

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2016

2016 TOU3 1533

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Marie LARCHER

le 24 Juin 2016

**Impact de la procédure AMA (Assistance aux Malades
Ambulatoires) sur l'observance de la chimiothérapie par Rituximab
Fludarabine et Cyclophosphamide (RFC) des patients atteints de
Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) :
une étude prospective randomisée**

Directeur de thèse : Pr Guy LAURENT

JURY

Monsieur le Professeur	Christian RECHER	Président
Monsieur le Professeur	Guy LAURENT	Assesseur
Madame le Professeur	Odile BEYNE-RAUZY	Assesseur
Monsieur le Professeur	Loïc YSEBAERT	Assesseur
Monsieur le Docteur	Cyrille DELPIERRE	Suppléant
Madame	Gisèle Compaci	Membre invité



TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2015

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE D.	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Y.	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL B	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Doyen Honoraire	M. PUEL P.	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. GEDEON	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES F.
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. BARRET
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. ABBAL
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. DURAND
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. POURRAT
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE	Professeur Honoraire	M. QUERLEU D.
Professeur Honoraire	M. CARTON	Professeur Honoraire	M. ARNE JL
Professeur Honoraire	Mme PUEL J.	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU J.
Professeur Honoraire	M. GOUZI	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER G.
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE J.
Professeur Honoraire	M. PASCAL	Professeur Honoraire	M. PESSEY JJ.
Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN JP
Professeur Honoraire	M. BAYARD	Professeur Honoraire	M. GERAUD G.
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE	Professeur Honoraire	M. PLANTE P.
Professeur Honoraire	M. FABIÉ	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL JF

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE	Professeur JL. ADER
Professeur CONTÉ	Professeur Y. LAZORTHES
Professeur MURAT	Professeur L. LARENG
Professeur MANELFE	Professeur F. JOFFRE
Professeur LOUVET	Professeur B. BONEU
Professeur SARRAMON	Professeur H. DABERNAT
Professeur CARATERO	Professeur M. BOCCALON
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur B. MAZIERES
Professeur COSTAGLIOLA	Professeur E. ARLET-SUAU
	Professeur J. SIMON

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE Daniel	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. CALVAS Patrick	Génétique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. BONNEVIALLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire	Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BRASSAT David	Neurologie	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. BUGAT Roland (C.E)	Cancérologie	M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. CARRIE Didier	Cardiologie	M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. CHAP Hugues (C.E)	Biochimie	M. GAME Xavier	Urologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	Mme GENESTAL Michèle	Réanimation Médicale
M. CLANET Michel (C.E)	Neurologie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. FRAYSSE Bernard (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique	M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. LANG Thierry	Bio-statistique Informatique Médicale	M. PATHAK Atul	Pharmacologie
M. LANGIN Dominique	Nutrition	M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne	M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-entérologie
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. MALAVAUD Bernard	Urologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses	Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. MONROZIES Xavier	Gynécologie Obstétrique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
M. MOSCOVICI Jacques	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh	Gériatrie	P.U.	
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie	M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARINAUD Jean	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. PRADERE Bernard (C.E)	Chirurgie générale		
M. RASCOL Olivier	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-entérologie		

P.U. - P.H.
 Classe Exceptionnelle et 1ère classe

P.U. - P.H.
 2ème classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARLET Philippe (C.E)	Médecine Interne
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
M. BUJAN Louis	Urologie-Andrologie
M. BUSCAIL Louis	Hépto-Gastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHAMONTIN Bernard (C.E)	Thérapeutique
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DELABESSE Eric	Hématologie
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie
M. GLOCK Yves	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LAURENT Guy (C.E)	Hématologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MARTY Nicole	Bactériologie Virologie Hygiène
M. MASSIP Patrice (C.E)	Maladies Infectieuses
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick	Nutrition
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie
M. ROLLAND Yves	Gériatrie
M. ROSTAING Lionel (C.E).	Néphrologie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. SALVAYRE Robert (C.E)	Biochimie
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. FRANCHITTO Nicolas	Toxicologie
M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. LAFFOSSE Jean-Michel	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. LEGUEVAQUE Pierre	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. TACK Ivan	Physiologie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie

M.C.U. - P.H.		M.C.U. - P.H.	
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	M. BES Jean-Claude	Histologie - Embryologie
M. BIETH Eric	Génétique	M. CMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie	Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CONCINA Dominique	Anesthésie-Réanimation	Mme CAUSSE Elisabeth	Biochimie
M. CONGY Nicolas	Immunologie	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	Mme CLAVE Danielle	Bactériologie Virologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme DE MAS Véronique	Hématologie	Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène	M. CORRE Jill	Hématologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
Mme DUGUET Anne-Marie	Médecine Légale	M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DUPUI Philippe	Physiologie	M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie	M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
M. GANTET Pierre	Biophysique	Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie	Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire	Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. HAMDJ Safouane	Biochimie	M. GASQ David	Physiologie
Mme HITZEL Anne	Biophysique	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. JALBERT Florian	Stomatologie et Maxillo-Faciale	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire	M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie	M. LAHARRAGUE Patrick	Hématologie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique	M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
Mme LE TINNIER Anne	Médecine du Travail	Mme LAPRIE Anne	Cancérologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie	M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LOPEZ Raphael	Anatomie	Mme LEOBON Céline	Cytologie et histologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition	M. LEPAGE Benoit	Bio-statistique
M. MONTOYA Richard	Physiologie	Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
Mme MOREAU Marion	Physiologie	M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. PILLARD Fabien	Physiologie	Mme PERIQUET Brigitte	Nutrition
Mme PRERE Marie-Françoise	Bactériologie Virologie	Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme RAGAB Janie	Biochimie	M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie	M. TKACZUK Jean	Immunologie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie	Mme VALLET Marion	Physiologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation	Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie		
M. TAFANI Jean-André	Biophysique		
M. TREINER Emmanuel	Immunologie		
Mme TREMOLLIERS Florence	Biologie du développement		
M. TRICOIRE Jean-Louis	Anatomie et Chirurgie Orthopédique		
M. VINCENT Christian	Biologie Cellulaire		

M.C.U.

M. BISMUTH Serge	Médecine Générale
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
Mme ESCOURROU Brigitte	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr BRILLAC Thierry
Dr ABITTEBOUL Yves
Dr CHICOULAA Bruno
Dr IRI-DELAHAYE Motoko

Dr BISMUTH Michel
Dr BOYER Pierre
Dr ANE Serge

Remerciements

Professionnels

À MON PRÉSIDENT DU JURY,

Monsieur le Professeur Christian RECHER

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Chef de Service

Hématologie

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury.

Merci de m'avoir acceptée dans l'équipe hématologie.

Merci d'avoir eu confiance en moi.

Merci pour ton soutien.

Merci pour toujours me pousser à me perfectionner.

C'est grâce à toi que j'ai appris et aimé l'hématologie.

Reçois ici l'expression de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

À MON JURY DE THÈSE,

Je vous prie de trouver en ce travail le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect

Monsieur le Professeur Guy LAURENT

Directeur de thèse

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Hématologie

Vous me faites le très grand honneur d'avoir été mon directeur de thèse.

Merci de m'avoir proposée ce sujet qui a tant d'importance pour vous.

Merci de m'avoir fait confiance.

Merci de m'avoir aidée à rédiger cette thèse en me poussant toujours dans mes retranchements.

Madame le Professeur Odile BEYNE-RAUZY

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Médecine Interne

Tu me fais le grand honneur d'accepter de participer à mon jury de thèse.

Et c'est un très grand plaisir pour moi.

Je suis admirative pour toutes tes implications dans la vie de l'IUCT, la formation des étudiants et de pouvoir concilier une vie de famille et de loisirs (vive le rugby).

Tu es un exemple pour moi, merci.

Monsieur le Nouveau Professeur Loic YSEBAERT

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Hématologie

Merci de m'avoir (beaucoup) aidé dans ce projet de thèse.

Merci pour ton enthousiasme, nos fous rires et tes histoires parfois farfelues.

Merci pour ton soutien tout au long des stages (surtout en HDJ pendant ma grossesse, aah encore une ...) et de m'avoir épaulée pour la thèse.

Merci d'avoir créé ce clan bourguignon-toulousain et pour les bonnes bouteilles.

Je suis très fière d'avoir pu te connaître Docteur et Professeur (vive PD1 !).

Monsieur le Docteur Cyrille DELPIERRE

Praticien Hospitalier

Épidémiologie

Vous me faites l'honneur d'assister à ma thèse

Merci d'apporter votre vision

Merci de permettre la collaboration clinique - épidémiologie

Madame Gisèle COMPACI

Infirmière

Responsable de la Coordination AMA

Merci Gisèle pour votre dévouement envers les patients.

Merci pour votre écoute, votre douceur et votre patience.

Merci d'avoir initié ce projet depuis plusieurs années.

À TOUTE L'ÉQUIPE D'HÉMATOLOGIE

Merci à tous les médecins qui m'ont encadrée pendant ma formation :

Françoise, pour ta passion du travail (surtout de l'informatique) et ton engagement au près du patient.

Anne, pour ta simplicité, ta bonne humeur et ton soutien inconditionnel.

Cécile, pour ta franchise, ton côté maternel et ton soutien.

Murielle, pour ton monde myélowoman et notre passion des voyages.

Lucie, pour ton implication dans ton travail, ton envie de me faire apprendre les lymphomes, et ta passion pour tes enfants

Benjamin, mon premier co-interne en hématologie ... et surtout de très bons moments au ST !

Sarah B, pour ta gentillesse, tes attentions, et surtout nos discussions de maman.

Suzanne, pour ta douceur, ton second degrés et ton soutien au fil des années.

Muriel, pour ton courage et ton implication dans ton travail.

Merci aux essentielles

Caro, sans toi l'hémato aurait été plus difficile, on a pu refaire le monde, avancer côte à côte, profiter du champagne, et surtout créer cette amitié qui m'est chère. Mais le plus important : « l'essentielle, c'est d'être belle ».

Sarah G, merci pour nos fous rires, nos pauses clopes, nos moments râleurs, nos débriefings dans ton bureau et pour ta bonne humeur !! Même du côté obscur tu es une CCA et une amie hors paire.

Merci aux hématologues en herbes

Sarah B, pour s'être serré les coudes pendant nos coups durs de vie de maman et d'interne, tu es un exemple pour moi

Nouritza,

Anne, la piplette qui fait qu'on ne peut pas suivre un cours de DES

Martin, le côté planeur mais qui fait toujours attention à tout le monde

Noémie, pour m'avoir fait confiance à suivre le chemin de l'hématologie

Benoit, pour tes talents culinaires

Pierre-Luc, pour vouloir nous apprendre toujours plus (même si parfois on le sait déjà)

Guillaume, pour ta gentillesse et ton aide.

Merci à toute l'équipe paramédicale : IDE, aides-soignantes

Secteur Lymphome : Minette (mon chat noir préféré), Audrey (la douceur incarnée), Charlotte (la basketteuse), Laure (ton côté gourmand), Cécilia (j'ai une petite question ?), Mariama (et ses histoires à la noix), Aurore (la râleuse gentille), Tiphaine, Mathilde, Emilie (sans toi les nuits sont plus tristes), Amélia (et nos discussions sur les chiens), Sarah N, Charlotte, Anaïs, Valérie (vive Royans et les lavements), Cristel (toujours aussi belle), Benoit (un petit gâteau marie ?), Sam (la maman portugaise), Flo, Lala, etc

Secteur Greffe : Bettina (et ta folie), Marie R (nos chorégraphies), Agnès (pour nos fous rires et toutes mes félicitations), Marie P (ma petite marie), Laura V (et sa malchance), Amélie (pour ta gentillesse), Julie (tu trouveras j'en suis sûre), Audrey, Marina (ah quand AMA ??), Amandine (la sportive), Les Solènes, Ophélie, Jennifer, Julien, Marjorie, Alexia, Cécile (et ses pâtisseries, ah quand la dégust?), Maud (pourquoi t'es partie ?) Adeline, Noémie, Alysso, Bénédicte (youpi!!), Cathy (merci pour tout), Marlène, Lilia, etc ...

Secteur Leucémie : Laura (de Pordic à toulouse, toujours souriante), Joceline (pour toutes tes attentions), Marion, Johanna, Natacha (et la perfection), Emilie, Sophie (de vouloir comprendre toujours plus et ta sensibilité), Sandra (lâcheuse), Alice, Domitille (et ton franc parler), Valérie (et ses vocalises), Anne-Marie, Sylvie, Nancy, Valérie, Paul, Marie, Pierrette, Céline (qui s'éclate en réa), Christel B

Au pool : Camille, Audrey, Lucile, Marlène, Morgan : une équipe de choc !!

Secteur d'HDJ : merci de m'avoir chouchoutée pendant ma grossesse : Alex, Marilyn, Nadia, Muriel, Sylvie,

Aux AMA : Gisèle (sans vous ce travail n'aurait pas pu se faire, merci infiniment), Manu (pour nos discussions de nuit puis notre collaboration AMA), Lydie (bienvenue !)

Aux Arc : Audrey, Isabelle, Jean-Claude, Amandine

Sans oublier les cerveaux des équipes : Nadia, Céline, Cathy, Natacha, Dominique et nos secrétaires préférées : Maryse, Marie, Fabienne, Caroline, ...

Et merci à tous ceux que j'ai oublié et que je n'ai pas pu citer.

A MA FAMILLE

Benoît, ton soutien m'a permis de grandir, de m'affirmer, de me rendre plus souple aussi. Tu m'as fais confiance, on est parti à Toulouse à 2 et maintenant, on repart à 3, mon plus beau cadeau.

Noémie, ma princesse, ta joie de vivre est ma priorité ; je t'aime.

Maman , sans toi je n'aurais jamais eu ce concours de P1 (on récite quoi cette après-midi ?), merci de croire en moi, de ton soutien et de me porter (encore) quand il le faut. Merci d'être là tout simplement.

Pacalou, pilier de la famille, tu m'as toujours poussée vers l'avant, avec tes blagues parfois glauques, et surtout aimée comme ta fille.

Pounette, je suis très fière de toi, et j'espère que nous continuerons à nous rapprocher.

Pitou, tu as toute ma confiance. Profites de ces belles années

Toto, mon cuisinier préféré ; je suis très fière de toi, de ton parcours et de tes ambitions ; ne lâche rien.

Merci à tous les autres qui m'ont soutenue : Grand-papa, Grand-mère, Mamie, Gilles, Annie les cousins dijonnais et tropeziens, Jérôme, Lucile, Daniel, Claire, Cécile, Fred, Riqui.

AUX AMIS

Aux 5 doigts de la main pour votre soutien depuis toutes ces années et notre amitié de plus de 15 ans

Ju, pour ta compréhension avec mes concours, et de m'avoir épaulée à Paris

Nel, pour ta douceur

Eva, pour nos discussions à cent à l'heure

Marilyn, pour avoir été là même dans les moments les plus durs

A mes soeurs de coeur

Maéva, depuis l'externat on ne se quitte pas : révisions de l'internat, soirées endiablées, voyages, vacances. Merci de (presque toujours) m'appeler pour prendre des nouvelles, tu es une véritable amie.

Anne-Laure, depuis toutes ces années nous veillons l'une sur l'autre. Pas besoin de se voir tous les jours, un coup de fil, et c'est comme, si on s'était quittée hier. Merci pour tout poulette.

Merci aux ami(e)s de l'externat grenoblois

Claire-Marie ou M-C, pour nos souvenirs étudiants, le manioc, l'Egypte, les ravioles à la menthe

Dédé, et nos sorties, nos fous rires

Lisa, à nos soirées rosées, nos coups de gueule, vivement que je rencontre Victor !

Et aux autres : Olivia (et nos fous rires à Cap-sud), Céline, Alix, Marion F, Marine C, Julie B, Aurore, Bertrand, Yann, Maud

Aux amis grenoblois : Déborah, Yves, Sophie, Yves-Marie, Clémence, Mathieu, Coline,...

Aux Toulousains

Louise et François, une des plus belle rencontre toulousaine en commençant par les soirées, les diners, les sorties, les vacances ... je suis très heureuse d'avoir pu assister à votre mariage et à la naissance de la magnifique Lucie.

Emi et David, grâce à vous Toulouse et Grenoble se sont réunis ; merci Emi pour ton soutien et nos soirées à Auch ; merci mon David d'être là depuis nos 15 ans ... vivement votre mariage !

Laetitia, merci pour nos discussions, nos interrogations sur la vie, les mecs... je suis très heureuse pour toi d'avoir rencontrée Guillaume,

Marine, tête en l'air, retardataire mais oh combien rigolotte ! Ne change pas

Olivier, le bad-boy parisien squatteur. Merci de m'avoir épaulée pendant notre premier semestre

Cédric, merci pour ces souvenirs inoubliables du week-end ski et toutes ces soirées.

Lucie, j'aurais aimé te connaître plus tôt, j'aime beaucoup nos discussions

Thomas et Aurélie, merci de nous avoir fait partager votre union et j'espère qu'on se verra plus (ah le clinicat ..)

Amandine, ma co-interne préférée, ma baby sitter préférée... continue à garder confiance, tu es exceptionnelle

Lorène, toujours active et souriante, on s'est toujours comprise et quelle maman comblée !

Antoine, mon coup de coeur de Néphro, j'ai adoré travailler avec toi et puis question de vin on se comprend !

Damien, le médecin généraliste préféré des hémato !!

Aux internes croisés pendant mon internat : Thibault, Oubada, l'internat de Auch (Xavier, Emilie, Mathieu, Christophe, Pierre, Arlande, ... : quelle patience avec Lucky), Marie, Jessica, Ludo, Yannick (grâce à vous, on a réussi à faire rire Eliane !!), Marie-Caroline, Romain P, Ines, Mathieu S, Nadim, Mathieu G et Marie L, Nicolas le petit soldat, Eloïse, Arwa, Anne-Pascale, Cécile L, Godelieve, Clélie, Céline, Cécile La, Aurore, Myriam, Clément, Frédéric T, Cyrielle, Marie-Anne...

Et merci à toutes les équipes que j'ai appréciées : Pierre C, Karen D, Stéphanie L, Gascogne, l'UTO-1 (panpanpan ...), le laboratoire de cytologie de Purpan, l'équipe de réanimation de Montauban, l'équipe de Auch... et tous ceux que j'ai oublié ...

Tables des matières

I. Introduction	19
I.A La Leucémie Lymphoïde Chronique	19
I.A.1 Physiopathologie	19
<i>I.A.1.1 Origine cellulaire</i>	20
<i>I.A.1.2 Instabilité génétique</i>	21
I.A.1.2.1 Principales anomalies chromosomiques et leurs conséquences fonctionnelles	21
I.A.1.2.2 Autres anomalies chromosomiques	23
I.A.1.2.3 Anomalies nucléotidiques	23
<i>I.A.1.3 Signalisation du récepteur des cellules B</i>	24
I.A.1.3.1 Structure : oligoclonalité de la chaîne	24
I.A.1.3.2 Statut IgVH muté et non muté	25
I.A.1.3.3 Signalisation du BCR	25
<i>I.A.1.4 Inhibition de l'apoptose</i>	27
<i>I.A.1.5 Cytokines autocrines</i>	27
<i>I.A.1.6 Le micro-environnement</i>	28
I.A.2 Epidémiologie de la LLC et des cancers associés	30
<i>I.A.2.1 Epidémiologie de la LLC</i>	30
<i>I.A.2.2 Cancers secondaires</i>	32
I.A.2.2.1 Études de cohorte	32
I.A.2.2.2 Études de registre	34
I.A.3 Diagnostic et classifications historiques	35
<i>I.A.3.1 Numération formule sanguine</i>	35
<i>I.A.3.2 Cytométrie en Flux</i>	35
<i>I.A.3.3 Diagnostic différentiel</i>	37
<i>I.A.3.4 Examen clinique et biologie</i>	39
<i>I.A.3.5 Les classifications Rai et Binet</i>	39
<i>I.A.3.6 Autres marqueurs pronostiques</i>	42
I.A.4 Formes moléculaires	43
<i>I.A.4.1 L'apport de la cytogénétique</i>	43
<i>I.A.4.2 Le statut IgVH</i>	45
<i>I.A.4.3 Le séquençage haut débit</i>	46
<i>I.A.4.4 L'expression de CD 38 et ZAP 70</i>	48
I.A.5 Les complications de la LLC	50
<i>I.A.5.1 Les complications infectieuses</i>	50
<i>I.A.5.2 Les complications auto-immunes</i>	51

Tables des matières

<i>I.A.5.3 Le syndrome de Richter</i>	51
I.A.6 Les traitements :	53
<i>I.A.6.1 Prise en charge diagnostique</i>	53
<i>I.A.6.2 Critères de traitement</i>	53
<i>I.A.6.3 Les critères de réponse</i>	54
I.A.6.3.1 La rémission complète et partielle	54
I.A.6.3.2 La maladie résiduelle	55
<i>I.A.6.4 Choix du traitement</i>	57
I.A.6.4.1 Historique	57
I.A.6.4.2 RFC, le gold standard de la LLC	59
I.A.6.4.3 Toxicités du RFC	62
I.A.6.4.4 RFC et personnes âgées	64
I.A.6.4.5 Traitements prophylactiques	65
I.A.6.4.6 Autres perspectives	66
I.B La Relative Dose Intensité (RDI)	70
<i>I.B.1 Rappel sur la RDI</i>	70
<i>I.B.2 Facteurs de risque de diminution de la RDI</i>	70
II.B.2.1 L'âge	70
II.B.2.2 Nature et sévérité de la pathologie	70
II.B.2.3 Le poids	71
II.B.2.4 Les comorbidités	71
II.B.2.5 Le lieu de traitement et le type de prescripteur	71
II.B.2.6 Le statut socio-économique	72
<i>II.B.3 RDI et LBDGC</i>	72
I.C Le parcours de soins	75
II.C.1 Le parcours de soins	75
<i>II.C.1.1 Généralités</i>	75
<i>II.C.1.2 En phase initiale</i>	77
II.C.1.2.1 Rôle du médecin généraliste	77
II.C.1.2.2 L'annonce	77
II.C.1.2.3 Les outils disponibles	78
<i>II.C.1.3 En phase active</i>	80
<i>II.C.1.4 L'après cancer</i>	83
II.C.2 Concept de « Nurse Navigator »	86
II.C.3 Interventions	88
<i>II.C.3.1 Les appels téléphoniques, approche historique</i>	88

Tables des matières

II.C.3.1.1 L'appel rentrant	88
II.C.3.1.2 L'appel sortant	92
<i>II.C.3.2 Autres technologies</i>	93
II.C.4 Le projet AMA	94
<i>II.C.4.1 Généralités</i>	94
<i>II.C.4.2 AMA et LBDGC</i>	95
II. Méthodologie	98
<hr/>	
II.A Les patients	98
II.A.1 Les critères d'inclusion	98
II.A.2 Les critères d'exclusion	99
II.B Le traitement	100
II.C Description de l'étude	101
II.D La randomisation	101
II.E Quels sont les objectifs ?	102
II.E.1 Objectif principal	102
II.E.2 Objectifs secondaires	102
II.F Les Critères de jugement	103
II.F.1 Critère de jugement principal	103
II.G Méthodologie statistique	103
III. Résultats	105
<hr/>	
III.A Description de la cohorte	105
III.A.1 Flowchart	105
III.A.2 Caractéristiques des patients, de la maladie et des prescripteurs	106
III.A.3 La prise en charge AMA	108
<i>III.A.3.1 L'intervention AMA</i>	108
<i>III.A.3.2 Caractéristiques des patients, de la maladie et des prescripteurs</i>	109
III.B Résultats	111
III.B.1 Efficacité : taux de rémission et maladie résiduelle minimale	111
III.B.2 Survies : PFS et OS	112
<i>III.B.2.1 La PFS et facteurs de risques</i>	113
III.B.2.1.1 PFS et caryotype	113
III.B.2.1.2 PFS et comorbidités	113
<i>III.B.2.2 AMA et PFS</i>	115
<i>III.B.2.3 Survie globale</i>	115

