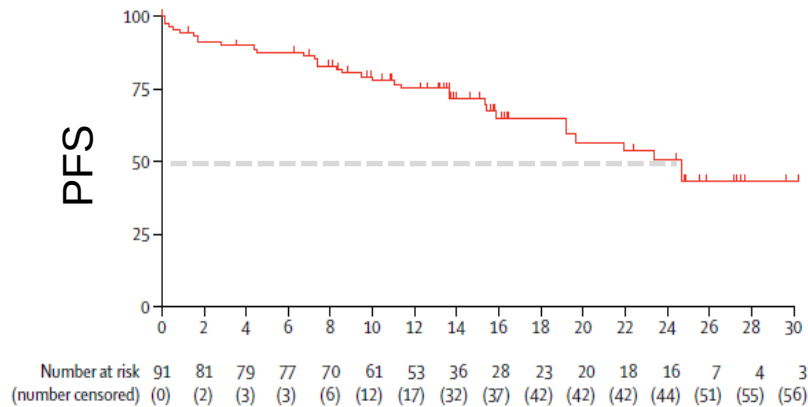
Mutations

- présentes chez 85-90% des patients en rechute
- précèdent la rechute (médiane 9 mois)

Rechute post-inhibiteurs du BCR

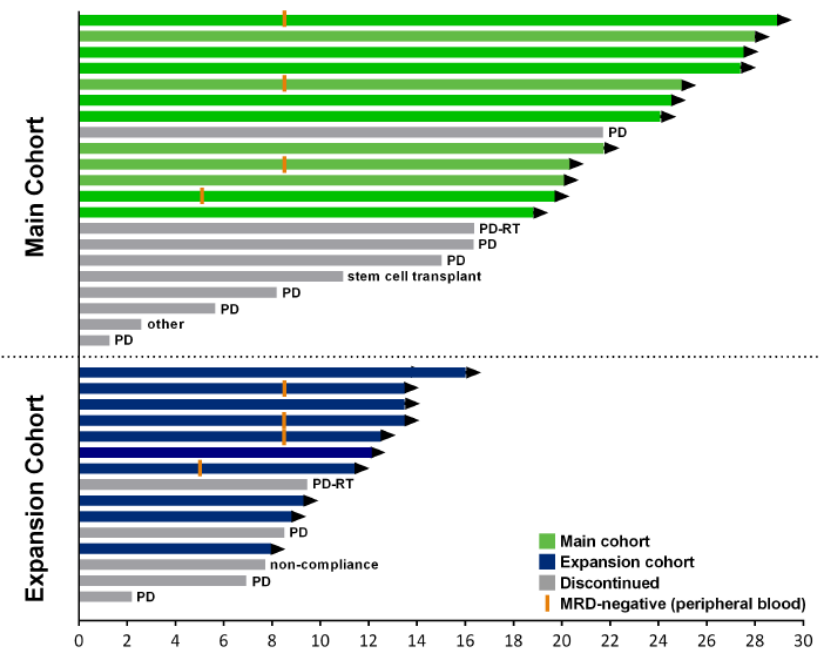
Venetoclax

91 R/R LLC après ibrutinib



ORR 65%, MRD- sang 45%

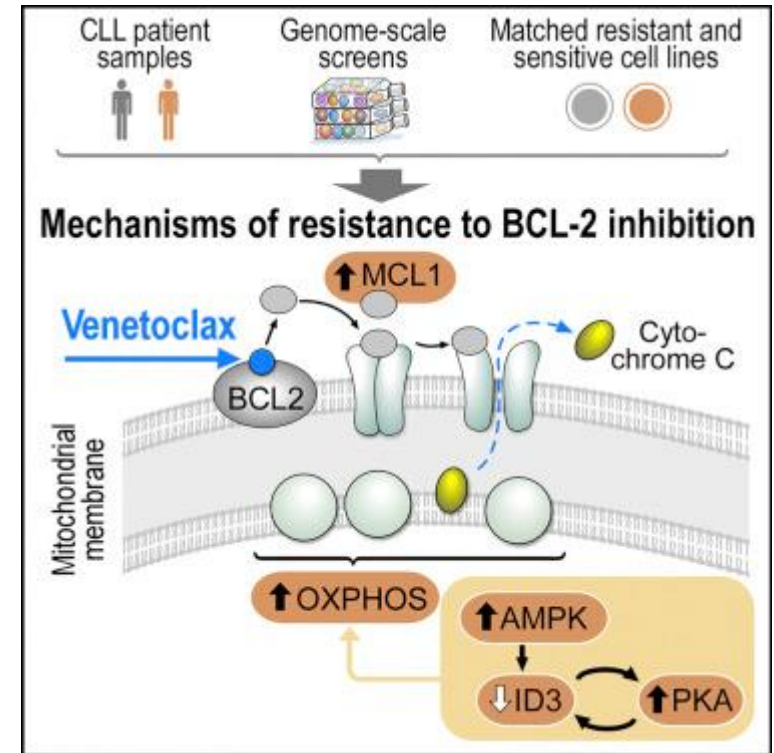
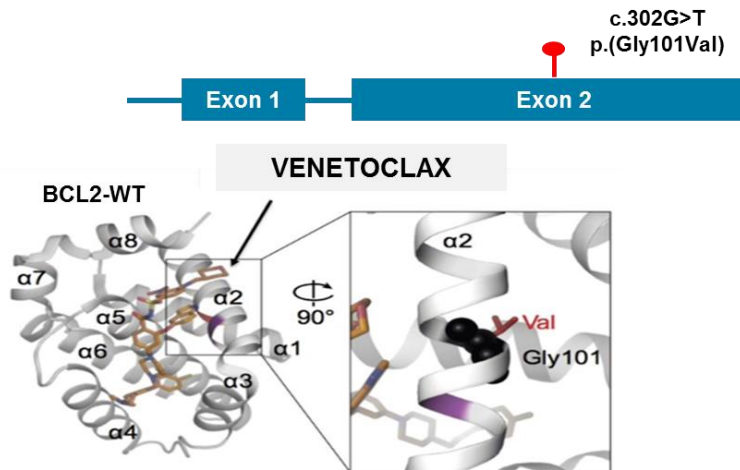
36 R/R LLC après idelalisib