Tables des matières

III.C La Relative Dose Intensité	116
III.C.1 La RDI globale	116
III.C.2 RDI et PFS	116
III.C.3 L'activité AMA et RDI	118
III.D Les toxicités du RFC	119
III.D.1 Toxicités hématologiques	119
<i>III.D.1.1 Anémie et thrombopénie</i>	<i>119</i>
<i>III.D.1.2 Neutropénies</i>	<i>120</i>
III.D.2 Toxicités infectieuses	121
III.D.3 Autres toxicités	121
III.D.4 Les causes d'arrêts	122
III.E Évaluation de la qualité de vie	123
<u>IV. Discussion</u>	<u>124</u>
IV.A RFC	124
IV.A.1 Population	124
IV.A.2 RFC : chimiothérapie orale ou par voie intra-veineuse ?	124
IV.A.3 RFC : survie globale et survie sans progression	125
IV.A.4 RFC : la RDI	125
<i>IV.A.4.1 RDI</i>	<i>125</i>
<i>IV.A.4.2 Facteurs de risque de diminution de la RDI</i>	<i>126</i>
IV.B Neutropénies fébriles et impact du G-CFS	126
IV. C AMA	127
IV.C.1 AMA et efficacité du traitement	127
IV.C.2 AMA et prise orale des médicaments	127
IV.C.3 AMA et suivi téléphonique	128
IV.C.4 AMA et ré-hospitalisation	129
IV.C.5 AMA et médico-économie	130
IV.C.6 AMA et perçu des patients et des prescripteurs	131
<u>V.PERSPECTIVES</u>	<u>132</u>
V.A AMA : centre national ou régional ?	132
V.B AMA : quel objectif ?	133
V.C AMA : exportée vers d'autres pathologies ?	134
V.D AMA : nouvelles molécules	135
V.E AMA et après-cancer	136

Abréviations

AG : Agranulocytose auto-immune	MDS : Syndrome Myélodysplasique
AHAI : Anémie hémolytique auto-immune	MRD : Maladie résiduelle
AMA : Assistance Médicale Ambulatoire	NF : Neutropénie Fébrile
β2m : Béta-2-microglobuline	NLC : Nurse Like cells
BCR : Récepteur à l'antigène des cellules B	PFS : Survie Sans Progression
CHG : Centre Hospitalier Général	PPS : Programme Personnalisé de Soins
CHU : Centre Hospitalier Universitaire	PRCA : Érythroblastopénie pure
CIRS : Cumulative Illness Rating Scale	PTI : Thrombocytopénie immunitaire
CMF : Cytométrie en flux	OMS : Organisation Mondiale de la Santé
Del : Délétion	OR : Hasard Ratio = Odds Ratio
DI : Dose Intensité	OS : Survie Globale
ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status	RB : Rituximab et Bendamustine
IC : Intervalle de Confiance	RC : Rémission Complète
Ig : Immunoglobulines	RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
IWCLL : International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia	RDI : Relative Dose Intensité
F : Fludarabine	RC : Rémission Complète
FC : Fludarabine et Cyclophosphamide	RCI : Rémission Complète intermédiaire
IV : Voie Intraveineuse	RP : Rémission Partielle
HAS : Haute autorité de Santé	RFC : Rituximab Fludarabine et Cyclophosphamide
LAM : Leucémie Myéloïde Aiguë	RTX : Rituximab
LBDGC : Lymphome B Diffus à Grandes Cellules	SMD : Syndrome Myéloïde Secondaire
LCM : Lymphome du Manteau	SR : Syndrome de Richter
LF : Lymphome Folliculaire	SSE : Statut Socio-Économique
LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique	TDL : Temps de Doublement Lymphocytaire
LZM : Lymphome de la Zone Marginale	TDT : délai de prise en charge entre le diagnostic et le traitement
MBL : lymphocytose B monoclonale	

I. Introduction

FORTIS est une étude prospective randomisée évaluant l'impact d'assistance médicale ambulatoire (AMA) chez des patients âgés traités en première ligne par rituximab fludarabine et cyclophosphamide (RFC) pour une leucémie lymphoïde chronique (LLC).

Pour répondre à nos interrogations (évaluation de la relative dose intensité (RDI) dans le RFC, l'influence d'AMA sur la RDI, l'intérêt d'une stimulation systématique par facteur de croissance), je vais vous présenter une revue de la littérature sur la LLC. Je débiterai par sa physiopathologie et ciblerai les facteurs pronostiques (cliniques, biologiques et moléculaires) de la LLC. Je développerai les critères diagnostiques et les classifications cliniques et cytogénétiques de la LLC. J'insisterai sur le traitement par RFC avec ses tenants et aboutissants, en particulier chez les personnes âgées.

Une deuxième partie annoncera le rôle de la RDI dans la LLC et les hémopathies lymphoïdes de haut risques et ciblera les facteurs de risques impliquant une diminution de la RDI.

Une troisième partie développera le parcours de soins du patient du diagnostic à l'après-cancer. J'introduirai le concept de « nurse navigator » pour terminer sur la prise en charge AMA.

I.A La Leucémie Lymphoïde Chronique

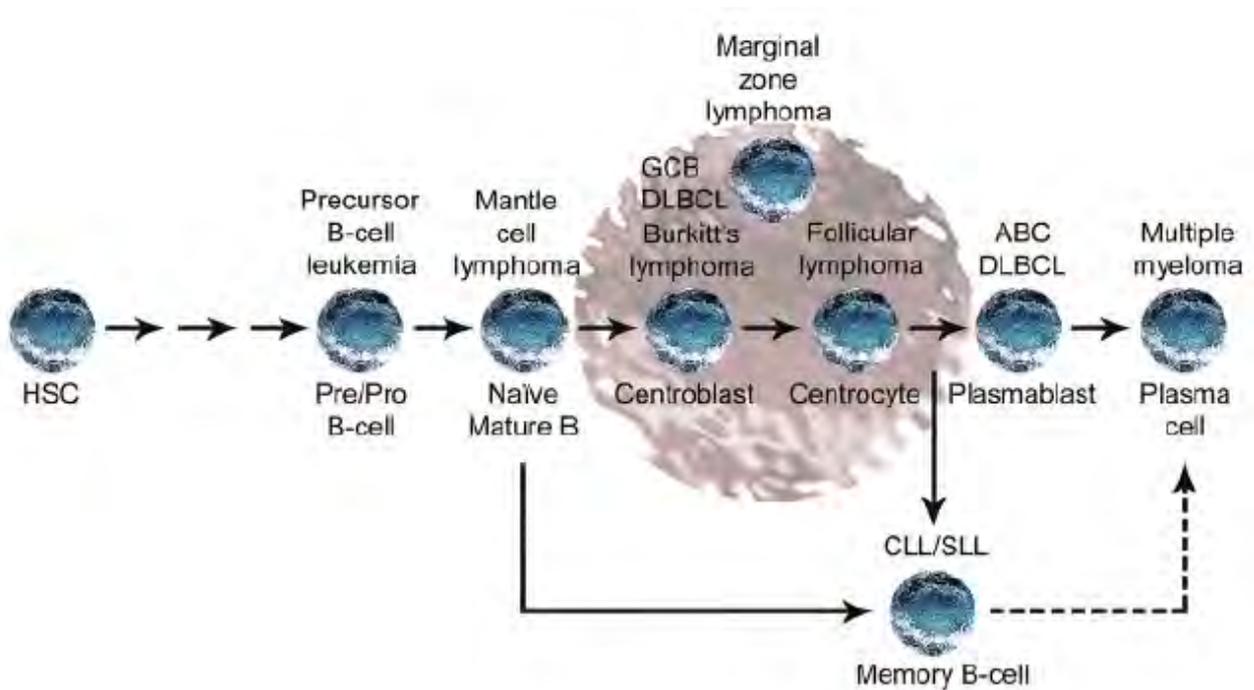
I.A.1 Physiopathologie

La classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), des tumeurs hématopoïétiques et des tissus lymphoïdes comprend 80 sous-types de cancers lymphoïdes, dont la LLC, tous définis par leur morphologie, l'immunophénotypage, et d'un profil transcriptionnel propre à un stade de différenciation lymphoïde.

Dans les hémopathies lymphoïdes chroniques, il n'a pas été caractérisé de population capable d'auto-renouvellement. En effet, dans ces maladies, il n'a pas été mis en évidence de cellules « souches » définies sur ses capacités d'auto-renouvellement et/ou de mitoses asymétriques. Toutefois, il est admis que chaque type d'hémopathie lymphoïde chronique correspond à un stade donné de la différenciation lymphoïde, lequel obéit à des processus : le premier est antigène indépendant réalisé dans la moelle osseuse, le deuxième est antigène dépendant réalisé dans les tissus lymphoïdes secondaires (voir figure 1). Ainsi, chaque LLC correspond à l'expansion clonale de cellules lymphoïdes bloquées à un stade de leur différenciation.

Figure 1 : La cascade d'évolution des cellules progéniteurs hématopoïétiques dans la lymphogénèse

(Weigert O. et al Blood 2012)

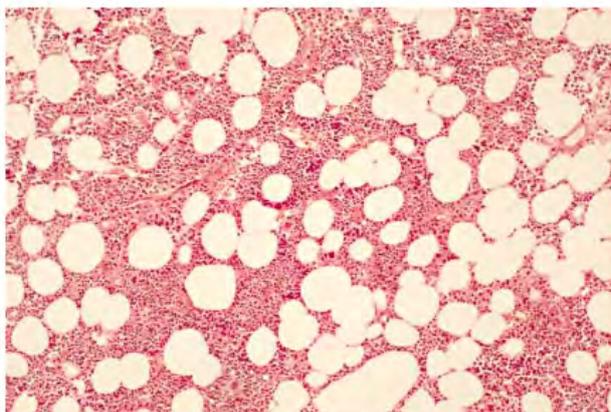


I.A.1.1 Origine cellulaire

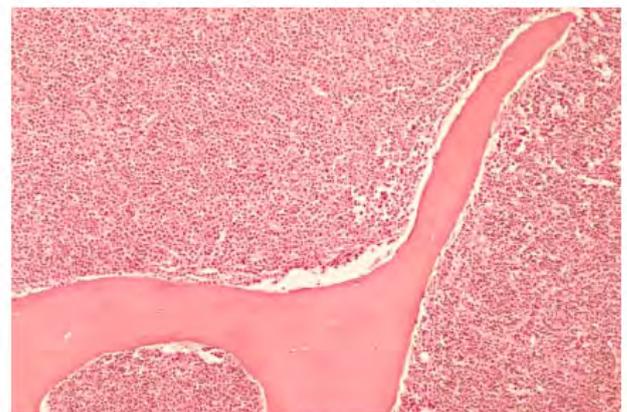
La LLC est caractérisée par une prolifération clonale et une accumulation de lymphocytes B matures dans le sang, la moelle osseuse, et dans les organes lymphoïdes secondaires (les ganglions lymphatiques et la rate) (Rozman C et al. NEJM 1995). L'expansion clonale initie le syndrome tumoral.

Figure 2 : Biopsie ostéo-médullaire de patients atteints de LLC.

Sur la photo A, stade précoce, il existe une infiltration des lymphocytes, épargnant les précurseurs hématopoïétiques et les adipocytes. Sur la photo B, stade précoce tardif, il existe une infiltration massive de la moelle osseuse par les lymphocytes tumoraux.



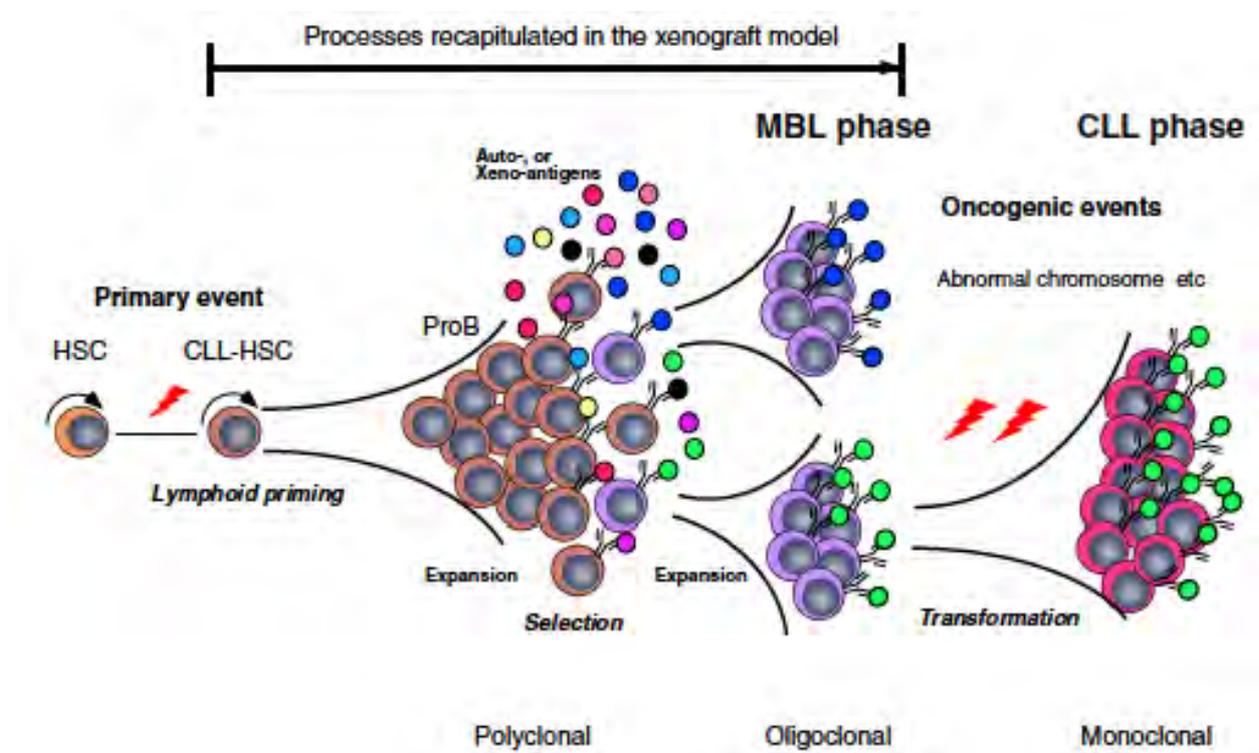
A



B

Pendant longtemps, il a été considéré que le clone de la LLC ne présentait pas de hiérarchie. Des travaux récents viennent de montrer l'existence d'un compartiment dans la moelle osseuse de cellules capables d'auto-renouvellement et de prolifération intense générant un grand nombre de cellules B « polyclonales » avec ultérieurement une sélection clonale responsable de la maladie. Ces « cellules souches hématopoïétiques » n'ont pas les propriétés classiques d'une « cellule souche maladie » mais pourraient être à l'origine d'un état « pré-LLC ». (Luckey, et al *Proc. Natl. Acad. Sci* 2006) (Kikushige Y et al *Cancer Cell* 2011) (figure 3).

Figure 3 : Présentation schématique de l'évolution de la LLC basée sur un modèle de transplantation xénogénique



I.A.1.2 Instabilité génétique

Concept d'évolution clonale : l'évolution clonale est propre à quelques hémopathies (LLC et myélome multiple) peut être secondaire, soit à des anomalies chromosomiques soit des anomalies nucléotidiques.

I.A.1.2.1 Principales anomalies chromosomiques et leurs conséquences fonctionnelles

Des anomalies cytogénétiques récurrentes ont été mises en évidence dans plus de 80 % des cas, et ont largement contribué à une meilleure compréhension de la maladie. Dans une étude portant chez 325 patients atteints en majorité de LLC non traitées, on démontre la présence

des del(13q) ou del(11q) chez 55% et 18% des patients, respectivement; une del(17p) est détectée pour 16% des patients et une trisomie du chromosome 12 du bras long est montrée chez 7% des patients (*Döhner et al. NEJM 2000*) (tableau 1).

Tableau 1 : Principales anomalies chromosomiques : fréquences et conséquences

Anomalies cytogénétiques	Fréquence (%)	Conséquences
Délétion 13q14	51	Perte de miR-15a et de miR-16-1
Délétion 11q22-23	17-19	Perte d'ATM
Trisomie 12	15	non décrit
Délétion 17p13	5-7	Perte de TP53
Délétion 6q21	5-6	-
Translocation (Igh-Bcl2)	4-7	Activation constitutive de Bcl2
Caryotype complexe (plus de 3 anomalies non apparentées)	10	-

- La délétion 13q (del(13q)) n'est pas spécifique de la LLC puisqu'on la retrouve dans d'autres hémopathies lymphoïdes telles que le myélome multiple et les lymphomes (en particulier les lymphome du manteau), et dans certaines néoplasies (cancer de la prostate, tumeurs pituitaires). Une délétion isolée, del(13q14), est généralement caractérisée par une évolution de la maladie de bon pronostic. Les micro-ARN, miR-15a et mir-16-1, ont été récemment identifiés comme étant situés dans la zone critique de la del(13q14) (*Calin GA et al. Proc Natl Acad Sci 2002*). Le rôle physiopathologique de ces micro-ARN a été mis en évidence grâce à des souris transgéniques portant une délétion ciblée du mir-15a / mir16-1. Elle donne lieu à une délétion non codante du gène de l'ARN de la dLEU2. Ces micro-ARN sont dérégulés dans 70 % des cas de LLC en ciblant bcl2. L'expression de la protéine Bcl2 (B cell lymphoma 2) est inversement corrélée à l'expression des miR-15-a et miR-16-1(*Cimmino A et al. Proc Natl Acad Sci USA 2005*) (tableau 1).
- La délétion 11q (del(11q)) est de taille hétérogène, il existe une région minimale délétée, localisée en 11q22, couvrant le locus ATM (ataxie télangiectasie) dont le rôle est fondamental dans la réparation des cassures de la molécule d'ADN en particulier après exposition aux radiations ionisantes (*Zenz et al. Cell Cycle 2008*) (tableau 1).

- La délétion 17p (del(17p)) est, dans la majorité des cas, le résultat d'une anomalie déséquilibrée de type chromosomes dicentriques impliquant le chromosome 17 et un partenaire variable. La présence d'une délétion du bras court du chromosome 7 ou d'une mutation du gène TP53 (Tumor protein 53) conduit à la résistance de la plupart des agents de chimiothérapie utilisés dans le traitement de la LLC car ces traitements utilisent la voie du TP 53 pour l'apoptose cellulaire (Cramer et al. *European Journal of Haematology* 2015) (tableau 1).

De plus, une délétion du bras long du chromosome 6 (del(6q)), des trisomies du bras long du chromosome 3 (trisomie(3q)) et du chromosome 8 (trisomie(8q)) ont été observées chez ces patients.

I.A.1.2.2 Autres anomalies chromosomiques

- Les translocations impliquant le locus IgVH (chaîne lourde des immunoglobulines) sont rares dans la LLC. D'authentiques t(14;18)(q32;q21) avec réarrangements IgVH-Bcl2, dont les points de cassures sont identiques à ceux des lymphomes folliculaires, sont observées occasionnellement.
- La t(14;19)(q32;q13) est une translocation rare mais récurrente dans la LLC, associée à un âge plus jeune et un pronostic défavorable. La translocation superpose Bcl3 en tête à tête avec le promoteur des IgH, il en résulte une augmentation du taux de l'ARNm de Bcl3 (*Martin-Subero et al. Leukemia* 2007).
- Les translocations impliquant c-Myc (t(8;14)(q24;q32), t(2;8)(p11;q24), t(8;22)(q24;q11), or t(8;?)(q24;?)) sont également rares (<1%), elles concernent le plus souvent les chaînes légères et sont associées à une évolution péjorative (*Put N et al. Ann Hematol* 2012).

I.A.1.2.3 Anomalies nucléotidiques

Dans un grand nombre de cas, la del(17p) est associée à une ou plusieurs mutations sur l'autre allèle qui inactivent la protéine p53. Cependant, toutes les mutations n'induisent probablement pas les mêmes conséquences sur la voie p53.

Une dysfonction de p53 peut-être le résultat d'autres mécanismes : environ 80% des patients ont une perte de fonction à cause de mutation au niveau de l'allèle TP53 restant ; des défauts des autres composants de la voie p53 peuvent aussi altérer la fonction (ATM, exposition à des rayonnements ionisants, micro-ARN) (Zent CS et al. *Blood* 2010) et entraîner une résistance aux analogues des purines.

Le séquençage du génome entier a révélé un certain nombre de mutations génétiques somatiques récurrentes qui se produisent en parallèle aux aberrations génomiques connues et fréquentes dans la LLC. Elles comprennent les gènes NOTCH1, MYD88, TP53, ATM,

SF3B1, FBXW7, POT1, CHD2 (Quesada V et al. Nat Genet 2011) (Puente XS et al. Nature 2011).

Les mutations TP53, ATM, POT1 et CHD2 codent pour des protéines impliquées dans la signalisation et la réparation de l'ADN. La signalisation de NOTCH implique FBXW7, NOTCH1, celle de l'inflammation MYD88, DDX3X, MAPK1, et de l'épissage de l'ARN SF3B1, DDX3X.

Cette observation souligne l'importance cruciale de l'axe de signalisation ATM-Chk2-p53 dans la médiation de l'apoptose en réponse aux dommages de l'ADN dans la LLC. En cas de progression de la maladie, la surexpression de l'oncogène c-myc, les délétions du gène Retinoblastome de type 1 (RB1), et des mutations du gène suppresseur de tumeur p53 ont été rapportés (*Hanada M, Blood 1993*) (*Hoffbrand AV et al. Semin Hematol 1993*).

I.A.1.3 Signalisation du récepteur des cellules B

I.A.1.3.1 Structure : oligoclonalité de la chaîne

Le récepteur à l'antigène des cellules B (BCR) est centré sur une immunoglobuline formée d'une partie constante et d'une partie variable. Il existe des réarrangements des gènes des immunoglobulines (Ig) pour créer un BCR fonctionnel. Il s'agit d'Ig monomériques ayant une partie trans-membranaire et une partie intra-cytoplasmique courte. La diversité des Ig est un phénomène innée qui pré-existe à toute stimulation antigénique. Les gènes des Ig sont situés sur des chromosomes différents. En configuration germinale, les gènes des Ig sont dispersés sur leurs chromosomes respectifs.

La diversité du répertoire immunitaire s'explique par une association des chaînes lourdes et chaînes légères des immunoglobulines : au cours de la maturation des lymphocytes B, un réarrangement (recombinaison) somatique aléatoire des gènes des Ig a lieu sous l'action d'une recombinaison.

Par la suite il existe une diversité jonctionnelle par l'association des extrémités des fragments V,D,J. Au total, pour chaque clone de lymphocytes B, il y a formation d'un bloc VJ (chaînes légères) ou VDJ (chaîne lourde), caractéristique du clone, qui code pour les parties variables et hypervariables. Ce réarrangement unique constitue la signature du clone et persiste pendant toute la vie du clone. Ces différentes combinaisons constituent le répertoire qui permet aux cellules B de répondre à un très grand nombre d'antigènes.

Il existerait dans des similarités de séquence du BCR chez 20% des patients, soulève l'hypothèse d'une stimulation antigénique commune lors de la leucémogénèse. L'étude des immunoglobulines centrées sur le BCR a permis de constater que le répertoire est très restreint avec l'utilisation de quelques dizaines de chaînes lourdes, et des régions hypervariables

(CDR3) stéréotypées dans 20 % des LLC. Jusqu'à 1% des BCR analysés sont identiques bien que les possibilités offertes par les mécanismes de diversité se chiffrent en milliards.

I.A.1.3.2 Statut IgVH muté et non muté

Les hyper-mutations somatiques dans les régions variables de la chaîne lourde d'immunoglobuline (gène IgVH) se produisent normalement au niveau du centre germinatif pendant la phase de transition de la cellule naïve à la cellule mémoire. Il est alors proposé deux mécanismes leucémogénèse dans la LLC (*Murray F et al. Blood 2008*) (*Dyer et al. Leukemia 2002*).

- Les cellules à IgVH non mutées, qui expriment le plus souvent un BCR poly-réactif, proviendraient de lymphocytes B normaux soumis à une stimulation antigénique de faible intensité mais constante. Elles répondaient à des antigènes poly-spécifiques non protéiques ou à des auto-antigènes.

- Les cellules à IgVh mutées dériveraient de lymphocytes B normaux soumis à une stimulation antigénique persistante au sein des centres germinatifs. Ces clones deviendraient anergiques suite à une stimulation au long cours.

I.A.1.3.3 Signalisation du BCR

Dans la LLC, la voie de signalisation du BCR est essentielle à la survie, à la prolifération et aux interactions avec le micro-environnement.

Le BCR est activé grâce à la liaison de l'antigène, qui entraîne une phosphorylation de la partie intra cellulaire de l'hétérodimère (CD79a/CD 79b). Il s'en suit un recrutement de la protéine kinase SYK (Spleen Tyrosine Kinase) qui active ensuite une cascade de signalisation impliquant BTK (Bruton Tyrosine Kinase) et PI3Kdelta (isoforme delta de la Phosphatidylinositol -3-Kinase).

BTK et Syk, vont phosphoryler PLCy2 (Phospholipase Cy2) qui va à son tour mettre en jeu la voie des protéines kinases C (PKC) et du calcium, aboutissant l'activation de facteurs de transcription nécessaires à la prolifération et la survie comme les MAP-Kinases (Mitogen-Activated Protein Kinase) ou NFAT (Nuclear Factor activated T -cells) (*Hendriks et al. Nature 2014*) (figure 4).

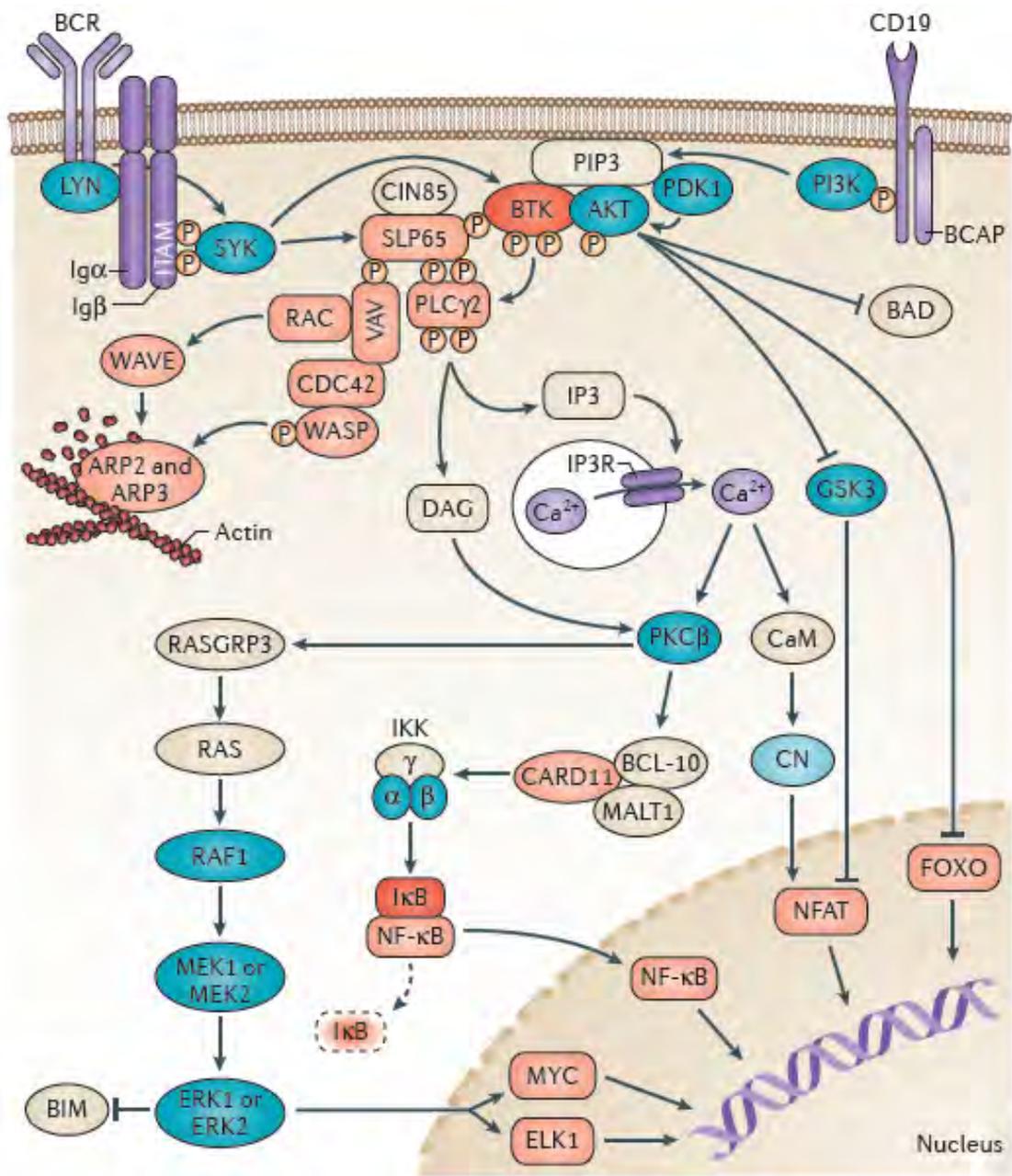
La voie PI3kinase va également être mise en jeu en parallèle et permettre le maintien de l'activation du BCR. Ces kinases activeront différentes protéines des voies de prolifération. De nouvelles thérapies ciblées se penchent sur cette voie de signalisation du BCR dans le but d'inhiber ces protéines de signalisation (l'Ibrutinib et l'Idélalisib).

L'analyse transcriptomale a aussi révélé la surexpression de plusieurs protéines tyrosines-kinases essentielles à la signalisation du BCR dont la kinase Zap-70. Cette dernière est le

second membre de la famille des tyrosines kinases Syk, dont l'expression est préférentiellement retrouvée dans les cellules T et les Natural Killer (NK) ; elle ne semble pas être détectée dans les cellules B matures.

Il ressort de ces constatations précédentes, que les cellules de la LLC ont classiquement des anomalies structurales ou fonctionnelles conduisant au blocage de l'apoptose. Et ce phénomène peut-être amplifié par des anomalies de la réparation génique (*Hendriks et al. Nature 2014*).

Figure 4 : Implication de la tyrosine kinase de Burton dans la signalisation du BCR



I.A.1.4 Inhibition de l'apoptose

Ainsi, le gène Bcl2 anti-apoptotique est constamment sur-exprimé et conduit à la survie prolongée des cellules. L'hypothèse requise est que des micro-ARN, miR-15a et miR-16-1, sont sous exprimés dans la LLC et conduisent à la sur-expression de Bcl-2 (*Cimmino A et al. Proc Natl Acad Sci USA 2005*).

D'autres protéines anti-apoptotiques sont impliquées : Bcl-x1 (B cell lymphome extra large) et Mcl-1 (Myéloid cell leukemia 1) sont sur exprimées et Bax (B cell lymphoma 2-associated-x-protein) et Bcl-xs (B cell lymphoma small large) est sous exprimée.

I.A.1.5 Cytokines autocrines

De plus, il existe des cytokines impliquées dans la régulation de la croissance et de la différenciation de ces cellules. Le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF a) et l'interleukine-10 (Il-10), par exemple, agissent en tant que facteurs de croissance.

Le récepteur de chimiokines CXCR4 (ou le CD 184) a été parmi le premier récepteur de chimiokines, mis en évidence dans la LLC. L'expression de CXCR4 est abaissée par son ligand CXCL12 (anciennement appelé stroma factor-1 / SDF-1) par l'endocytose du récepteur et induit un effet anti-apoptotique en impliquant le BCR. Il est aussi impliqué dans la migration cellulaire des cellules de la LLC donc à l'origine des niches de tissus lymphoïdes et favorise l'angiogénèse.

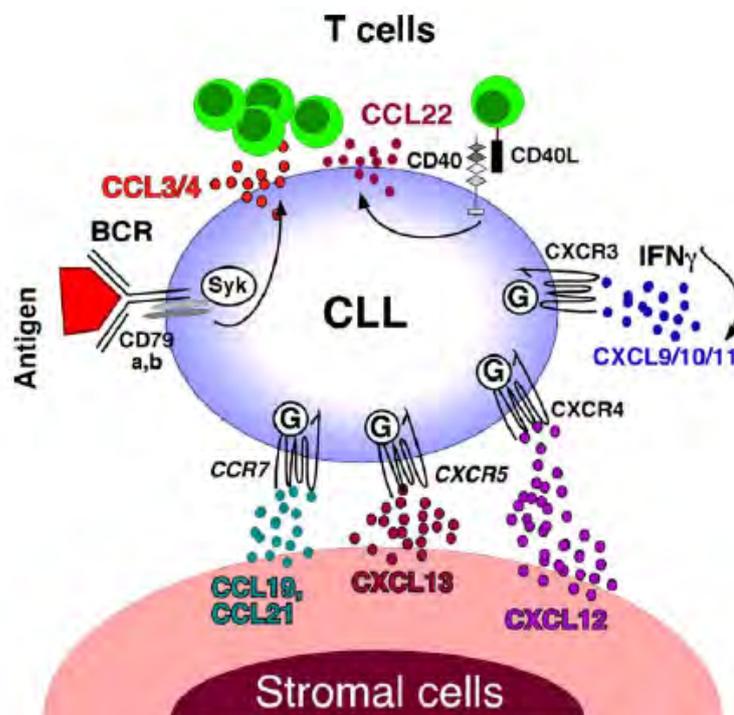
Le CXCL13 se fixe au récepteur CD 185 ou CXCR5, qui est fortement exprimé sur les cellules de la LLC. Il induit la migration des cellules B, une réponse médiée par les lymphocytes TH2.

En réponse à la stimulation BCR, les cellules de la LLC libèrent des chimiokines CCL3 et CCL4 qui, à leur tour, peuvent attirer les cellules T et d'autres cellules immunitaires.

La sécrétion de CCL3 et CCL4 par les cellules de la LLC, peut être bloquée par l'inhibition de la tyrosine kinase, Syk, de la rate. Elles produisent des cytokines et ont un effet autocrine. Le CCL3 se fixe sur les récepteurs CCR1 et CCR5, induit une réponse Syk-dépendante, provoque une inflammation, un recrutement de lymphocytes T qui interagissent avec les cellules B et activent les lymphocytes B. Le CCL4 se fixe sur le récepteur CCR5.

Enfin le CCL22 se lie au récepteur CCR4 et permet le recrutement des cellules T régulatrices après la liaison du BCR avec le CD-40 ligand (*Burger et al Seminars in Cancer Biology 2010*) (*Hacken et al. bioch biophys acta 2016*) (figure 5).

Figure 5 : L'expression des récepteurs de chimiokines CLL, des chimiokines et leurs ligands respectifs



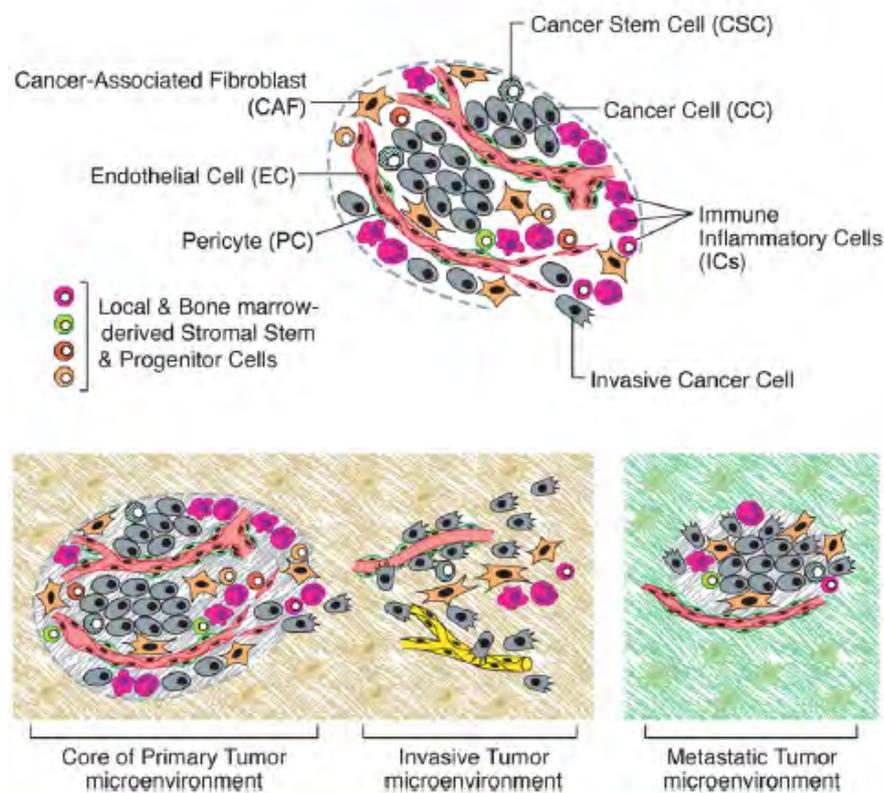
I.A.1.6 Le micro-environnement

Depuis les années 2000, le cancer est défini par un système complexe favorisant le développement tumoral : l'évasion à l'apoptose, un potentiel de réplication illimité, une auto-suffisance vis à vis des facteurs de croissance, une résistance aux signaux inhibiteurs de croissance, une promotion à l'angiogénèse, des capacités d'invasion et de métastases. Longtemps négligé dans la LLC, ce sujet est maintenant mis en avant.

Ce cadre est composé de cellules immunitaires, de fibroblastes, entourant la cellule au niveau de la matrice extra-cellulaire et d'un réseau capillaire apportant de l'oxygène et des nutriments (figure 6).

La survie des cellules de la LLC dépend d'un micro-environnement permissif constitué de composants cellulaires comme les macrophages, les lymphocytes T et les cellules dendritiques folliculaires stromales, qui envoient des stimuli, pour l'activation des voies de signalisation pro-prolifératives et de la survie des cellules transformées.

Figure 6 : Composants du micro-environnement



Ces cellules fournissent à la fois les contacts intercellulaires ainsi que les facteurs de croissance et cytokines nécessaires au développement cellulaire. Ces interactions aboutissent à une expression régulée de facteurs de transcription, qui permettent l'expression des produits des gènes d'immunoglobuline et des molécules de surface. Ce micro-environnement produit diverses protéines essentielles (chimiokines, des cytokines et des facteurs angiogéniques) qui interagissent avec les cellules leucémiques par l'intermédiaire de récepteurs de surface appropriés ou grâce à des molécules d'adhésion pour favoriser la survie des cellules (Chiorazzi N et al. *NEJM* 2005) (Tsukada N et al. *Blood* 2002) (Pedersen IM et al. *Blood* 2002) (Burger JA et al. *Blood* 2009) (Reinart N et al. *Blood* 2013).

Par exemple, le CD 38 est une glycoprotéine membranaire de type II qui a une fonction de récepteur. Il agit au niveau du métabolisme de l'ADP. Il est présent sur les lymphocytes B, T, les cellules NK, et les monocytes au stade physiologique. Son rôle dans le micro-environnement tumoral est dû à une liaison avec son ligand le CD31, aussi nommé PECAM1 (Platelet/Endothelial Cell Adhesion Molecule 1). Le CD31 est exprimé par les cellules stromales et les «Nurse Like cells» (NLC). La liaison du CD 38 avec le CD 31 provoque une cascade de signalisation dans la cellule leucémique et favorise ainsi sa survie.

Au sein du micro-environnement, une catégorie de cellules semble jouer un rôle productif : les NLC. Il s'agit de cellules présentes dans le sang et surtout dans le tissu ganglionnaire des LLC. Elles expriment des marqueurs macrophagiques dont CD68 et CD163, lesquels impliquent une fonction de type TAM2 pro-tumoral. De fait, fonctionnellement, in vitro, les NLC permettent la survie des cellules de la LLC en favorisant le contact cellule contre cellule et en stimulant le réseau cytokinique paracrine. Les NLC pourraient, elles aussi, inspirer de nouvelles cibles thérapeutiques. (*Filip AA. Blood cells mol dis 2013*) (*Boissard. Leukemia&lymphoma. 2015*) (*Boissard ; Nurse-like Blood Cancer J. 2016*).

I.A.2 Epidémiologie de la LLC et des cancers associés

I.A.2.1 Epidémiologie de la LLC

La LLC, définie par l'OMS selon la classification WHO 2008, correspond à un taux de lymphocytes supérieur ou égal à 5G/L et une population clonale B CD5+ CD23+.

Cette hémopathie est la leucémie la plus fréquente de l'adulte dans les pays occidentaux et représente 30% de toutes les leucémies. A l'inverse, cette pathologie est rare en Asie, (moins de 5% des leucémies).

En France, l'institut de veille sanitaire estime à 4464 le nombre de nouveaux cas en 2012. La prévalence est masculine soit de 60% contre 40% chez les femmes. L'incidence standardisée sur la population mondiale est de 4,4 pour 100 000 personnes-années chez l'homme et de 2,2 pour 100 000 personnes-années chez la femme, soit un rapport hommes/femmes de 2. Elle augmente avec l'âge, passant chez l'homme de 1,2 pour 100 000 entre 40-44 ans à 52,5 pour 100 000 entre 90-94 ans et chez la femme de 0,5 pour 100 000 à 22,6 pour 100 000.

Cette maladie touche donc les personnes âgées, dont l'âge médian des patients au diagnostic est de 71 ans chez l'homme et de 74 ans chez la femme. Plus de 44 % des cas sont observés chez les plus de 75 ans (40 % chez l'homme, 49 % chez la femme) (*InVS 2012*) (*N. Bossard et al. Eur Journal Cancer 2007*).

L'incidence a peu varié entre 1980 et 2012. Le taux annuel moyen, d'évolution du taux d'incidence, est de 0,9 % chez l'homme et de 1,1 % chez la femme sur l'ensemble de la période avec cependant une tendance à la diminution sur la période 2005- 2012 (taux annuel moyen d'évolution de -1,3 % et -2,4 %, respectivement chez l'homme et la femme). L'augmentation des cas incidents de 130 % entre 1980 et 2012 est équivalente chez l'homme et la femme et s'explique par une augmentation de l'espérance de vie à la naissance (85 ans chez la femme, 78 ans chez l'homme en 2009) et un accès plus facile aux outils nécessaires au diagnostic (cytométrie en flux) (*Sant M et al. Blood 2010*).

Courbe 1: Incidence par âge en 2012 dans la LLC en France

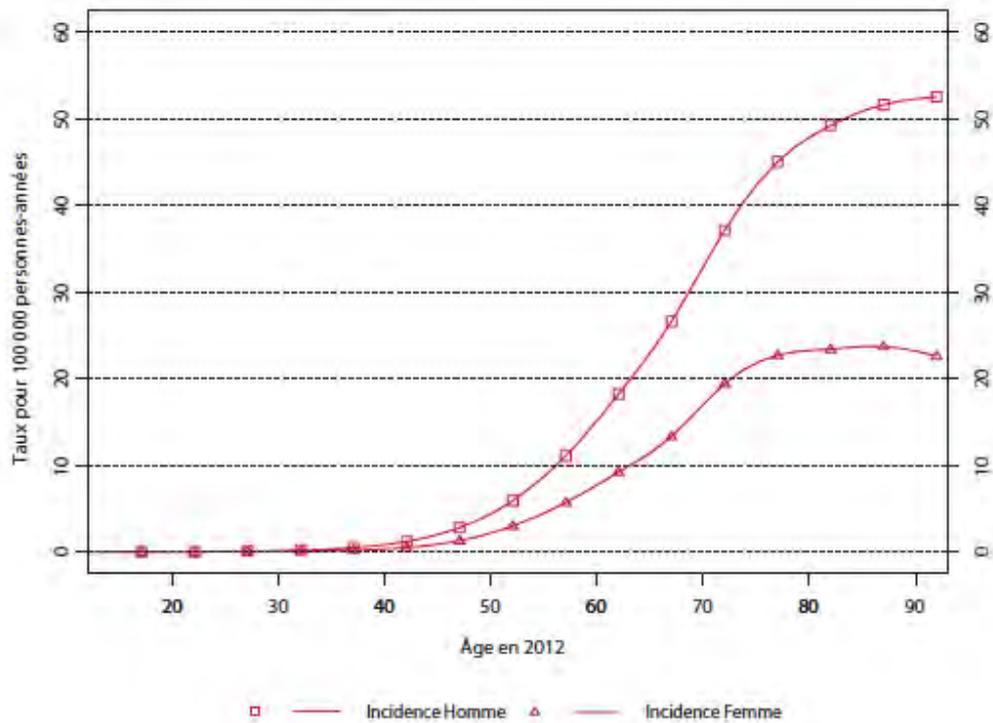


Tableau 2 : Taux d'incidence en France selon l'année
(standardisés monde pour 100 000 personnes-années)

	Sexe	Année					Taux annuel moyen d'évolution (%)		
		1980	1990	2000	2005	2010	2012	De 1980 à 2012	De 2005 à 2012
Incidence	Homme	3,3	4,4	4,9	4,9	4,6	4,4	0,9	-1,3
	Femme	1,6	2,4	2,7	2,6	2,4	2,2	1,1	-2,4

Il existe des facteurs de risque comme l'exposition aux pesticides (l'acide 2,4-dichlorophénoxyacétique ou 2,4-D). Le Benzène n'est pas reconnu comme facteur favorisant la maladie, au contraire des leucémie aiguës. Dans l'étude de Garry Schwartz, ils constatent que la répartition géographique des taux d'incidence de la LLC aux États-Unis, est semblable à la répartition géographique des niveaux de radiation du radon dans les habitations (*Schwartz GG et al. Future Oncol 2016*).