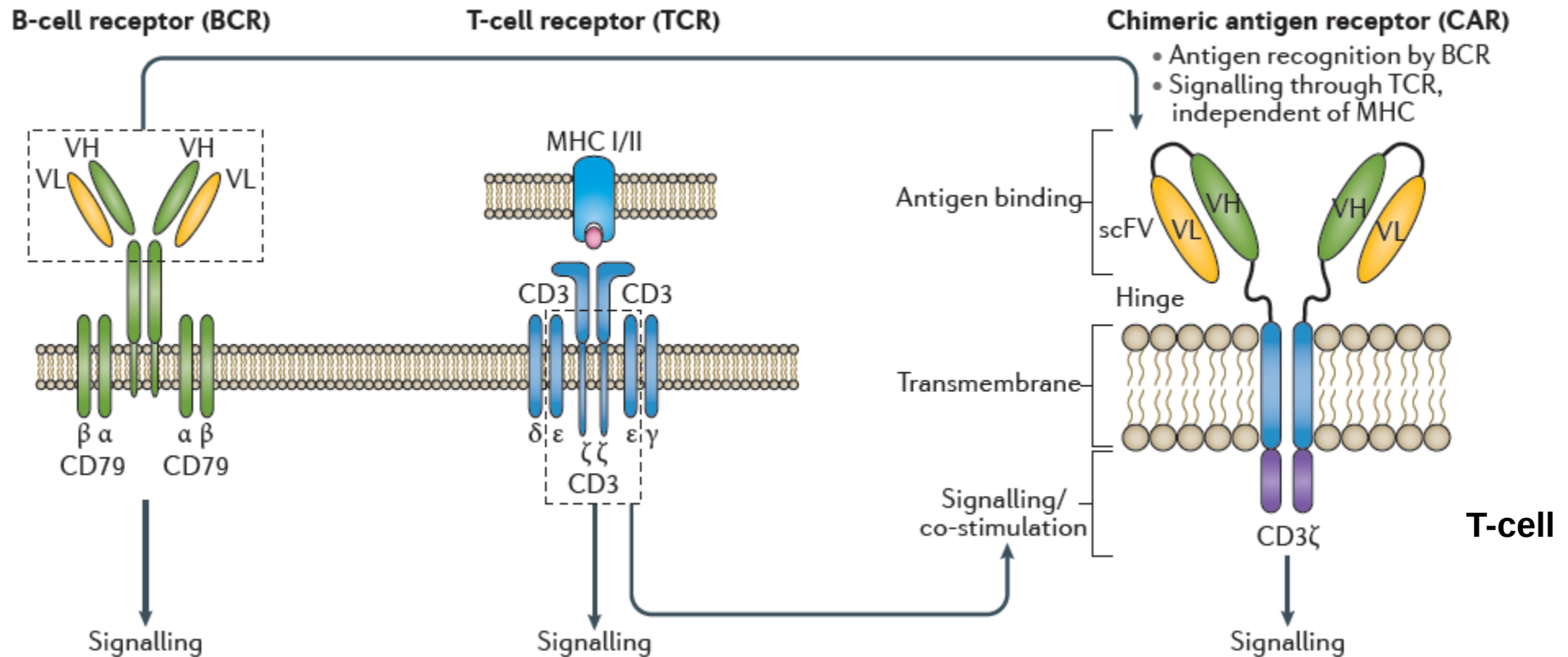
ORR 67%, MRD- sang 25%

LLC- Résistance au venetoclax

- **NGS ciblé** chez 15 pts progressant sous Ven :
 - Echantillons avant/après traitement disponibles
- **Mutation *Bcl2*^{Gly101Val}** retrouvée chez 7/15 pts :
 - Sous-clonale
 - Détectée après 19 à 42 mois d'exposition
 - Peut précéder la progression jusqu'à 25 mois



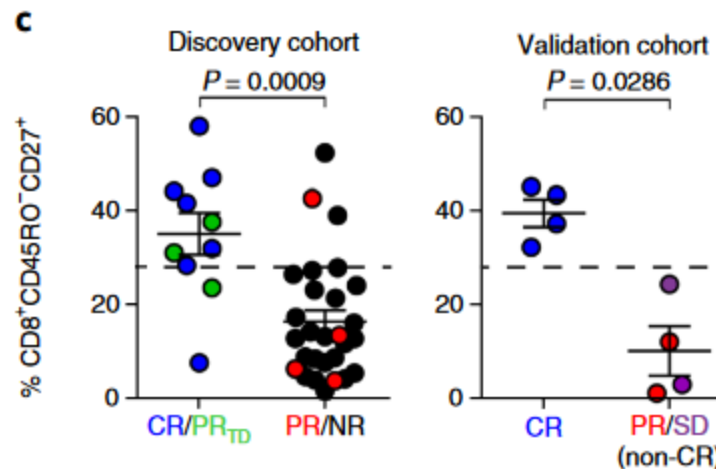
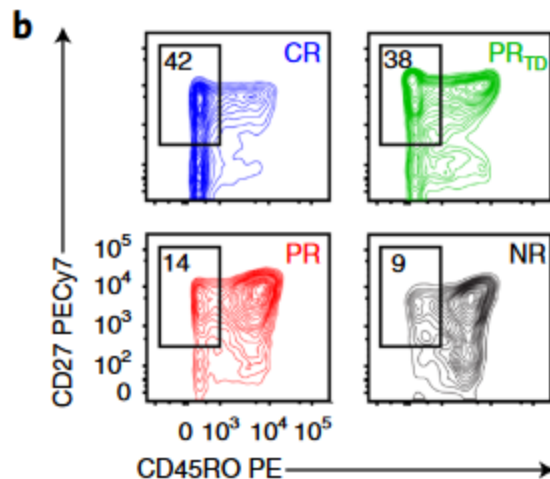
CAR-T cells



Technique de transfert génique permettant de faire exprimer un anticorps type BCR à un lymphocyte T

CAR-T cells dans la LLC

- **Rémission complète** : 30 % (différent LAL-B où 80 %)
- Rechutes très rares si obtention RC
- Lymphodépletion préalable le + souvent par FC
- Facteurs pronostiques de la réponse très différents :
 - Non liées aux propriétés de la cellule tumorale
 - Liées aux défauts ly T, au type de population lymphoïde T transduite