La présence de formes familiales (risque relatif 8,5 fois plus élevé chez les descendants de patients porteurs de cette pathologie) suggère une prédisposition génétique. Il existerait un polymorphisme de 20 gènes différents qui expliquerait 50% du risque de transmission familial (*Speedy HE et al. Nature genetics 2014*).

I.A.2.2 Cancers secondaires

I.A.2.2.1 Études de cohorte

(*Chaabouni H Solid tumors after chronic lymphocytic leukemia patients: Report of six cases and review of the literature. Gulf J Oncolgy. Sept ;1(19):28-32. 2015*)

Dans l'étude de Bernués, chez 106 patients atteints de LLC, près de 8% ont développé un second cancer, dont la plupart étaient des tumeurs épithéliales. Ces patient avaient deux caractéristiques communes, une délétion del(13q14.3) et la présence d'au moins deux altérations génétiques (*Bernues et al. Anticancer Research 2013*).

Tableau 3 : Données cliniques, cytogénétiques et FISH chez 106 patients non traités atteints de LLC

Case no.	Gender/ age (years)	Karyotype	FISH	Second cancer	Follow-up (years)
6	M/70	46,XY[20]	Normal	SCC of the skin	19
70	M/68	47,XY,+12[4]/47, idem, del(13)(q12q14)[5]/46,XY[13]	del(13)(q14.3), trisomy 12	BCC of the nose*, SCC of the skin*	0
73	F/78	47,XX,+12[3]/46,XX,der(12)t(12;12)(q13;q21)[2]/45,X,-X[3]/46,XX[21]	del(13)(q14.3), trisomy 12	Auricular BCC	4
83	F/76	45,X,-X[7]/47,XX,+12[13]/46,XX[19]	Trisomy 12	BCC of the forehead	3
107	M/81	46,XY[20]	del(13)(q14.3)x2	Lung carcinoma, cutaneous T-cell lymphoma	2
111	F/85	46,XX[16]	del(13)(q14.3), del(13)(q14.3)x2, del(17)(p13.1)	BCC of the skin*	0
116	M/59	45,X,-Y[4]/46,XY[40]	del(13)(q14.3)	Carcinoma of the prostate	2
67	M/90	46,XY,del(6)(q21)[6]/46,XY[1]	del(13)(q14.3)	BCC of the cheek	5

*Concomitant with CLL. BCC, Basal cell carcinoma; SCC: squamous cell carcinoma.

Une autre étude a évalué l'impact du tabac dans la LLC dans le développement du cancer du poumon. Le risque relatif ne varie pas selon le sexe, ou le temps de suivi, mais a été plus élevé chez les patients jeunes (SIR (<60 ans) = 2,22 (1,62 à 3,06)) que chez les patients plus âgés (SIR (70-79 ans) = 1,21 (0,88 à 1,68)). Les histologies observées plaident en faveur de l'adénocarcinome et du carcinome spinocellulaire du poumon (*Schöllkopf C et al. Int J Cancer. 2007*)

Dans le domaine des hémopathie, l'étude de Chavez, a inclus 1269 patients atteints de LLC entre 2000 et 2012. 283 (22,3%) ont eu une deuxième tumeur maligne de tout type. 2,4% avaient un syndrome myéloïde secondaire (SMD) dont la majorité était un syndrome

myélodysplasique (MDS) ou une leucémie myéloïde aiguë (LAM) (76,7%). Le temps médian entre le diagnostic de la LLC et le diagnostic est 4,47 ans. Le risque de développer un SMD était environ 5 fois plus élevé pour les patients ayant reçu un traitement de la LLC que ceux qui sont restés non traités (Hasard Ratio (OR) à 4,95; IC à 95%(1,71 à 14,38) ; p = 0,001). La survie globale des patients atteints de LLC sans second cancer était significativement plus longue que celles avec un SMD.

L'analyse par type de chimiothérapie a révélé un risque accru de SMD chez les patients ayant reçu une chimiothérapie à base de fludarabine (OR à 2,79; IC à 95%(1,31 à 5,98) p=0,0008) ou une traitement à base d'alkéran (OR à 3,26; IC à 95%(1,51 à 7,05) ; p= 0.003). L'utilisation de la bendamustine dans cette cohorte ne semble pas être associée à un risque accru de SMD (p= 1,0) (Chavez JC et al. *Myeloma&Leukemia*, 2015).

Enfin selon l'HAS (Haute Autorité de Santé), en 2010, le pronostic est hétérogène : la plupart des malade ont un pronostic vital peu modifié par la maladie. La survie relative à 5 ans, tous stades confondus, est supérieure à 80 % et un peu plus de 1 000 décès annuels sont imputables à la LLC.

Tableau 4 : Association des traitements avec le développement d'un syndrome myéloïde secondaire

Classe thérapeutique	Pas de SMD (%)	SMD (%)	Odds-Ratio (IC 95%)	pvalue
Toute classe confondue				
Non	445 (45,2)	4 (14,3)	4,95 (1,71-14,38)	0,001
Oui	539 (54,8)	24 (85,7)		
Alkéran				
Non	667 (67,9)	17 (60,7)	3,62 (1,51-7,05)	0,003
Oui	316 (32,1)	11 (39,3)		
Fludarabine				
Non	662 (67,7)	12 (42,9)	2,79 (1,31-5,98)	0,008
Oui	316 (32,3)	16 (57,1)		
Bendamustine				
Non	902 (91,7)	26 (92,9)	0,85 (0,20-3,63)	1,00
Oui	82 (8,3)	2 (7,1)		

I.A.2.2.2 Études de registre

Dans l'étude de Fischer, évaluant les patients traités par Rituximab Fludarabine et Cyclophosphamide (RFC) versus Fludarabine et Cyclophosphamide (FC), à plus de 18 mois de traitement, on note que 7% des patients développant un cancer solide, 5% un syndrome de Richter sans différence entre les deux bras de traitements (3% pour le bras RFC versus 6% pour le bras FC).

Parmi les cancers secondaires, le cancer du poumon est le plus fréquent. Concernant le risque de néoplasies hématologiques secondaires, l'incidence est de 3% dont 2% sont des syndromes myélodysplasiques ou leucémie aiguë myéloïde. Il n'existe pas de différence significative entre les deux bras de traitements. Enfin, le nombre cancer baso-cellulaire est aussi élevé de l'ordre de 2%. (*Fisher et al. Blood 2016*).

Tableau 5 : Survie à long terme incluant la neutropénie et les cancers secondaires

Long-term safety	Total		FC		FCR	
	Cases N (%)	Patients N (%)	Cases N (%)	Patients N (%)	Cases N (%)	Patients N (%)
Total patients (safety population), N		800		396		404
Total cases [N (%)] and patients [N (%)] with ≥ 1 SPM	136 (100)	122 (15)	77 (57)	69 (17)	59 (43)	53 (13)
Secondary malignancies						
Richter's transformation	38 (28)	38 (5)	25 (33)	25 (6)	13 (22)	13 (3)
Solid tumors	55 (40)	52 (7)	29 (38)	28 (7)	26 (44)	24 (6)
Lung	18/55 (33)	18 (2)	13/29 (45)	13 (3)	5/26 (20)	5 (1)
Prostate	8/55 (15)	8 (1)	2/29 (7)	2 (1)	6/26 (23)	6 (2)
Renal/bladder	7/55 (13)	6 (1)	3/29 (10)	3 (1)	4/26 (15)	3 (1)
Colorectal	2/55 (4)	2 (<1)	0/29 (0)	0 (0)	2/26 (8)	2 (<1)
Melanoma	8/55 (15)	8 (1)	3/29 (10)	3 (1)	5/26 (20)	5 (1)
Breast	3/55 (6)	3 (<1)	1/29 (3)	1 (<1)	2/26 (8)	2 (<1)
Pancreatic	2/55 (4)	2 (<1)	1/29 (3)	1 (<1)	1/26 (4)	1 (<1)
Ovarian/uterine/cervical	1/55 (2)	1 (<1)	0/29 (0)	0 (0)	1/26 (4)	1 (<1)
Liver/gall bladder	1/55 (2)	1 (<1)	1/29 (3)	1 (<1)	0/26 (0)	0 (0)
Thyroid	2/55 (4)	2 (<1)	2/29 (7)	2 (1)	0/26 (0)	0 (0)
Pharyngeal/laryngeal	1/55 (2)	1 (<1)	1/29 (3)	1 (<1)	0/26 (0)	0 (0)
Other	2/55 (4)	2 (<1)	2/29 (7)	2 (1)	0/26 (0)	0 (0)
Hematologic neoplasia	24 (18)	23 (3)	11 (14)	11 (3)	13 (22)	12 (3)
AML/MDS	14/24 (58)	13 (2)	7/11 (64)	7 (2)	7/13 (54)	6 (2)
Indolent B-non-Hodgkin lymphoma	3/24 (13)	3 (<1)	1/11 (9)	1 (<1)	2/13 (16)	2 (<1)
Aggressive B-non-Hodgkin lymphoma	2/24 (8)	2 (<1)	1/11 (9)	1 (<1)	1/13 (8)	1 (<1)
ALL	1/24 (4)	1 (<1)	0/11 (0)	0 (0)	1/13 (8)	1 (<1)
CML	1/24 (4)	1 (<1)	0/11 (0)	0 (0)	1/13 (8)	1 (<1)
Other	3/24 (13)	3 (<1)	2/11 (18)	2 (<1)	1/13 (8)	1 (<1)
Basalioma, squamous cell	19 (14)	17 (2)	12 (16)	11 (3)	7 (12)	6 (2)
Prolonged neutropenia						
2 months after end of treatment		101 (13)		34 (9)		67 (17)
12 months after end of treatment		30 (4)		14 (4)		16 (4)

Dans une autre étude portant sur 16 367 patients atteints de LLC, du programme SEER entre 1973 et 1996, il existait un risque significatif de second cancer, dont le risque d'apparition est de 1,25, de un jusqu'à 4 ans, de 1,14 entre 5 et 9 ans et 1,16 après 10 ans. Les types de cancer observés sont le sarcome de Kaposi, le mélanome, le cancer du poumon. Les hommes ont eu plus de cancer du cerveau tandis que les femmes celui de l'estomac et de la vessie (*Hisada et al. Blood 2001*).

Dans l'étude de Lindsay, portant sur 43 145 patients atteints de lymphopathie lymphoïde à un an de traitement, il existe un risque augmenté de cancer du poumon par rapport aux lymphome B diffus à grandes cellules et de mélanome notamment lors d'une exposition plus élevée aux rayons ultra-violet (Morton et al. JCO 2010) (Royle et al. British J cancer 2011).

I.A.3 Diagnostic et classifications historiques

Selon l'IWCLL (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia), le diagnostic de la LLC est établi par une numération formule sanguine montrant une lymphocytose avec $\geq 5.000/mm^3$ pendant une durée d'au moins 3 mois (Cramer et al. European Journal of Haematology 2015).

I.A.3.1 Numération formule sanguine

Les cellules leucémiques trouvées dans le frottis de sang sont typiquement des petits lymphocytes matures avec une bordure étroite de cytoplasme et un noyau dense marqué de nucléoles avec une chromatine partiellement agrégée. Les ombres nucléaires Gumprecht, ou débris cellulaires, ont une morphologie caractéristique : des cellules lymphoïdes altérées avec un cytoplasme non intact et une membrane nucléaire rompue Leur formation est liée à une expression diminuée de vimentine, protéine du cytosquelette essentielle pour la rigidité et l'intégrité du lymphocyte. Un pourcentage faible d'ombres de Gumprecht est un facteur de pronostic défavorable.

Ces cellules peuvent se trouver mélangées avec des cellules nommées pro-lymphocytes, qui peuvent s'étalonner jusqu'à 55% des lymphocytes du sang. Elles sont présentes dans les LLC vieilles (Melo JV et al. British J Haematol 1986).

I.A.3.2 Cytométrie en Flux

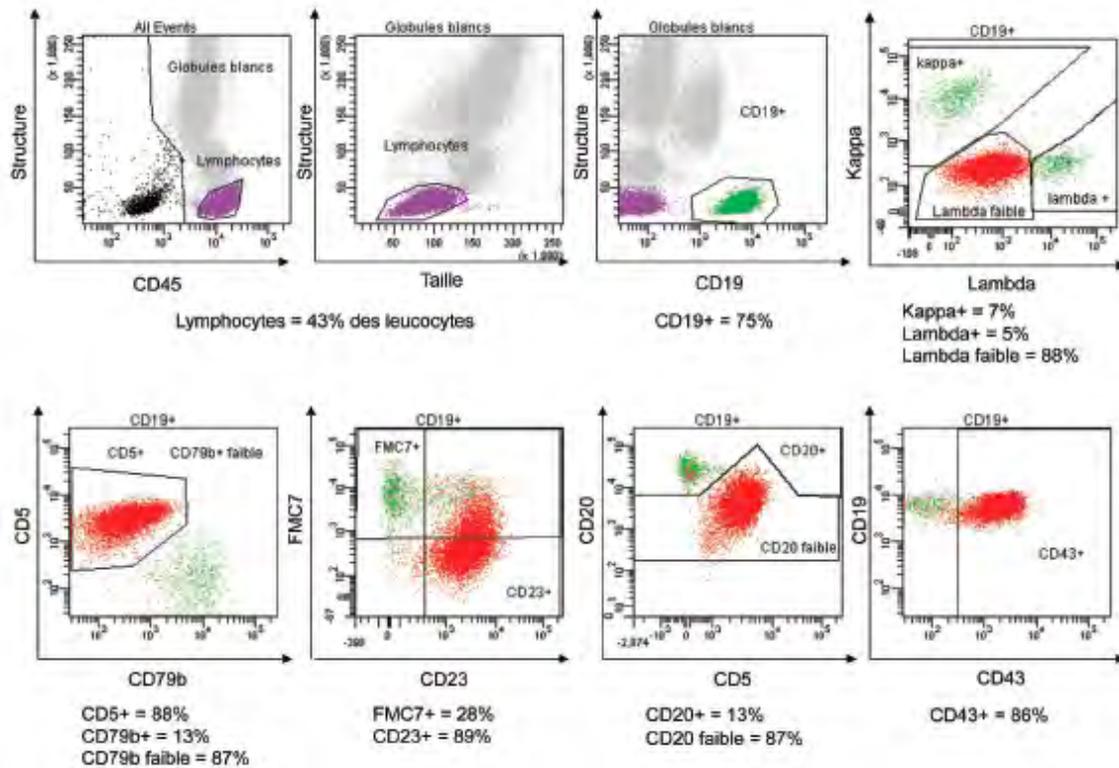
Le principe de la cytométrie en flux (CMF) repose sur la détection et la quantification de l'expression d'antigènes (Ag) à la surface et dans le cytoplasme des cellules hématopoïétiques normales et pathologiques.

L'immunophénotypage de la LLC, sur le sang, se caractérise par la co-expression de l'antigène CD5 des cellules T, des antigènes de surface CD19, CD20, CD23 des lymphocytes B, ainsi que de l'expression de chaînes légères d'immunoglobulines kappa ou lambda (exclusion allélique) démontrant ainsi le caractère clonal de la LLC (Cramer et al. European Journal of Haematology 2015).

La détection d'une chaîne légère kappa ou lambda permet d'affirmer la monotypie. La diminution de son expression reflète la diminution de la densité antigénique du BCR par rapport aux cellules B normales ; c'est une caractéristique de cette maladie.

L'antigène pan-B mature CD20, dont l'expression à la surface des cellules de LLC est plus faible que sur les cellules B normales, apporte un argument complémentaire pour le diagnostic de LLC. Le CD23, marqueur d'activation des lymphocytes B, est toujours présent. Le FMC7 est absent contrairement à la plupart des autres syndromes lymphoprolifératifs.

Figure 7 : Immunophénotypage sanguin



Légende : Les lymphocytes (en violet) représentant 43% des globules blancs, sont repérés par leur forte expression de CD45 et par leur structure « peu complexe ». Les lymphocytes B (en vert) sont isolés des lymphocytes totaux par leur expression du CD19. Les cellules des LLC (en rouge), représentant 88% des lymphocytes B, présentent ici des caractéristiques typiques : monotypie lambda de faible intensité, CD5+, CD23+, CD79b de faible intensité; FMC7- (score de Matutes/Moreau à 5). Elles sont également CD20+ de faible intensité et CD43+. En comparaison, la population B résiduelle normale est visualisée en vert. Ce phénotype permet de porter le diagnostic de LLC.

Le score de Matutes permet de confirmer le diagnostic de LLC si il est supérieur ou égal à 4 selon le phénotype de la cellule (*Matutes E et al Revue Clinic Exp Hematol 2000*). Un score à 3 peut correspondre à une LLC atypique et un score < à 3 doit faire remettre en cause le diagnostic de LLC.

Tableau 6 : Score de Matutes

(*Moreau EJ, Matutes E. Am J Clin Pathol 1997*)

Antigènes ou Immunoglobulines de Surface	Expression typique LLC
CD 5	Positif (>20%)
CD 20	Faible
CD 23	Positif (> 20%)
CD 79b	Faible
CD 81	Faible

D'autres marqueurs sont fréquemment associés tels que le CD43 et le CD200 (*Palumbo GA et al. Leukemia Res 2009*). Récemment, le CD160 est exprimé sur les cellules de LLC, bien que ce résultat soit controversé.

I.A.3.3 Diagnostic différentiel

Une lymphocytose B monoclonale (MBL) isolée peut être retrouvée chez 3 à 12% des individus dans la population générale. Ces cellules ont des caractéristiques proches de la LLC. 1 à 2% des patients avec une MBL évoluent vers la LLC. Le statut IgVH est plus souvent muté comparé aux patient avec une LLC de stade RAI 0.

Le diagnostic différentiel entre la LLC et les autres pathologies lymphoprolifératives est primordial. Il se fait grâce à la clinique, l'immunophénotypage et le score de Matutes. On distingue ainsi le lymphome du manteau, le lymphome prolymphocytaire, les lymphomes de la zone marginale et la leucémie à tricholeucocytes.

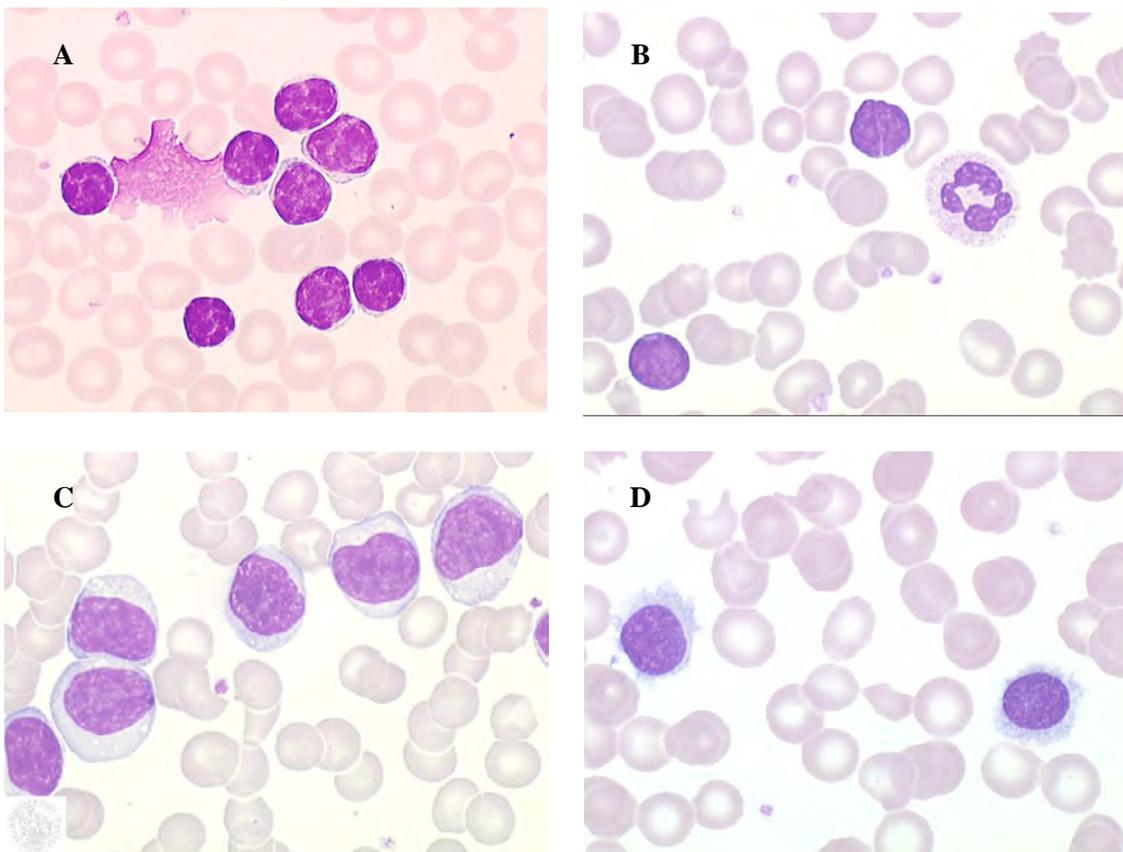
Les cellules du lymphome du manteau (LCM) , dont l'aspect cytologique est hétérogène et parfois difficile à distinguer des autres syndromes lymphoprolifératifs, expriment les marqueurs pan-B, CD19 et CD20, une Ig de surface de type IgM souvent associée à une IgD. Le LCM est caractérisé, comme la LLC, par l'expression quasi constante du CD5 mais s'en différencie par la négativité du CD23 et un score de Matutes inférieur à 3 avec une expression forte du CD20 et du CD79b. Le LCM est fréquemment associé à la translocation t(11 ;14)

impliquant les gènes de la cycline D1 (Bcl-1) et des IgH. Le CD200 prend une place de plus en plus prépondérante dans le diagnostic différentiel entre le LCM (CD200-) et la LLC de phénotype atypique (CD200+, score de Matutes à 3).

Le lymphome folliculaire (LF), dont le diagnostic est anatomopathologique, se présente souvent d'emblée sous forme disséminée. L'infiltration médullaire est fréquente mais l'envahissement sanguin ne dépasse pas 10 % des cas. L'immunophénotypage se caractérise par la présence du CD10, physiologiquement exprimé sur les cellules du centre germinatif et dans la majorité des cas par l'absence de CD5 et de CD23, qui permet le diagnostic différentiel avec la LLC.

Le terme de lymphome de la zone marginale (LZM) regroupe 3 catégories : le lymphome du MALT (mucosae associated lymphoid tissue) le plus souvent de localisation digestive, le LZM splénique caractérisé par la présence de lymphocytes villos circulants (splenic lymphoma with villous lymphocytes ou SLVL) et le LZM ganglionnaire.

Figure 8 : Frottis cellulaires

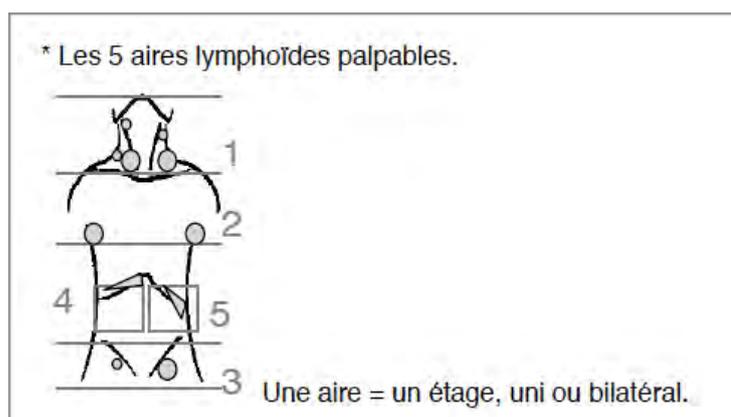


Légende : A : LLC - B : LF - C : LZM - D : Leucémie à tricholeucocytes

I.A.3.4 Examen clinique et biologique

Selon la classification de l'OMS, les manifestations cliniques et biologiques permettent de différencier la LLC du lymphome lymphocytaire : on découvre la présence d'adénopathies et/ou d'une splénomégalie résultant de l'infiltration de cellules B identique de la LLC mais avec une lymphocytose inférieure à 5G/L (*Ghia et al. Reviews in Oncology/Hematology 2007*).

Figure 9 : Les aires ganglionnaires



Sur le plan clinique, l'examen met en évidence des adénopathies superficielles bilatérales et symétriques, indolores et mobiles. La mesure de la flèche hépatique et splénique est appréciée.

Sur le plan biologique, une numération formule sanguine, un frottis sanguin et l'immunophénotypage sont des examens classiques au diagnostic.

Un bilan complémentaire avec un test de Coombs, une électrophorèse des protéines sériques est nécessaire.

I.A.3.5 Les classifications Rai et Binet

La LLC est actuellement classée selon des groupes pronostiques, basés sur des systèmes de classifications cliniques, développés par Rai et Binet. La classification Rai est utilisée aux États-Unis depuis 1975, celle de Jacques-Louis Binet en Europe depuis 1981 (tableaux 7 et 8). Ces deux systèmes définissent le stade clinique de la LLC par la présence d'une anémie et/ou d'une thrombopénie ainsi que le nombre de régions avec une hypertrophie des ganglions lymphatiques, et/ou une hépatomégalie palpable et/ou splénomégalie.

Pour Binet (*Binet JL et al. Cancer 1981*) (tableau 7):

- Le stade A est caractérisé par l'absence d'adénopathie ou la présence de petites adénopathies dans moins de trois aires ganglionnaires et l'absence de cytopénie.

- Le stade B est défini par l'atteinte d'au moins trois aires ganglionnaires, sans anémie ni thrombopénie.
- Le stade C se définit par la présence d'une anémie (hémoglobine < 10 g/dl) et/ou d'une thrombopénie (plaquettes < 100 G/l), quel que soit le nombre d'aires lymphoïdes atteintes.

Le seuil de la numération plaquettaire utilisé pour définir un stade C Binet ou Rai stade IV est identique : 100.000 plaquettes / mm³ (*Cramer et al. Nat Rev Clin Oncol. 2011*). Cependant, le taux d'hémoglobine définissant l'anémie est différent entre les deux systèmes : une limite estimée à 10 g/dl pour un stade C de Binet et à 11g/dl pour le groupe Rai III. Comme ces deux systèmes de classification sont basés sur l'examen physique et numération sanguine, ils sont simples et peu coûteux (*Cramer et al. Nat Rev Clin Oncol. 2011*).

Au moment du diagnostic, 75% des patients sont au stade A, 18% au stade B et 7% au stade C. Au cours de l'évolution, environ la moitié des stades A vont évoluer vers un stade B ou C.

Ils fournissent aussi une bonne estimation du pronostic du patient : la médiane de survie pour les patients au stade Binet A ou Rai stade 0 (faible risque) est de plus de 10 ans en comparaison au stade Binet B ou le stade Rai I-II (risque intermédiaire) qui est de 5-7 ans et de 2-3 ; elle de 5 ans pour ceux qui sont classés en stade Binet C ou Rai stade III-IV (risque élevé) (*Cramer et al. Nat Rev Clin Oncol. 2011*) (*Lee et al. Blood 1987*) (figure 11).

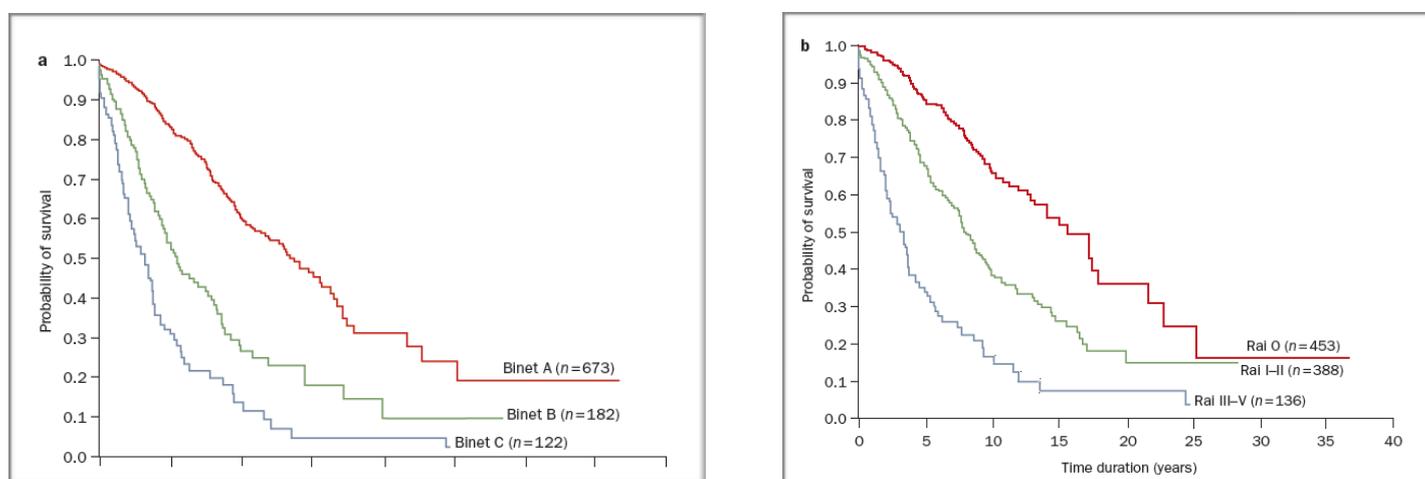
Tableau 7 : La classification de Binet
(*Binet JL et al. Cancer 1981*)

Stade	Aires lymphoïdes palpables	Hémoglobine < 10g/dl ou Plaquettes < 100G/L
A	< 3	NON
B	>= 3	NON
C	quelque soit le nombre d'aire palpable	OUI

Tableau 8 : Stades de la Classification Rai
(adaptée des guidelines NCL 2008)

STADE	Description	Médiane de Survie (mois)	Pronostic
0	Lymphocytose > 5 G/L ou 40% de lymphocytes dans le myélogramme	140	Faible
I	Stade 0 avec adénopathies	100	Intemédiaire
II	Stade 0-I avec une splénomégalie, et/ou une hépatomégalie	70	Intemédiaire
III	Stade 0-II avec une hémoglobine <11g/dl ou une hématocrite < 33%	20	Défavorable
IV	Stade 0-III avec des plaquettes < 100 G/L	20	Défavorable

Figures 10 : Survie globale des patients avec une LLC selon les stades de Binet (a) et Rai (b)



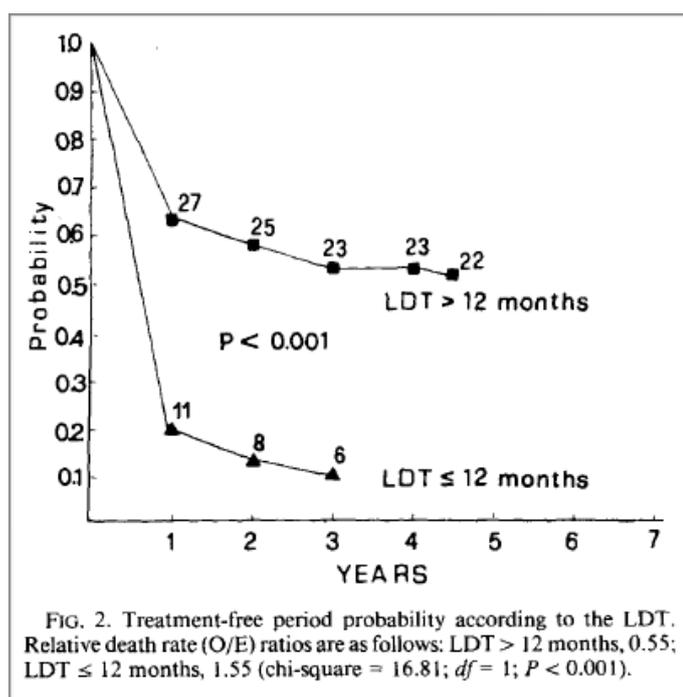
Légende : La survie globale est moins bonne avec un stade Binet C ou Rai III-IV qu'un stade de Binet A ou Rai 0.

Cependant, L'évolution clinique de patients atteints de LLC est très variable, et les deux systèmes manquent de précision pour prédire les résultats sur une base individuelle (Cramer et al. Haematologica 2015). Comme toutes les hémopathies malignes, l'âge avancé, l'état général altéré, avec des signes généraux (sueurs nocturnes, perte de poids de plus de 10%, etc)

et les comorbidités associées, ont un impact négatif sur la survie des patients (*Bossard Net al. European Journal of Cancer 2007*) (*Lee et al. Blood 1987*).

Le temps de doublement lymphocytaire (TDL) défini par, la durée durant laquelle le nombre absolu de lymphocytes est multiplié par deux, est un marqueur du défaut d'apoptose et de prolifération cellulaire. Un TDL inférieur à 6 mois est le reflet d'une maladie active et un critère de traitement. Un TDL inférieur à 12 mois est associée à une diminution de la survie globale (OS) (*Molica et al. Cancer 1987*).

Figure 11 : Durée sans traitement selon le Temps de doublement lymphocytaire



I.A.3.6 Autres marqueurs pronostiques

- La Béta-2-microglobuline ($\beta 2m$)

$\beta 2m$ est une protéine extracellulaire qui est non liée de manière covalente à la chaîne α du Complexe Majeur d'Histocompatibilité de classe I. Dans la LLC, les niveaux de $\beta 2m$ sont augmentés en corrélation avec les caractéristiques pronostiques défavorables, comme un stade avancé de la maladie, une charge tumorale élevée, l'infiltration de la moelle osseuse. La survie sans progression (PFS) est finalement plus courte comme la survie globale (*Gentile et al. Haematologica 2009*).

Dans une analyse rétrospective récente de 595 patients non préalablement traités atteints de LLC, des niveaux bas de $\beta 2m$ étaient indépendamment associés à un taux plus élevé de rémission complète après un traitement ou chimio-immunothérapie avec RFC contre un

traitement à base de fludarabine seul. Ils étaient corrélés aussi à un temps plus long d'échec au traitement et une meilleure OS (*Wierda et al. JCO 2009*).

Dans un autre essai prospectif, chez les patients traités avec RFC, la $\beta 2m$ était l'un des facteurs pronostiques les plus puissants pour prédire la PFS et l'OS (*Hallek et al. Blood 2008*).

- Le sérum thymidine kinase (STK)

Le STK est un marqueur utile de l'activité proliférative et est associé à une progression rapide de la maladie et à un stade avancé de la maladie. C'est un marqueur pronostic indépendant qui pourrait faire la distinction entre les patients atteints de formes latentes ou patentes de LLC. En effet, une valeur de seuil de $STK > 7,0 \text{ U / l}$ permet de séparer patients avec un stade A de Binet en deux groupes avec une médiane de PFS soit 9 mois ou 49 mois (*Hallek et al. Blood 1999*).

Dans un autre essai, un niveau STK de $> 15,0 \text{ U / l}$ est un facteur pronostic défavorable de forte puissance pour prédire un statut IgVH de statut muté (*Magnac et al. Leukemia 2003*).

En pratique clinique, ce dosage n'est pas réalisé car de nouveaux marqueurs pronostiques moléculaires ont émergé et permettent de prédire un profil pronostic du patient de meilleure précision (cf marqueurs moléculaires).

- Le CD 123 soluble

C'est un récepteur de faible affinité des Ig de type E, qui est exprimé sur les cellules B matures. Le CD 123 est corrélé à une infiltration médullaire, une forte masse tumorale et un TDL bas (*Hallek et al. Blood 1999*).

Ces dosages de marqueurs pronostiques sanguins ne sont pas standardisés et peuvent différer entre deux laboratoires. Il sont aussi dépendants d'autres facteurs tels que les infections ou les déficits en vitamine B12.

I.A.4 Formes moléculaires

I.A.4.1 L'apport de la cytogénétique

Environ 80% des patients atteints de LLC, ont au moins une anomalie cytogénétique (technique d'hybridation in situ (FISH) ou CGH array). La majorité de ces anomalies apparaît au décours de l'évolution et semble survenir plus fréquemment chez les patients avec un statut IgVH non muté.

Il existe cinq catégories pronostiques notamment définies par Döhner et al. Le pronostic défavorable, par ordre décroissant, est marqué par la délétion del(17p), puis par la délétion del(11q), la trisomie 12q et un caryotype diploïde normal. En comparaison, les patients avec une délétion type del(13q) ont un meilleur pronostic (*Döhner et al. NEJM 2000*).

La médiane de survie globale pour les cinq groupes était de 32, 79, 114, 111 et 133 mois et la médiane de survie sans traitement était de 9, 13, 33, 49 et 92 mois, respectivement.

Tableau 9 : Pronostic et anomalies cytogénétiques

Anomalies cytogénétiques	Pronostic	Médiane de survie (mois)
Délétion 13q14	Favorable	133
Délétion 11q22-23	Défavorable	79
Trisomie 12	Intermédiaire	114
Délétion 17p13	Défavorable	32
Délétion 6q21	Intermédiaire	105
Translocation (Igh-Bcl2)	Défavorable	-
Caryotype complexe (plus de 3 anomalies non apparentées)	Défavorable	18-3

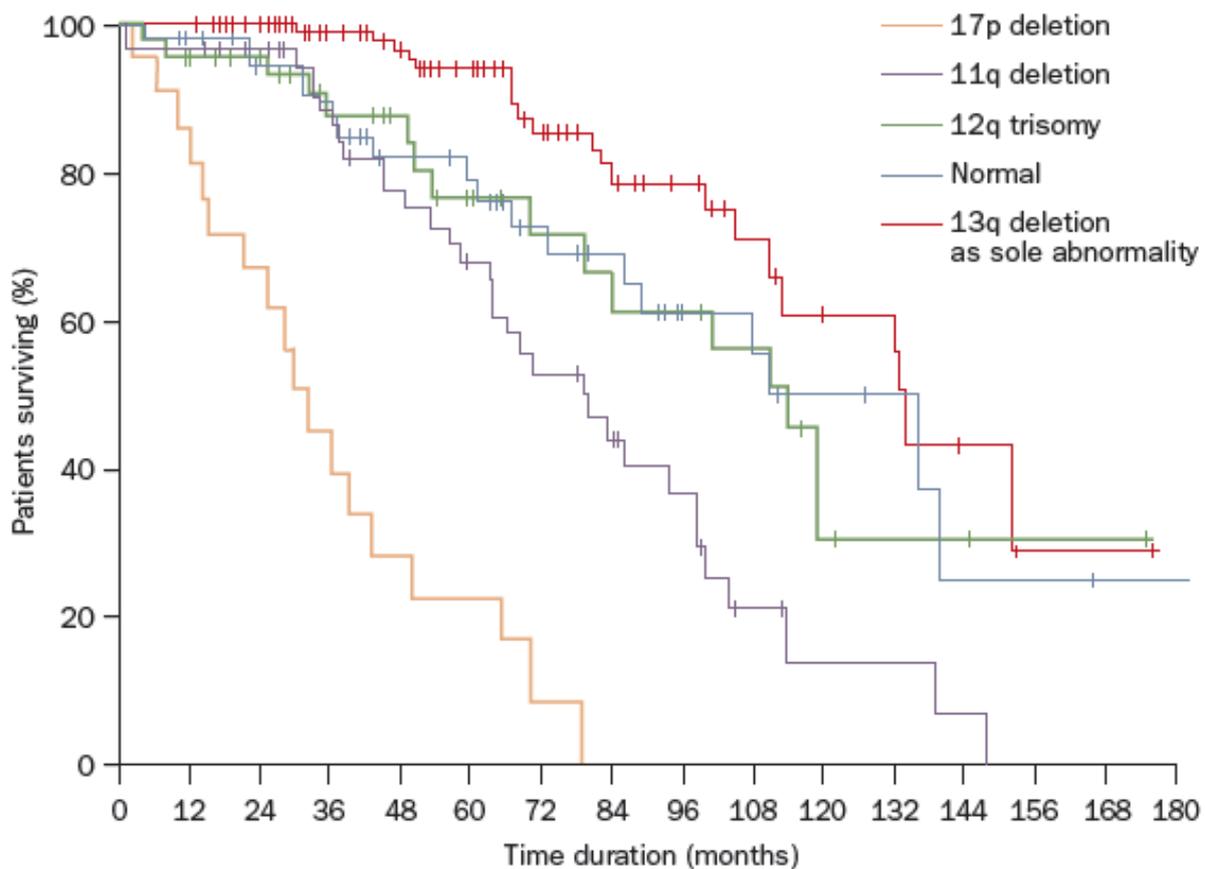
La fréquence de la del(17p) augmente de 5 à 10% chez les patients non préalablement traités à 45% chez les patients atteints de LLC en rechute ou réfractaire.

Les patients avec del(11q) ont tendance à être plus jeunes et sont plus susceptibles d'avoir des symptômes B et un stade clinique avancé de la maladie : syndrome tumoral périphérique, des localisations abdominale et médiastinale (*Döhner et al. Blood 1997*) (figure 13).

De plus, les délétions del(11q) et del(17p) sont indépendamment associées à d'autres facteurs pronostiques défavorables, telles que le statut IgVH statut muté, le stade avancé au diagnostic, ainsi que la progression rapide de la maladie (*Kröber et al. JCO 2006*) (figure 13).

Ces anomalies cytogénétiques liées à un pronostic défavorable se produisent fréquemment au cours de la maladie ou au cours du traitement à la suite de la sélection clonale (*Zenz et al Cell Cycle 2008*) (*Stilgenbauer et al. Haematologica 2007*) (figure 13).

Figure 12: Probabilité de survie à partir de la date du diagnostic selon les anomalies cytogénétique
(Döhner *et al.* NEJM 2000)



Légende : À 84 mois, tous les patients avec une del(17)p sont décédés. ceux avec une del(11)q, sont décédés après 144 mois. Les patients avec une del(13)q ont un meilleur pronostic que les autres anomalies cytogénétiques.

I.A.4.2 Le statut IgVH

Les cellules qui expriment une mutation somatique IgVH, sont présentes dans des maladies de stade A Binet, et/ou avec une délétion del(13q), ce qui est associé à un pronostic favorable (Kröber *et al.* JCO 2006) (Oscier *et al.* Blood 2002).

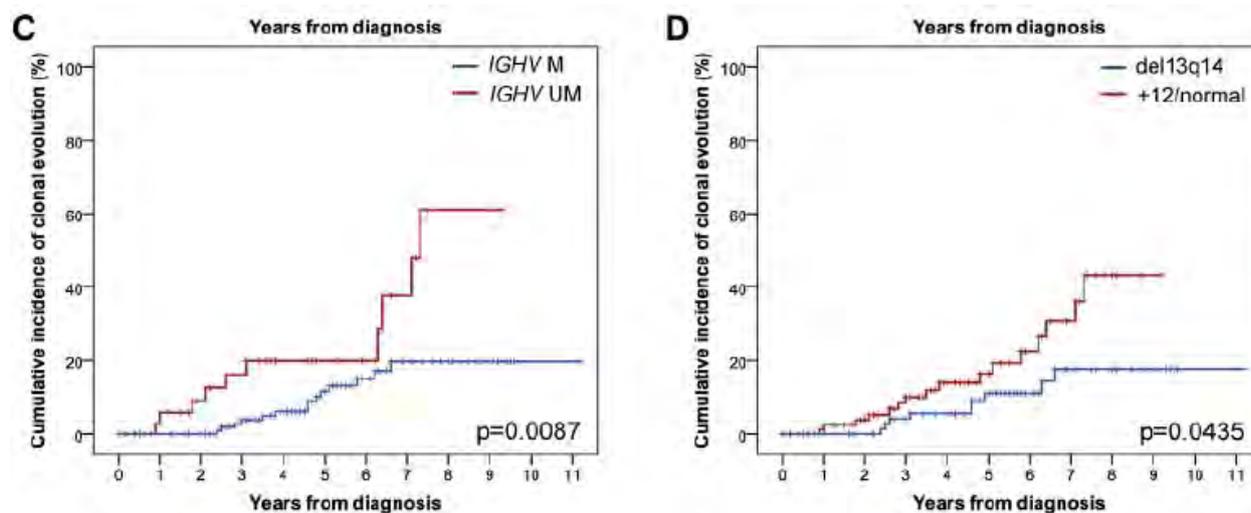
Une différence significative de la survie a été observée pour les patients Binet de stade A avec le statut IgVH non muté de 7,9 ans versus, 24 ans pour le statut IgVH muté (Hamblin *et al.* Blood 1999).

En revanche, les patients avec un statut IgHV non muté, ont tendance à avoir des stades plus avancés, une maladie plus agressive avec une rémission et une PFS plus courtes, ainsi qu'une tendance à acquérir des aberrations cytogénétiques de haut risque.

De plus, la survie des patients avec des gènes IgVH non mutés, est significativement plus courte quel que soit le stade de la maladie (*Stilgenbauer et al. Haematologica 2007*).

Le statut IgVH est un facteur de risque indépendant sur la survie. Il est donc utilisé en pratique courante au moment du bilan diagnostique et permet ainsi de guider la prise en charge thérapeutique.

Figure 13 : Incidence cumulée du risque d'évolution clonale



Légende : **C** : L'incidence cumulée selon l'âge >65ans de développer un statut mutationnel IgVH non muté (hasard ratio =2,99; IC 95% (1,31-6,39) / à 5ans le risque est de 18,5% et à 9 ans de 50,8%. **D** : L'incidence cumulée selon l'âge >65ans de développer une del13q14 ou une trisomie 12 (hasard ratio=2,29; IC 95% (1,03-5,10)/ à 5 ans le risque est de 13,8% et à 9 ans de 34,5%.