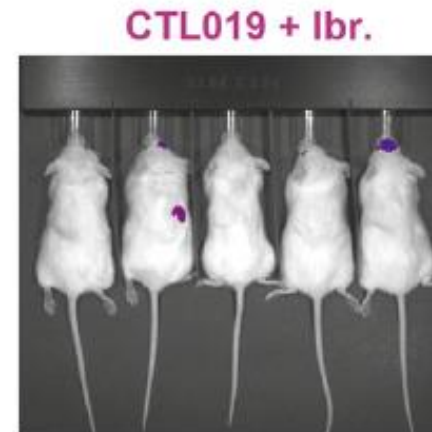
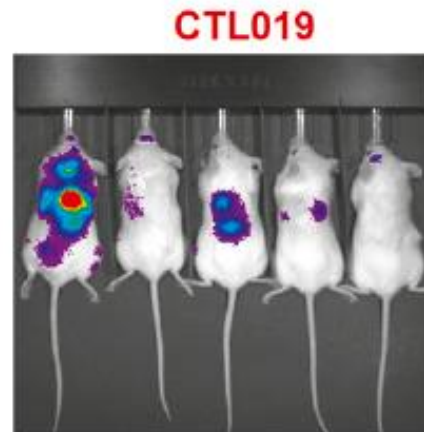
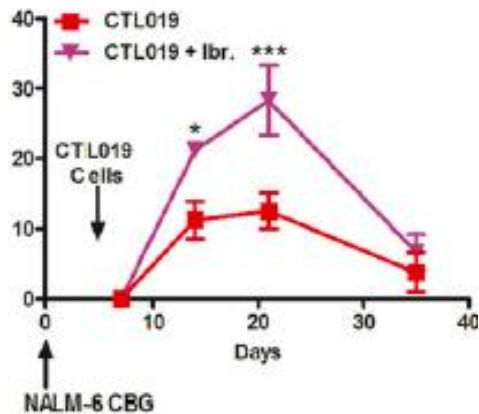
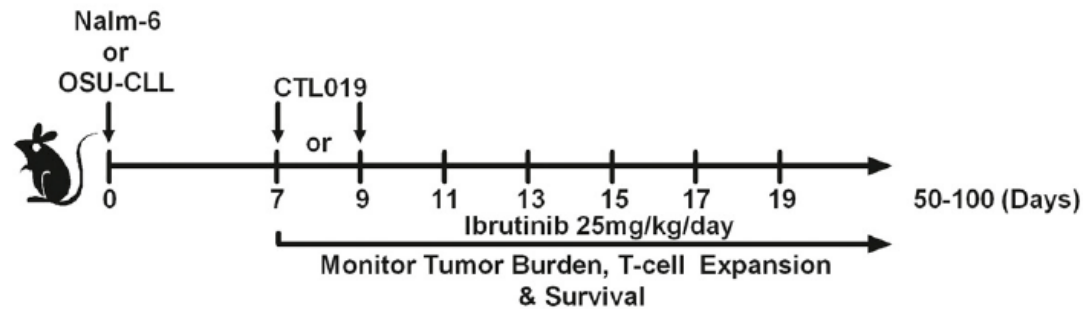


Leukapheresis biomarker (CD8 ⁺ CD45RO ⁻ CD27 ⁺)		
	Specificity	Sensitivity
Discovery	89%	80%
Validation	100%	100%

CAR-T cells

- Intérêt ibrutinib avec CAR-T cells

- Restoration immunité lymphocytaire T
- Diminution expression PD1 à la surface des lymphocytes T



Conclusion

- **Hétérogénéité +++** (1/3 patients ne nécessitant jamais de traitement)
- **Formes graves (anomalies de P53) restent graves**
- **Place de l'ICT bousculée par les thérapies ciblées en 1^{ère} ligne**
- **Nouveau standard de traitement en 1^{ère} ligne ?**
 - ibrutinib +/- antiCD20, ibrutinib + venetoclax +/- anti-CD20 ?
 - place pour l'ICT +/- « améliorée » chez patients fit, *IGHV* mutés ?
- **Thérapies ciblées pour tout le monde ?**
 - 1) Guérison ? Arrêt de traitement (MRD) ?
 - 2) Tolérance ?
 - Durée limitée ?
 - Réduction de doses ?
- **Que proposer en cas de résistance ?**