I.A.4.3 Le séquençage haut débit

(*Malcikova, et al. Blood 2009*) (*Wang et al. NEJM 2011*)

Grâce à cette nouvelle technologie, 18 anomalies récurrentes sont décrites dans la LLC (figure 15) :

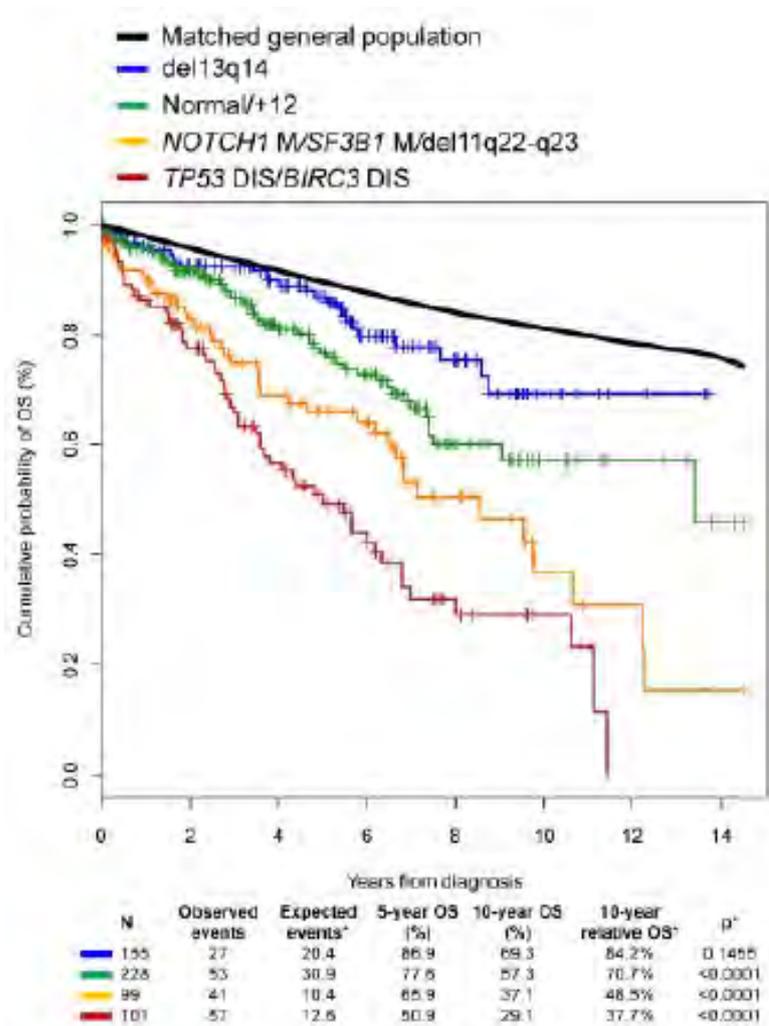
- la mutation TP53, fréquente entre 4-37%, a un pronostic défavorable avec une médiane de survie de 40,8 mois. Elle est caractérisée par une résistance à la Fludarabine (F). Elle est souvent associée à la del(17p) (80% des cas) et prédispose à la transformation en syndrome de Richter. Des sous-clones se développent en présence de maladie réfractaire. Elle peut-être traitée sélectivement grâce à des inhibiteurs de la signalisation des kinases du BCR ou des inhibiteurs de Bcl2.
- la mutation NOTCH1 est de l'ordre de 8-12%. Son pronostic est également défavorable avec une médiane de survie de 93,8 mois. Elle est caractérisée par une évolution fréquente

en lymphome B diffus à grande cellules (LBDGC). Elle est souvent associée à la trisomie 12 et à une résistance à la Fludarabine.

- SF3B1 (Splicing factor 3b) est fréquente et a un pronostic défavorable. Elle est souvent associée à une del(11q) ; elle induit aussi une résistance à la Fludarabine.
- MYD88 (Myéloïd Differentiation Primary Response 88) a une fréquence d'environ 3% et présente chez les patients avec un statut IgVH muté.
- BIRC3 (Baculoviral IAP Repeat Containing 3) a une fréquence de l'ordre de 2% et est de pronostic défavorable. Elle induit, elle aussi, une résistance à la Fludarabine ; la médiane de survie est de 37,2 mois.

Figure 14 : Survie globale chez des patients comparés par rapport à la survie globale de la population générale selon les anomalies cytogénétiques

(Davide Rossi et al. Blood 2013)



Légende : Comparé à la population générale, la survie globale à 5ans est significativement plus basse avec un caryotype normal (77,6%), une mutation NOTCH1 M/SF3B1 ou del(11q)

(65,9%) ou avec une *del(13q)* (50,9%). Il n'existe pas de différence significative sur la survie globale à 5ans entre la population générale et une *del(13q)* (77,6%). Ces valeurs sont reproductibles à 10 ans.

I.A.4.4 L'expression de CD 38 et ZAP 70

Dans la LLC, le CD38 est le reflet de l'activité proliférative et de l'interaction avec le micro environnement. Une expression élevée du CD38 est associée à plusieurs facteurs pronostiques défavorables tels que : le stade avancé de la maladie, une incidence plus élevée d'adénopathies, d'hépatomégalie, une cytogénétique à haut risque, un taux de $\beta 2m$ sérique élevé, un TDL court, une mauvaise réponse au traitement et une PFS et OS plus courtes (Hayat et al. *Leuk. Lymphoma* 2006) (Jelinek et al. *Br. J. Haematol.* 2001) (Hamblin et al. *blood* 2002). Cependant, son taux peut varier au cours de l'évolution de la maladie chez un même patient, et son seuil de positivité reste encore à débattre.

ZAP 70 est une protéine du complexe de signalisation du récepteur de cellule T qui est exprimée sur des cellules B de la LLC mais absente à la surface des lymphocytes normaux. Ce marqueur est en mesure de prédire la survie sans traitement, la PFS et les résultats de la survie globale.

Les mutations de haut risque définies comme la *del(11q)*, ou la *del(17p)*, montrent que l'absence d'expression de ZAP 70 et un statut IgVH muté sont associés (Kröber et al. *JCO* 2006).

L'analyse combinée de ZAP70 et l'expression de CD38 permet d'établir une classification en trois groupes pronostiques (Heintel et al. *Leuk. Lymphoma* 2001) :

- excellent pronostic : l'expression de ZAP 70 et CD38 est négative, avec une survie sans traitement de 130 mois
- un risque intermédiaire : l'expression soit de ZAP 70 ou de CD38 est positive ; la survie sans traitement est de 43 mois
- et un mauvais pronostic : avec l'expression de ZAP 70 et CD38 ; la survie sans traitement est de 30 mois.

Ces marqueurs pronostiques sont utiles pour définir un stade pronostic de la maladie mais encore peu utilisés en pratique courante.

En conclusion, la recherche d'anomalies cytogénétiques est indispensable pour le diagnostic, le suivi et la prise en charge du patient, et grève le pronostic. Les facteurs pronostiques ont évolué depuis ces dernières années grâce à de nouvelles techniques et sont représentés dans le tableau sous jacent (tableau 10).

Tableau 10 : Liste des anciens et nouveaux facteurs pronostiques chez des patients atteints de LLC

(RAI KR et al. American Journal of Hematology 2016)

Anciens facteurs pronostiques	Facteurs de mauvais pronostiques
Stade clinique de RAI et Binet	Stade clinique
Temps de doublement lymphocytaire (TDL)	TDL court < 6 mois (si GB > 30 G/L)
Infiltration médullaire (BOM)	Modèle diffus d'infiltration
Expression de CD38 sur les cellules de LLC	Expression \geq 30%
Expression de ZAP70 sur les cellules de LLC	Expression \geq 20%
Statut IgVH muté	LLC-U \leq 2%
Taux de b2-microglobuline	Élevé (\geq 3,5 mg/l)
Sérum thymidine Kinase	Élevé (\geq 10 U/l)
Anomalies cytogénétiques	Del(17)p, del(11)q avec % de Fish
Nouveaux facteurs pronostiques	Facteurs de mauvais pronostiques
Stéréotypie de BCR	Atteinte des sous-ensemble/ gène VH4-39
Mutations génétiques	TP53, NOTCH1, BIRC3, SF3B1, ou ATM
micro(ARN) 155	Réponse faible et progression de la maladie
Expression de CD49	Élevé (\geq 30%)
Taux sériques de CCL3,CCL4	Si élevés avec une maladie avancée et mauvais pronostic
Degré de MRD	Positive

Tableau 11 : Un nouveau modèle pronostic intégré avec les analyses cytogénétiques

(Rossi D et al. Blood 2013)

Niveau de risques	Mutations et anomalies cytogénétiques	Survie à 5 ans (%)	Survie à 10 ans (%)
Élevé	TP53 et/ou BIRC3	50,9	29
Intermédiaire	NOTCH1 et/ou mutations SF3B1 et/ou del(11q22-q23)	65,9	37
Bas	+12 et pas d'anomalies génétiques	77,6	57
Très bas	Del(13q14) isolée	86,9	69,3

I.A.5 Les complications de la LLC

I.A.5.1 Les complications infectieuses

Ce sont les complications les plus fréquentes et une cause majeure de morbidité et de mortalité chez les patients atteints de LLC, en raison d'un déficit dans l'immunité humorale et cellulaire inhérente à la maladie primaire et par l'immunosuppression secondaire au traitement.

Des infections bactériennes, affectant surtout les voies respiratoires (nez, pharynx et poumons) sont favorisées notamment à germes encapsulés. L'hypogammaglobulinémie et la neutropénie sont des facteurs de risque d'infections. Cependant, la signification pronostique en termes de morbidité et de mortalité reste controversée. L'étude d'Andersen, a inclus 159 patients dont 25 (16%) avaient une infection modérée ou sévère dans l'année du diagnostic. Cependant, aucune association n'a été trouvée entre le faible taux d'Ig et les infections. En analyse multivariée, l'âge (> 65 ans), le stade élevé de Binet, une β 2-m élevé, et un déficit en Ig est associée à une survie globale plus courte. Ainsi, une diminution du taux d'Ig a un impact pronostic négatif et indépendant dans la LLC (*Andersen et al. Leuk Lymphoma 2016*).

D'autres infections, générées par les traitements, peuvent être responsables d'infections virales (la varicelle et le zona ou encore l'herpès) ou fongique (candidose) ou parasitaire (par exemple la pneumocystose pulmonaire, la toxoplasmose). Ces infections nécessitent un traitement préventif pendant de nombreux mois.

Par exemple, la pneumonie à *Pneumocystis jiroveci* (PCP) a une incidence faible, soit 3,3 pour 10 000 jours-patients. Dans l'étude de Haeussler et al. 18,4% PCP sont diagnostiquées pendant ou post-RFC, dont 7/38 patients ne recevant pas la prophylaxie et 5/8 (62,5%) patients atteints de PCP avaient plus de 65 ans. Il recommande la prophylaxie de la PCP pendant et jusqu'à 1 an après un traitement par RFC, en particulier chez les patients pré-traités (*Haeusler et al. Eur J Haematol 2013*). Par conséquent, la prophylaxie de la PCP devraient être considérée obligatoire chez les personnes âgées. En outre, des études antérieures de Fludarabine en monothérapie ont montré que le risque de PCP est directement proportionnelle aux traitements antérieurs (non traités précédemment (34%) par rapport à pré-traité (58%), $p=0,001$) et à l'exposition aux corticostéroïdes (*Anaissie et al. Ann Intern Med 1998*).

Par ailleurs, la vaccination antigrippale annuelle est recommandée. La prévention de certaines de ces infections fait appel aux antiviraux (valaciclovir) et aux sulfamides (cotrimazole). Cette prophylaxie anti-infectieuse est prescrite de 6 à 18 mois après un traitement par analogues des purines (*HAS 2011*).

Les complications infectieuses graves chez les patients atteints d'une maladie réfractaire à la Fludarabine, ont eu lieu chez 89% des patients, dont 78,5% étaient des infections bactériennes, 12,5% virale, 4,5% fongique, et 4,5% sont des infections opportunistes.

I.A.5.2 Les complications auto-immunes

L'apparition de cytopénies auto-immune (anémie, thrombocytopénie, érythroblastopénie), dont la symptomatologie peut-être brutale, concerne 10 à 15% des patients.

Ces maladies auto-immunes ont une pathogénie complexe qui implique à la fois les cellules leucémiques et l'environnement immunitaire dans lequel elles existent. Le mécanisme n'est pas de même dans tous les cas, à des degrés divers comprend les cellules de la LLC dans la production d'anticorps, la présentation des antigènes, la stimulation des cellules T et des cellules bystander B polyclonales.

Le diagnostic de cytopénies auto-immunes peut-être difficile car il est difficile de faire la différence entre l'auto-immunité et l'insuffisance médullaire secondaire à la progression de la maladie. Il est nécessaire de distinguer ces causes, car le pronostic et le traitement ne sont pas les mêmes.

La maladie auto-immune la plus fréquente est l'anémie hémolytique (AHAI); la thrombocytopénie immunitaire (PTI), l'érythroblastopénie pure (PRCA) et l'agranulocytose auto-immune (AG) sont plus rarement vues et probablement sous-estimées, étant souvent considérées comme dues à l'infiltration de la maladie dans la moelle osseuse ou comme une conséquence de la toxicité hématologique de la chimiothérapie.

D'autres maladies auto-immunes peuvent être observées chez les patients atteints de LLC, telles que la pemphigoïde bulleuse, la vascularite allergique, la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé, la rectocolite hémorragique.

Zent et Kay ont analysé la plus grande série de patients (1750), atteints de LLC, suivis pendant 10 ans à la Mayo Clinic. Ils ont montré que 75 patients (4,3%) avaient des cytopénies: 2,3% d'entre eux avaient une AHAI, 2% et 0,5% une ITP et une PRCA (*Zent et Kay. Leuk Lymphoma 2009*).

Dearden et al. ont rapporté que les patients sans AHAI avaient significativement une meilleure OS et PFS par rapport aux patients avec AHAI.

L'AHAI fait partie de l'histoire naturelle de la LLC. Elle est aussi favorisée par l'utilisation d'analogues de purines et l'ajout de cyclophosphamide. Le traitement, non standardisé, repose sur l'utilisation d'anticorps anti-CD20 (*D'Arena et al. Clin Dev Immunol 2013*).

I.A.5.3 Le syndrome de Richter

Le syndrome de Richter (SR) est défini comme la transformation de la LLC en un lymphome agressif, le plus souvent LBDGC, rarement, en lymphome de Hodgkin. Sur la base de l'immunohistochimie, 90% à 95% des transformations en LBDGC chez les patients atteints de

LLC sont de sous-type à cellules B activées plus agressif (ABC). Dans 80% des cas, il existe une cause clonale secondaire au développement du SR.

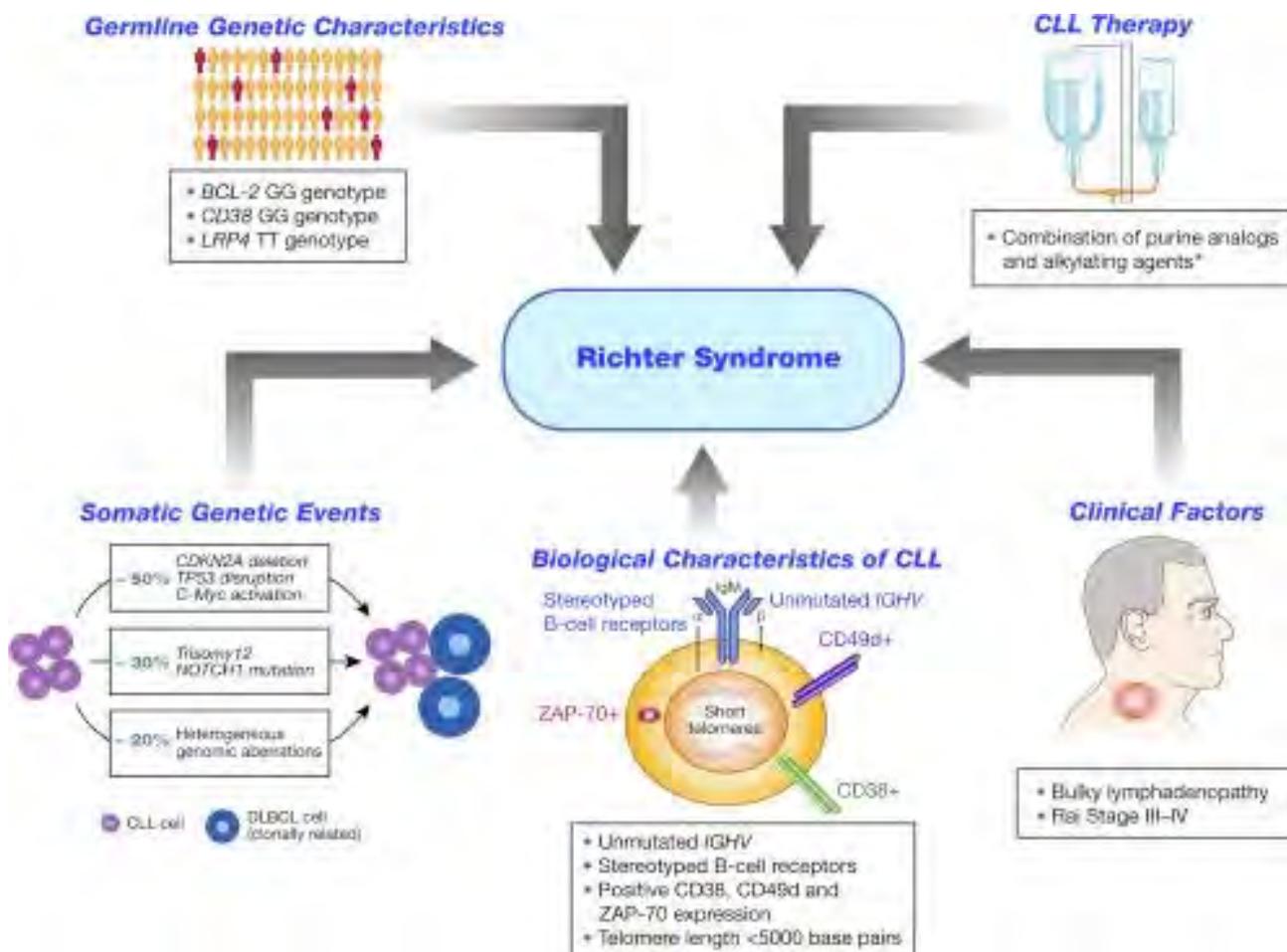
Le SR survient chez environ 2 à 10% des patients leucémiques au cours de leur maladie, avec un taux de transformation de 0,5 à 1% par an. Des études récentes ont identifié le rôle crucial de la perte de CDKN2A, la perturbation de TP53, l'activation de c-Myc et des mutations NOTCH1 dans la transformation de LLC en SR.

Sur le plan clinique, un stade avancé Rai (III-IV) au diagnostic, des ganglions lymphatiques > 3 cm, sont les seuls signes cliniques associés à un risque plus élevé de SR. Les patients avec un statut IgHV-non muté ont 4 fois plus de risque de développer un SR par rapport aux patients IgHV-mutés. Des anomalies génétiques associées telles que la del(11q) et la del(17p), sont également associées à un SR. La médiane de survie pour ces patients est d'environ 1 an.

Plus précisément, le risque de SR a augmenté de 3 fois (OR= 3,26; p= 0,0003) chez les patients qui ont reçu la combinaison d'agents alkylants et des analogues nucléosidiques, ou purines, mais n'est pas augmenté pour ceux qui ont reçu seulement une de ces classes médicamenteuses.

L' EBV peut-être responsable du processus de transformation mais est aussi une manifestation l'immunodépression sous-jacente.

Figure 15 : Facteurs de risques de transformation d'une LLC en Syndrome de Richter



I.A.6 Les traitements :

I.A.6.1 Prise en charge diagnostique

Les indications de traitement dépendent du bilan initial de la pathologie et reposent sur plusieurs paramètres.

L'interrogatoire s'intéresse aux antécédents du patient, son âge, son statut OMS, et rapporte l'anamnèse de la maladie (fièvre, sueurs, perte de poids récente, adénopathies compressives, etc...).

L'examen clinique met en évidence des adénopathies superficielles mobiles, indolores et bilatérales, la présence de d'hépatosplénomégalie. Il élimine les pathologies associées cardiaques, pulmonaires, ORL, etc ...

Le bilan biologique doit :

- caractériser la LLC avec une numération formule sanguine plaquettaire, un immunophénotypage sanguin pour déterminer le score de Matutes, un caryotype sanguin et une biologie moléculaire pour le évaluer le pronostic.
- évaluer les comorbidités avec un ionogramme sanguin avec une clairance de créatinine selon la méthode de Cockcroft, un bilan hépatique, une électrophorèse des protéines sériques.
- rechercher des signes d'hémolyse avec un test de Coombs, le dosage des réticulocytes et schizocytes, l'haptoglobine.

Le myélogramme n'est pas un examen indispensable au diagnostic mais permet de confirmer un envahissement médullaire en cas d'anémie profonde et n'a pas de valeur pronostique.

L'imagerie peut-être utile en cas de suspicion de compression d'organes profonds. Le TEP-Scan n'est pas recommandé.

Un bilan virologique pré-thérapeutique est nécessaire : sérologies HIV, HVB, HVC.

En cas de suspicion de maladie auto-immune associée, un bilan immunologique est nécessaire (*Hallek et al. Blood 2008*).

I.A.6.2 Critères de traitement

Selon les directives de l'IWCLL en 2008, un traitement est indiqué chez tous les patients atteints de LLC : (*Cramer et al. Nat Rev Clin Oncol 2011*) (*Cramer et al. European Journal of Haematology 2015*) (*Eichhorst et al. Annals of Oncology 2015*) (*Hallek et al. Blood 2008*)

- à un stade avancé : stade Binet C ou stade Rai III-IV

- à un stade précoce : stades Binet A ou B, ou stade Rai 0-II si il existe :

des symptômes B, par exemple : la fièvre $> 38^{\circ}\text{C}$ inexpliquée pendant 15 jours, des sueurs nocturnes ≥ 1 mois, une perte de poids $> 10\%$ dans les 6 mois, un ECOG ≥ 2 (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status)

un syndrome tumoral > 10 cm ou progressif ou symptomatique

une splénomégalie > 6 cm en dessous de ligne costal médiane, ou progressive ou symptomatique

une Lymphocytose progressive ou un TDL rapide

une Anémie auto-immune et/ou thrombopénie auto-immune ne répondant pas aux corticostéroïdes ou aux traitements standards.

Cependant, il existe des limites pour l'utilisation du TDL pour guider les décisions thérapeutiques : la quantification rétrospective et l'altération sur une période de temps. Ainsi, la dynamique de la LLC n'est pas toujours réfléchi par la numération formule sanguine des lymphocytes (*Cramer et al. Nat Rev Clin Oncol. 2011*)

En 2012, l'Haute Autorité de Santé, reprend ces critères d'évolution ou de progression qui amènent à débiter un traitement et ajoute aux critères du syndrome tumoral, une hépatomégalie.

I.A.6.3 Les critères de réponse

I.A.6.3.1 La rémission complète et partielle

La rémission complète (RC) est définie par l'absence d'adénopathie supérieure à 1,5 cm ou d'une hépatomégalie ou d'une splénomégalie. Le taux de lymphocytes périphériques est inférieur à 4G/L, le taux de plaquettes est supérieur à 100 G/L, celui d'hémoglobine supérieur à 11 g/dl et de neutrophiles supérieur à 1500/mm³.

La rémission partielle (RP) compte une diminution d'au moins 50% du syndrome tumoral, de la lymphocytose, et une augmentation du taux de plaquettes supérieur à 100G/L ou une augmentation de plus de 50% du taux initial et un taux d'hémoglobine supérieur à 11g/dl ou une augmentation de plus de 50% du taux initial.

Les critères de progression regroupent une augmentation supérieur ou égale de 50 % du syndrome tumoral (adénopathie, hépatomégalie, splénomégalie), du taux de lymphocytes et une décroissance d'au moins 50% par rapport au taux initial des plaquettes et de l'hémoglobine.

Remarque : la biopsie ostéo-médullaire permet de montrer le caractère nodulaire ou diffus de l'infiltration lymphocytaire comme facteur pronostique. L'aspiration met en évidence plus de 30% des cellules nucléées lymphoïdes. En 1986, des nodules persistants dans la biopsie de la moelle osseuse étaient synonymes de rémission complète. Il est maintenant évident que la persistance de ces nodules est associée à la persistance de la LLC avec une proportion plus élevée de rechute (Vuillier F et al. *Leuk Lymphoma* 1992). Des résultats récents suggèrent que la valeur pronostique de la biopsie ostéo-médullaire peut maintenant être remplacée par de nouveaux marqueurs pronostiques (Bergmann et al. *Blood* 2007). De plus, l'obtention d'une RC sur une biopsie de moelle osseuse, est plus contraignante que la détection de la maladie résiduelle par CMF. Pourtant, les recommandations de l'IWCLL intègrent toujours la biopsie ostéo-médullaire comme critère de réponse.

Tableau ... : Définition des critères de réponse après un traitement
(Hallek et al. *Blood* 2008)

Parameter	CR*	PR*	PD*
Group A			
Lymphadenopathy†	None > 1.5 cm	Decrease ≥ 50%	Increase ≥ 50%
Hepatomegaly	None	Decrease ≥ 50%	Increase ≥ 50%
Splenomegaly	None	Decrease ≥ 50%	Increase ≥ 50%
Blood lymphocytes	< 4000/μL	Decrease ≥ 50% from baseline	Increase ≥ 50% over baseline
Marrow‡	Normocellular, < 30% lymphocytes, no B-lymphoid nodules. Hypocellular marrow defines CRi (5.1.6).	50% reduction in marrow infiltrate, or B-lymphoid nodules	
Group B			
Platelet count	> 100 000/μL	> 100 000/μL or increase ≥ 50% over baseline	Decrease of ≥ 50% from baseline secondary to CLL
Hemoglobin	> 11.0 g/dL	> 11 g/dL or increase ≥ 50% over baseline	Decrease of > 2 g/dL from baseline secondary to CLL
Neutrophils‡	> 1500/μL	> 1500/μL or > 50% improvement over baseline	

I.A.6.3.2 La maladie résiduelle

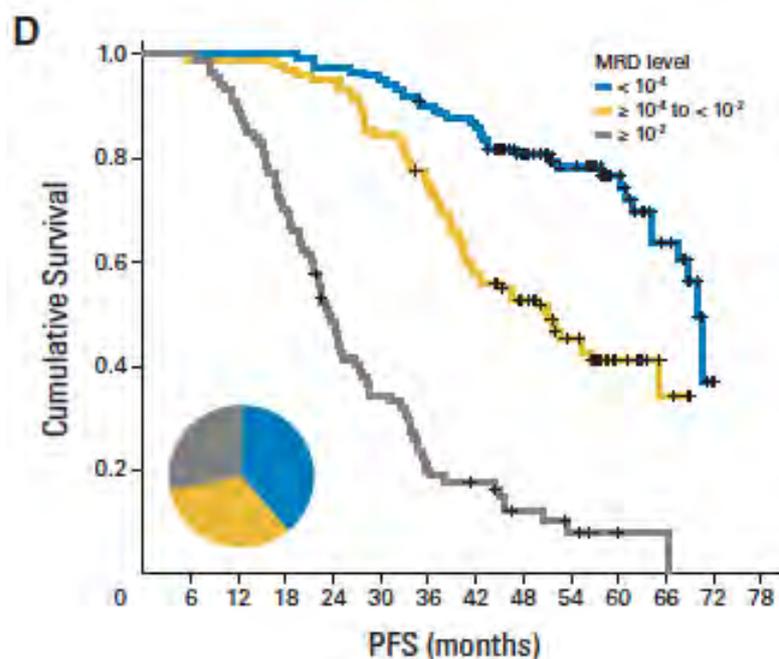
Pour évaluer la maladie résiduelle minimale (MRD), deux grands types d'approches ont été développés : la CMF et la biologie moléculaire. La détection de la MRD par multi-fluorescence (au moins 5 couleurs mesurées simultanément) a permis d'améliorer la sensibilité (en augmentant le nombre d'événements traités) et la spécificité (en augmentant le nombre de marqueurs analysés simultanément par cellule). Ces nouvelles techniques nécessitent l'enregistrement d'un grand nombre de cellules. Dans la LLC, l'avantage est de pouvoir réaliser cette technique sur sang périphérique. Les marqueurs CD5/CD19, associés aux CD20/CD38, CD81/CD22 ou CD79b/CD43 sont les meilleurs marqueurs pour détecter la MRD avec de faibles variations inter-laboratoires, de faibles taux de faux positifs et une précision de plus de 95 %.

Il existe de plus, une corrélation entre la MRD et le stade clinique : un niveau de MRD indétectable est associé à une PFS plus longue que celle observée chez les patients avec une MRD positive (Van Den Neste E et al. *Leukemia Lymphoma* 2012).

Récemment, la signification pronostique de la quantification de la MRD par CMF de haute sensibilité a été démontrée dans l'essai randomisé CLL8 du groupe allemand d'étude de la LLC (GCLLSG). Ainsi, quels que soient les types de traitements et les facteurs biologiques pronostiques, les patients de cette cohorte stratifiés sur des niveaux de MRD $< 10^{-4}$, ou compris entre 10^{-4} et 10^{-2} ou $> 10^{-2}$, présentent des différences significatives de la PFS et de l'OS (Böttcher S et al. *JCO* 2012).

Ainsi, bien qu'une MRD indétectable ne soit actuellement pas incluse dans la définition de la rémission complète de l'IWCLL (Hallek et al. *Blood* 2008), elle est de plus en plus utilisée comme critère d'évaluation secondaire ou même principal dans les essais cliniques.

Figure 16 : La maladie résiduelle minimale est un facteur de prédictif indépendant sur la survie sans progression (PFS) et la survie globale (OS) dans la LLC
une analyse multivariée de l'essai GCLLSG CLL8 (Böttcher S et al. *JCO* 2012).



Böttcher et al, a inclus plus de 250 patients atteints de LLC et a montré que la survie sans progression et la survie globale sont significativement meilleures lorsque la MRD est inférieure à 10^{-4} (PFS : OR = 21,85 pour IC 95% (12,12-39,38) $p < 0,0001$; OS : OR = 7,12 IC 95% (3,5-14,49) $p < 0,0001$) versus supérieure à 10^{-4} . Le taux de PFS et d'OS est significativement meilleur lorsque le patient est en rémission complète versus réfractaire. Il confirme aussi que le statut IgVH non muté et la présence d'une délétion del(17)p sont des facteurs de risque de mauvais pronostic sur la PFS et l'OS. Il souligne que un nombre de

cycle de chimiothérapie inférieur à 6 a un impact sur la PFS (OR=1,71 IC 95% (1,15-2,55) p=0,009).

L'analyse de deux essais cliniques a permis de confirmer le rôle pronostique majeur de la MRD : ADMIRE (Does the Addition of Mitoxantrone Improve Response à une chimiothérapie RFC chez les patients avec LLC en rechute? *Hillmen et al. BJH 2011*) et ARCTIC (Attenuated dose Rituximab with ChemoTherapy In CLL ; *Howard et al. 2015*) montrent qu'une MRD négative apparaît comme un facteur pronostique majeur influençant la survie sans progression. La survie globale est nettement meilleure si la MRD est négative, que les patients soient en réponse complète ou partielle scannographique.

Ainsi, la maladie résiduelle négative semble être le meilleur marqueur prédictif d'une durée de réponse, d'une survie sans progression et d'une survie globale allongées. Dans un futur proche, l'utilisation standardisée de la MRD pour le suivi des patients fera partie d'une stratégie d'adaptation personnalisée du traitement.

I.A.6.4 Choix du traitement

I.A.6.4.1 Historique

Historiquement, l'approche du traitement de la LLC était basé sur les agents alkylants, principalement le chlorambucil (*Han T et al. Cancer 1973*), mais aussi le cyclophosphamide.

Les corticostéroïdes ont également été rapportés comme utiles, mais associés à une incidence élevée d'infections. Pourtant l'association du chlorambucil avec de la prednisone est devenu une référence dans le traitement de la LLC pour les patients âgés et/ou avec des comorbidités.

Une avancée majeure a été la découverte de l'activité des analogues de purines : fludarabine monophosphate (fludara), 2-chlorodésoxyadénosine (2-CDA), pentostatine (DCF, déoxycoformycine) (*Clavio M et al. Eur J Haematol 1998*) (*Plunkett W et al. Semin Oncol 1993*).

En terme de taux de rémission et de durée de rémission complète le fludara en association au Chlorambucil comparé au CAP (cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone) a montré sa supériorité (*Rai KR et al. NEJM 2000*).

Dans l'étude multicentrique de Leparrier, en 2001, 938 patients avec une LLC de stade B ou C selon Binet, ont été inclus et randomisés. Par rapport au CHOP et à la fludarabine, le CAP induisait des taux inférieurs de rémission complète (58,2%; CHOP, 71,5%; FAMP; 71,1%; p<0,0001 respectivement). En revanche, le temps médian de survie ne différait pas significativement selon le groupe de traitement (67, 70, et 69 mois respectivement dans les groupes CHOP, CAP, et fludarabine). L'incidence des infections (< 5%) et d'AHAI (< 2%) au cours des 6 cycles étaient similaires entre chaque groupe ; cependant la Fludarabine induisait

plus fréquemment une thrombocytopénie prolongée ($p=0,003$), par rapport à CHOP et au CAP, (Leporrier M et al. *Blood* 2001).

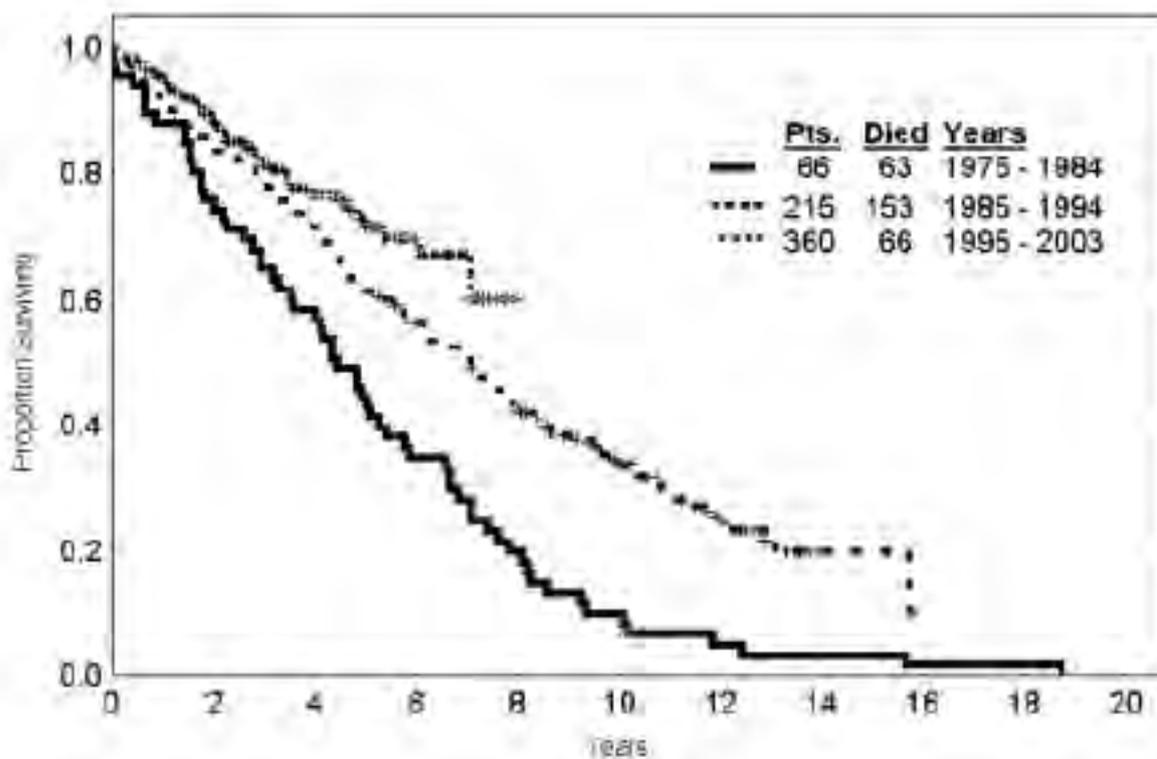
Par la suite, des expériences in vitro ont démontré que la fludarabine inhibait la réparation de lésions de l'ADN induites par le cyclophosphamide : associés ils ont donc une action synergique.

En 2006, Eichhorst démontre que l'association de la fludarabine et du cyclophosphamide (FC), permet un taux significativement plus élevé de RC (24%) et de réponse globale (94%) par rapport à la fludarabine seule (7% et 83%; $p < 0,001$ et $p=0.001$). Il existe une médiane de survie sans progression meilleure (48 vs 20 mois; $p=0.001$) et une durée de survie sans traitement plus longue (37 vs 25 mois; $p < 0,001$) (Eichhorst et al. *Blood* 2006) (Flinn IW et al. *JCO* 2007) (O'Brien SM et al. *JCO* 2001).

Tableau 12 : Taux de RC et de réponse globale chez des patients atteints de LLC

Traitements	Patients	RC (%)	OR (%)	Références
Chlorambucil	181	3	37	Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. <i>N Engl J Med.</i> 2000;343:1750-1757.
Fludarabine	170	20	70	Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. <i>N Engl J Med.</i> 2000;343:1750-1757.
Fludarabine +Cyclophosphamide		24	94	O'Brien SM, Kantarjian HM, Cortes J, et al. Results of the fludarabine and cyclophosphamide combination regimen in chronic lymphocytic leukemia. <i>J Clin Oncol.</i> 2001;19:1414-1420.
Fludarabine +Rituximab Associé Séquentiel	51 53	77 28	90 77	Byrd JC, Peterson BL, Morrison VL, et al. Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712). <i>Blood.</i> 2003;101:6-14.

Figure 17 : Evolution de la survie des patients atteints de LLC selon les lignes de traitement de 1975 à 2003



I.A.6.4.2 RFC, le gold standard de la LLC

Des études in vitro ont démontré que le rituximab, un anticorps anti-CD20 chimère, augmente l'activité des agents cytotoxiques dans des lignées cellulaires résistantes, et agit via le complément lorsqu'il est utilisé en combinaison avec la fludarabine.

En 2003, Byrd et al. ont comparé l'administration conjointe de rituximab avec de la fludarabine (RF) versus la fludarabine seule puis un traitement par rituximab (protocole CALGB 9712). Un meilleur taux de réponse complète a été observé dans le groupe RF par rapport au traitement séquentiel. Il n'y avait aucune toxicité supplémentaire en dehors d'une augmentation de la neutropénie sans infection.

Puis une analyse rétrospective a comparé les patients de cette cohorte (étude préalable (CALB9011)) chez des patients ne recevant que la Fludarabine (*Byrd JC et al. Blood 2005*). Les patients recevant la Fludarabine et le Rituximab avaient une meilleure PFS et OS par rapport aux patients traités par Fludarabine seule.

Ainsi, le grand essai de phase II mené au Centre du Cancer MD Anderson (MDACC) par Tarn et al, sur 300 patients atteints de LLC traités en première ligne a permis de définir les doses de RFC : F 25 mg/m² pendant 3 jours, C 250 mg/m² par voie intraveineuse (IV) pendant 3

jours et R 375 mg/m² le jour 1 du cycle 1 et 500 mg/m² pour les cycles suivants ; cette association étant répétée tous les 28 jours pour 6 cycles. L'association de RFC a permis d'atteindre un taux de réponse globale de 95%, avec une RC à 72% (Tam CS et al Blood 2008). L'âge médian des patients traités était de 57 ans, avec seulement 14% des patients de plus de 70 ans.

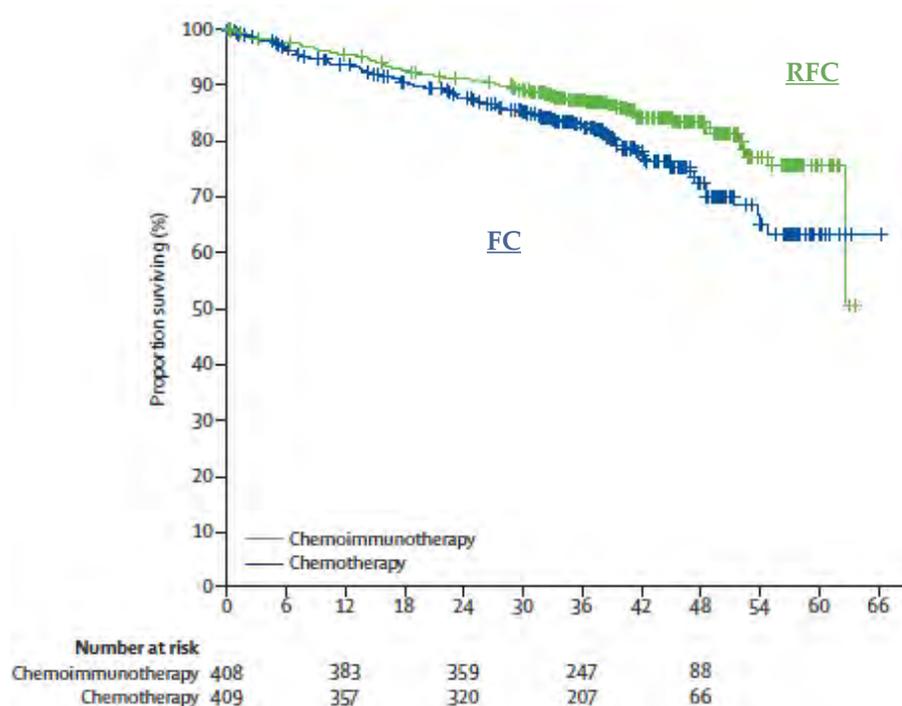
La toxicité était tolérable avec moins de 1% de mortalité précoce, 2,6% des cycles de chimio-immunothérapie étaient associés à une infection grave. La myélosuppression était la toxicité prédominante, avec des neutropénies de grade 3+ se produisant dans 52% des cycles du fait de l'absence d'utilisation systématique des facteurs de croissance hématopoïétiques.

Par conséquent, l'association de RFC est à l'heure actuelle le Gold standard du traitement de première ligne dans la LLC chez des patients jeunes (dit « fit), sans comorbidités associées.

En 2010, Hallek (Hallek M et al. Lancet 2010), dans une étude de phase 3, l'essai CLL8, montre que le Rituximab associé au FC améliore la survie globale, la survie sans progression, et le taux de réponse. Huit cent dix-sept patients, âgés entre 30 et 81 ans, ont été randomisés entre deux bras de traitements pour 6 cycles : RFC (n=408) versus FC (n=409). Soixante-quatre pour-cent des patients étaient stade B de Binet, 32% stade C, et 5% stade A. Les deux groupes étaient comparables sur le statut IgVH (avec une tendance pour un statut IgVH non muté plutôt que muté) et sur le même pourcentage d'anomalies cytogénétiques.

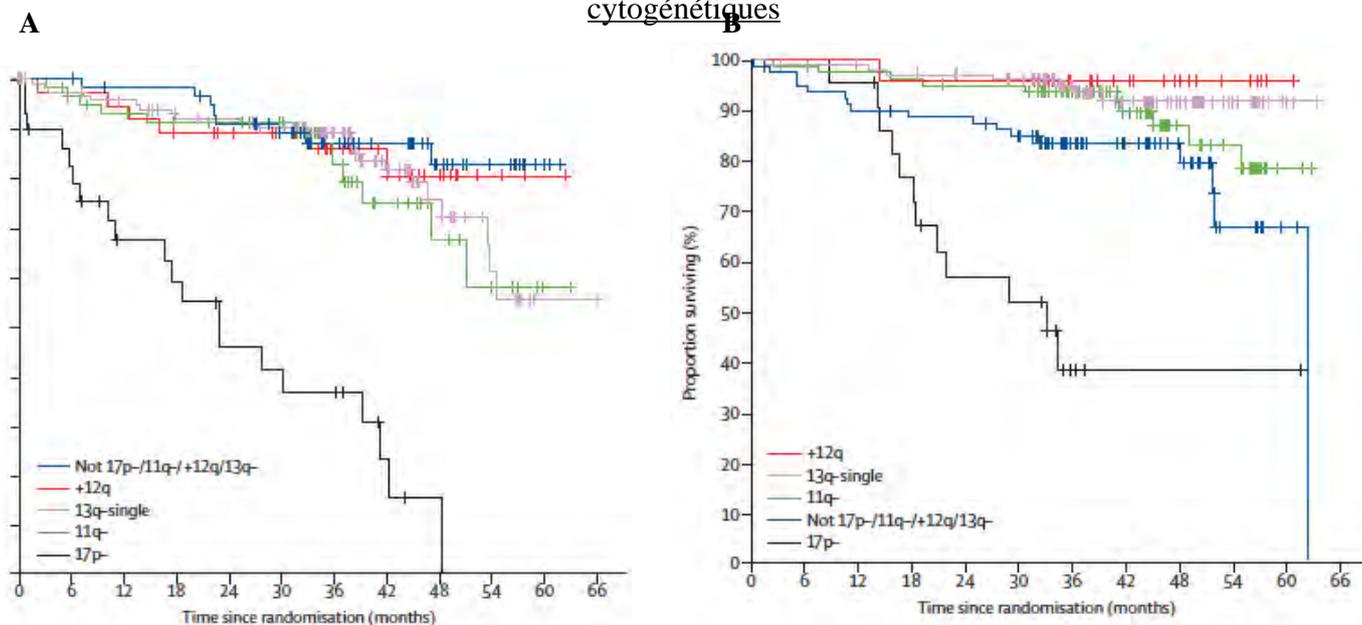
Le RFC induisait un taux plus élevé que réponse globale que le FC (92,8 contre 85,4%) et plus de RC (44,5 contre 22,9) (p <0,001). La PFS à 2 ans était de 76,6% dans le bras RFC et de 62,3% dans le bras FC (Pp<0,01) (figure 19).

Figure 18 : Survie globale des patients traités par RFC et FC



Une analyse systématique des facteurs pronostiques, y compris des anomalies cytogénétiques a montré que l'effet positif du RFC est applicable pour la plupart des sous-groupes pronostiques. Cependant, il n'améliore pas la survie des patients avec une del(17p) (figure 19).

Figure 19 : Survie globale des patients traités par FC (A) et RFC (B) selon leurs anomalies cytogénétiques



La survie à 3 ans était meilleure dans le groupe RFC (OR = 0,67 ; IC95% (0,48-0,92), p=0,012) pour tous les patients inclus, avec un stade de Binet A/B, un âge < 65ans, une délétion 11q ou délétion 13q, et un statut IgVH non muté.

Tableau 13 : Survie globale à 3 ans après randomisation selon les groupes pronostiques

	Chimiothérapie %	Chimio-Immunothérapie %	OR (IC 95%)	pvalue
Tous (n=817)	83	87	0,67 (0,48-0,92)	0,012
Stade de Binet				
A (n=40)	84	94	0,19(0,02-1,61)	0,091
B (n=522)	81	90	0,45(0,30-0,69)	0,0002
C (n=252)	85	81	1,48(0,84-2,62)	0,168
Âge				

	Chimiothérapie %	Chimio- Immunothérapie %	OR (IC 95%)	pvalue
<65 ans (n=572)	85	87	0,68(0,46-1,02)	0,059
>65 ans (n=254)	78	88	0,63(0,37-1,10)	0,103
Del(17p) (n=51)	37	38	0,66(0,32-1,36)	0,25
Del(11q) (n=142)	83	94	0,42(0,18-0,97)	0,036
Trisomie12 (n=61)	86	96	0,23(0,03-1,94)	0,142
Del(13q)	89	95	0,30(0,13-0,71)	0,004
IgVH muté (n=229)	89	91	0,70(0,33-1,49)	0,354
IgVH non muté (n=390)	79	86	0,62(0,41-0,94)	0,023

En analyse multivariée, la survie globale était meilleure avec un traitement par RFC, un taux de $\beta 2m$ faible ($\leq 3,5mg/L$), un statut ECOG ≤ 1 , sans del(17p). La survie sans progression est significativement plus importante si le patient était traité avec un schéma type RFC, avec un taux de $\beta 2m$ faible ($\leq 3,5mg/L$), un statut IgVH non muté, et sans del(17p).

En 2016, Fisher et ses collaborateurs, ont publié le suivi de ces patients à 5,9 ans. Les données confirment une supériorité du traitement associant le Rituximab au FC. La PFS est significativement supérieure dans le groupe RFC de 46,8% versus 25,5% (OR = 0,59; IC95(0,50-0,69)), pour tout âge, avec un stade Binet B, sans différence de sexe, avec des anomalies cytogénétiques de bon pronostic telles que la del(11q) et la del(13q), sans différence sur le statut IgVH. La survie globale est également supérieure dans le bras RFC : 78,7% versus 66,9% (p=0,001) d'autant plus lorsque l'âge est ≤ 65 ans, si c'est un stade Binet B, homme comme femme, avec une del(11q) (Fisher et al. Blood 2016).

Des résultats similaires ont été obtenus des essais phase II et III (REACH) comparant RFC au FC dans le traitement de deuxième ligne des LLC (Badoux et al. Blood 2011) (Robak et al. JCO 2010).

I.A.6.4.3 Toxicités du RFC

Le CCL8 met en évidence que le traitement par RFC est le plus souvent associé à des neutropénies de grade 3 et 4 (RFC 34%; FC 21%), tandis que les autres effets secondaires ne sont pas augmentés. La mortalité liée au traitement est survenue chez 2,0% des patients dans le bras RFC et de 1,5% dans le bras FC (Hallek M et al. Lancet 2010).

Tableau 14 : Principales toxicités dans l'essai CCL8 entre le bras RFC et FC

	Chimiothérapie (n=396) %	Immuno-Chimiothérapie (n=404) %	pvalue	< 65ans (n=560) %	>65 ans (n=240) %	pvalue
Nombre total des patients avec au moins un événement de grade 3-4	63	76	<0,0001	67	76	0,009
Toxicité hématologique	40	56	<0,0001	45	53	0,04
Neutropénie	21	34	<0,0001	26	30	0,21
Leucopénie	12	24	<0,0001	19	16	0,37
Thrombopénie	11	7	0,07	9	10	0,63
Anémie	7	5	0,42	6	6	0,82
AHAI	1	<1	0,69	<1	1	0,46
Syndrome de lyse tumorale	< 1	<1	0,55	<1	0	0,26
Syndrome de relargage cytokinique	0	<1	0,32	<1	0	0,51
Infections (total)	21	25	0,18	23	25	0,4
Bactériennes	1	3	0,14	1	4	0,004
Virales	4	4	0,95	5	3	0,4
Fongiques	<1	<2	0,33	<1	<1	0,83
Parasitaires	0	<1	0,32	0	<1	0,13

L'étude CLL8 était limitée aux patients ayant un statut ECOG de 0-1 ou un Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) \leq 6, et la clairance de la créatinine d'au moins 70 ml/min. Les critères d'inclusion ont fait que l'âge médian était de 61 ans (extrêmes: 30 - 80 ans), avec seulement 11% d'âge > 70 ans. Ainsi, 74% des patients ont terminé les six cycles.

Les taux de neutropénie de grade 3+ étaient plus élevés chez les patients > 65 ans par rapport aux patients < 65 ans (30% vs 26%, respectivement), en l'absence de prophylaxie par facteur de croissance (G-CSF). Le taux d'infection de grade 3 + était de 19% dans les deux groupes d'âge, mais les infections bactériennes étaient plus fréquentes chez les patients âgés (4% contre 1%, >65 ans et < 65 ans, respectivement, p=0,004) (tableau 16).

En 2016, Fisher confirme que le traitement par RFC est associé à un taux plus élevé de neutropénie prolongée de grade 3 et 4, à moins de 1 an après la fin du traitement (67 patients traités par RFC (16,8%) vs 34 patients par FC (8,8%); p=0 .007). A partir de 12 mois après le

traitement, les taux de neutropénie prolongée ne sont pas différents entre les deux bras de traitement (RFC 16 (4,0%); FC 14 (3,5%); $p=0.75$) (*Fisher et al. Blood 2016*).

Dans l'essai de phase II, par Badoux et al (MDACC) impliquant des patients atteints de LLC en rechute / réfractaire traités par RFC, le taux de réponse était élevé. Toutefois, le nombre de patients âgés dans cette étude était faible (14%). Seulement 13% des patients âgés a terminé les six cycles de traitement. Les causes les plus fréquentes d'arrêt prématuré du traitement étaient la myélosuppression (30%), les infections (12,5%) et les infections mortelles (15%). Les taux d'infection (grade 3) étaient plus élevés dans le groupe de 70 ans (24%) par rapport aux patients plus jeunes (15%) (*Badoux et al Blood 2011*).

Les taux de neutropénie de grade 3+ étaient comparables entre les deux essais (34% contre 42%, CLL8 vs.REACH, respectivement), comme les taux d'infection (19% contre 18%, CLL8 vs. REACH, respectivement).

I.A.6.4.4 RFC et personnes âgées

Un patient qui a moins de 65 ans et "fit" tolère mieux le RFC que les patients âgés de plus de 70 ans. Ces derniers sont plus susceptibles d'avoir une toxicité hématologique et d'arrêter le traitement précocement soient en raison de cytopénies prolongées soient d'infections lorsque le traitement est à dose standard. Malheureusement, l'âge n'est pas le seul critère qui prédit le risque de toxicité. Il faut évaluer l'état général, le score CIRS, la fonction rénale, les thérapies précédentes et d'autres comorbidités. Ainsi, chez les personnes âgées et/ou avec des comorbidités, le RFC apparaît comme un traitement toxique avec un taux de mortalité élevé. Des études ont donc évalué le RFC avec des doses atténuées (*Nimish Shah et al. leuk Lymphoma 2011*).

Foon et al ont inclus des patients âgés de 58 ans traités avec six cycles, administrés toutes les 4 semaines. Au premier jour du cycle 1, les patients ont une perfusion de Rituximab (RTX) à 375 mg/m² administré en IV puis à 500 mg/m² au quatorzième jour de chaque cycle. Au 2^{ième}, 3^{ième} et 4^{ième} jour du cycle du traitement, les patients recevaient 20 mg/m² de fludarabine IV et 150 mg/m² de cyclophosphamide IV. À partir du cycle 2, le RTX était administré à 500mg/m² puis en traitement de maintenance tous les 3 mois jusqu'à la rechute. Les doses de FC étaient modifiées selon la profondeur de l'anémie et la thrombopénie. Le taux de RC était de 77% pour les 50 patients atteints de LLC non traités précédemment avec un taux de réponse globale de 100%. Lors d'un suivi médian à 2,4 ans tous les patients en réponse complète sont restés en RC, sauf pour un patient qui est décédé d'un infarctus du myocarde. Cinq patients en rémission partielle sont morts dans les 2 ans. La neutropénie de grade 3/4 était documentée dans seulement 13% des cycles et par conséquent inférieure aux autres études avec un RFC à dose pleine ; 6% ont eu une infection de grade III/IV (*Foon KA et al JCO 2009*).

Gozetti et al, ont étudié des patients âgés de plus de 72 ans avec un traitement oral par FC (fludarabine à 40mg J2 à J5 et cyclophosphamide 200 mg J2 à J5) et RTX intra-veineux : le taux de RC chez des patients non traités était de 80%, avec un faible taux de neutropénie de grade III/IV (*Gozzetti et al. Leukemia Research 2014*). La durée moyenne de G-CFS était de 2 jours.

Mulligan propose en 2014, une étude chez des patients avec un âge médian de 72 ans atteints d'une LLC progressive, en comparant 3 bras de traitement par voie orale sur 6 cycles : RF5 (fludarabine orale 24mg/m² J1-J5), RFC3 (cyclophosphamide oral 150 mg/m² J1-J3) et RFC5 (5 jours de cyclophosphamide). 44% des patients du groupe RFC5 ont pu terminer le protocole de l'étude. Le taux de RC était statistiquement plus important dans le bras RFC5. A 18 mois la PFS et l'OS étaient supérieurs dans le bras RFC3 que RFC5 (75% vs 65% et 90% vs 83%), montrant ainsi une bonne tolérance du traitement oral par RFC mais une toxicité hématologique lors de son administration prolongée (*Mulligan al. Blood 2014*).

Caroline Dartigeas, propose une étude chez des patients âgés de plus de 65 ans avec un traitement par RFC par voie orale. Les patients avec une délétion del(17p) ou un score de CIRS > 6 étaient exclus. Seuls 4 cycles étaient administrés avec une double dose de RTX à J1 et J15. En cas de neutropénie fébrile, la dose de fludarabine était ajustée. La survie globale à six mois était de 87,4% avec un taux de RC à 19,7% (IC à 95% :14,3-26,1) et RP à 73,9% (IC à 95%: 66,7-80,1). La MRD sanguine était négative à 59,3% (IC à 95%: 51,0 à 67,3). 3,1% de mortalité relative au traitement a eu lieu : infection pulmonaire, syndrome d'activation macrophagique, candidémie et septicémie. Le taux de neutropénie de grade III/IV était constant entre chaque cycle (45,9% à 53,2%). L'administration de G-CFS n'était pas systématique mais selon le taux de neutropénie. Cette étude montre que le RFC oral court avec une même bio-équivalence IV chez des patients en bon état général permet un taux de réponse satisfaisant avec de peu de toxicités. Les auteurs proposent avec un suivi de la MRD précoce, de ne pas poursuivre cycles de RFC (6 au total) si la MRD est négative au cycle 4, au prix d'une forte toxicité sans apport sur la survie globale (*Dartigeas. Leuk Lymphoma 2016*).

Ainsi, un RFC à doses atténuées peut être considéré comme une option de traitement viable chez les patients de plus de 70 ans, à condition que le patient soit physiologiquement en forme (score CIRS de 6 ou moins). En ce qui concerne la fonction rénale, en général, il est admis que la clairance de la créatinine de 70 ml/min est nécessaire pour une dose complète de RFC.

I.A.6.4.5 Traitements prophylactiques

Malgré l'utilisation de G-CSF et la prophylaxie anti-microbienne dans les essais de plusieurs de phase II et III, il n'y a pas eu de consensus sur sa mise en œuvre en pratique clinique de routine. Les patients plus jeunes tolèrent mieux un traitement sans l'utilisation de la prophylaxie de routine, et les taux d'infection sont faibles (*Hallek et al. Br J Haematol 2001*) (*Eichhorst et al. Blood 2006*) .

L'utilisation de G-CSF est hétérogène tout au long de la phase II et III. Par exemple, les deux essais de phase III, REACH et CLL8, diffèrent dans ce procès : le REACH préconise l'utilisation en routine de G-CSF à la discrétion du médecin traitant, mais le CLL8 préconise l'utilisation de G-CSF seulement lors de situations spécifiques (neutropénie de grade 3+ avec fièvre > 38,5 °C ou d'hypothermie)

L'essai REACH avait plus utilisé de G-CSF (58%) par rapport à l'essai CLL8 (18%) ce d'autant plus que les patients dans l'essai REACH étaient atteints de LLC en rechute / réfractaire, et donc ont un risque plus élevé de myélosuppression.

Dans l'étude rétrospective récente rapportée par Bouvet et al. sur l'intensité de dose avec le RFC sur 106 patients (âge médian 61 ans, de 21 - 83 ans dont 21,7% > 65 ans), 57,5% des patients avaient du G-CSF soit comme prophylaxie primaire ou prophylaxie secondaire lors du nadir. Ils ont rapporté une réduction de la neutropénie fébrile et de neutropénie grade 3+ à tout cycle (37,9% contre 65,9% des patients sans prophylaxie, p= 0,02). Cependant, le taux d'infection était de 19%, conforme à d'autres essais (*Bouvet et al. Haematologie 2012*).

Cependant, l'utilisation de G-CSF chez les personnes âgées ne bénéficient pas de données publiées. Il y existe une réduction notable du taux de neutropénie et de neutropénie fébrile; Pourtant, il reste controversé si elle réduit le taux global d'infection. Les patients > 70 ans avec une dose standard RFC sont plus susceptibles d'arrêter le traitement précocement en raison de la toxicité hématologique et des infections. Ainsi, l'utilisation de G-CSF peut être un outil supplémentaire pour permettre à ces patients de terminer leurs cycles de traitement.

La prophylaxie de la PCP devrait être utilisée chez les patients recevant un traitement par RFC et ayant une exposition corticostéroïde.

La prophylaxie antivirale par valaciclovir pendant la chimiothérapie est habituellement recommandée dans la plupart des essais cliniques avec RFC qui est myélosuppressif et lymphopéniant (*Wijermans P et al. Eur J Haematol 1993*). L'essai CLL8 n'a pas recommandé de prophylaxie antivirale de routine. Ils ont rapporté un grade 3+ taux d'infection virale de 4% (3% en >65 ans). L'infection zostérienne tardive peut se produire, et chez certains patients, une prophylaxie prolongée après la chimiothérapie est proposée (*Strati et al. Cancer 2013*).

I.A.6.4.6 Autres perspectives

Des combinaisons avec d'autres agents de chimiothérapie (pentostatine, bendamustine) ont également prouvé leur efficacité avec moins de toxicités. Ces traitements ont été étudiés en association avec le Rituximab, permettant de proposer un référentiel pour les personnes âgées et/ou avec des comorbidités (*Fischer et al. Leukemia Study Group. 2012*).

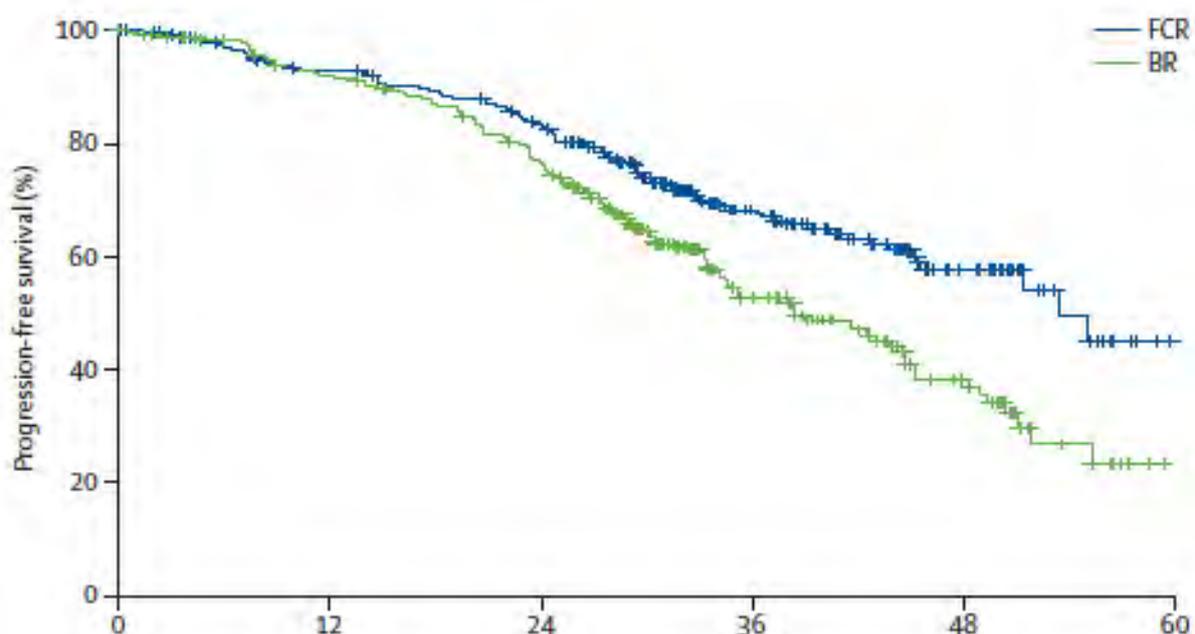
L'étude CLL10 du GCLLSG a évalué l'efficacité et la tolérance du traitement par rituximab et bendamustine (RB) par rapport au RFC en traitement de première ligne chez des patients avec

une LLC sans del(17p). Cinq cent soixante-quatre patients en bon état général ont été inclus. Le taux RC selon l'IWCLL était de 40,7% pour le RFC contre 31,5% pour le groupe RB. Les données de MRD sanguine (sensibilité 10^{-4}) étaient disponibles pour 355 patients en fin d'étude. Dans le bras RFC, 74,1% avaient une MRD négative contre 62,9% dans le bras RB. La médiane de PFS était de 53,7 mois dans le bras RFC et de 43,2 mois dans le bras RB (OR à 1,5 IC 95%(1,25 à 2,079); $p=0.001$). La différence de PFS était statistiquement non significative entre les deux bras chez les patients ≥ 65 ans, CIRS 4-6 ou > 1 CIRS. Aucune différence n'a été observée d'OS (à 36 mois de 90,6% pour le RFC vs.92.2% pour RB). Une neutropénie sévère a été le plus souvent observée dans le bras RFC (87,7% contre 67,8%, $p<0,001$), mais aucune différence significative dans l'incidence de l'anémie (14,2% contre 12,0%; $p=0.46$) ou de la thrombocytopénie (22,4% contre 16,5%; $p=0.096$) a été documentée. Les infections graves étaient significativement plus fréquentes (39,8% contre 25,4%, $p=0.001$) dans le bras RFC pendant la phase de traitement jusqu'au 6^{em}e mois de suivi, en particulier chez les patients âgés (48,4% vs 26,8%; $p=0.001$).

La mortalité liée au traitement a été respectivement de 3,9% (RFC) et 2,1% (RB). Pris ensemble, l'étude de CLL10 montre que le RFC reste le traitement standard chez les patients atteints de LLC avec peu de comorbidités, car il donne des taux de réponse complète plus élevés, une MRD négative, et une plus longue PFS par rapport à RB. Cependant, les patients âgés et ou avec des comorbidités pourraient bénéficier de RB (*Eichhorst. Lancet Oncol 2016*).

Figure 20 : PFS entre RFC et R-Bendamustine

La survie sans progression était significativement plus courte pour le RB en comparaison avec le RFC (médiane 41,7 mois IC95% (34,9-45,3) vs 55,2 mois (non évaluables), avec un OR= 1,643 ($p = 0,0003$)).



Une autre voie thérapeutique s'oriente vers de nouveaux anti-corps : alemtuzumab, obinutuzumab. L'ofatumumab a obtenu l'AMM dans le traitement de la LLC, chez les patients réfractaires à la fludarabine et à l'alemtuzumab : le taux OR était de 51% dans le groupe des patients réfractaires et 44% dans le groupe des maladies « bulky » (> 5cm) (Wierda et al. JCO 2010).

Depuis fin 2013, la prise en charge des patients, réfractaires ou avec une del(17p) s'oriente vers un traitement ciblé, grâce à des molécules spécifiques de la voie de signalisation : ibrutinib et idelalisib (cf perspectives).

L'allogreffe reste indiquée chez des patients jeunes réfractaires à plusieurs lignes de traitement ; l'absence de réponse ou une rechute précoce (dans les 12 mois) après une ligne thérapeutique par des analogues de purine, une rechute dans les 24 mois après avoir obtenu une réponse avec la thérapie combinée à base purine-analogique et une autogreffe, et chez les patients présentant des anomalies de p53 nécessitant un traitement (Dreger et al. Leukemia 2007).

Tableau 15 : Impact de la première ligne de traitement sur la survie sans événements et la survie globale

(Cramer et al. haematologica 2015)

Trai te ment	Nb de patient s	Âge rang moye n (ans)	Temps moyen d'observa -tion (mois)	EFS médi an (mois)	Taux EFS (%)			OS (mé dian e)	Taux de d'OS (%)		
					2ans	3ans	4ans		2ans	3 ans	4ans
RFC	403	59,7 30-80	52,5	Not reache d	85,7	77,1	14,2	Not reac hed	91,7	87,9	83,2
BR	115	62,4 34-78	26,1	Not reache d	80,8	72,3	54,3	Not reac hed	90,7	90,7	90,7
FC	571	58,3 33-60	56,1	50,3	76,8	65,7	51,6	93,6	89,9	84,6	78,2
F	272	61,2 33-80	74,8	32,8	64,2	44,7	31,6	78,2	88,1	78,0	68,0
Chlo ram bucil	99	70,6 65-80	52,6	14,8	36,3	26,0	14,2	64,9	82,1	76,1	64,5

Recommandations

Le choix du traitement dépendra donc des facteurs pronostiques, de l'état général, de l'âge et des comorbidités du patient. Trois groupes de patient sont définis par Cramer : « no go », « slow go » et « go go » (*Cramer et al Haematology 2015*) (tableau 18).

Pour des patients avec un stade de Binet A ou B, sans symptômes B, une surveillance est requise, avec un contrôle du bilan biologique tous les 6 mois pour évaluer le TDL et une consultation.

Chez les patients jeunes dit « fit » ou « go-go », qui ont des critères de traitement, le choix de ligne thérapeutique est fait après la confirmation ou non de la del(17p).

Sans mutation del(17)p, un traitement à base immuno-chimiothérapie est recommandé.

Tableau 16 : Traitement de première ligne recommandé dans la LLC

STADES	« Fitness »	del(17)p et/ou mutation TP53	Traitement
Binet A-B Rai 0-II Maladie Inactive	Non nécessaire	Non nécessaire	Aucun
Maladie active ou binet C ou Rai III-IV	Go-Go	Non	RFC (RBenda avant 65ans ?)
		Oui	Ibrutinib, Idélalisib +rituximab (greffe allogénique)
	Slow go	Non	Chlorambucil +Obinutuzumab (GA-101) ou + Rituximab ou + Ofatumumab
		Oui	Ibrutinib, Alemtuzumab, Rituximab ou Ofatumumab

I.B La Relative Dose Intensité (RDI)

I.B.1 Rappel sur la RDI

De manière générale, l'observance est généralement quantifiée par la dose administrée sur une période déterminée et exprimée en pourcentage de la dose prescrite. Une valeur seuil arbitrairement fixée entre 70 et 95 % définit le critère de « non-observance » (la variable mesurée est souvent désignée comme medication possession ratio (MPR)). La cause la plus fréquente de mauvaise observance est l'oubli de prise (au moins 30 % en pratique générale) (*Despas et al. Cancer, 2013*).

La RDI est calculée comme le rapport de la dose effectivement délivrée au fil du temps à l'intensité de la dose standard.

I.B.2 Facteurs de risque de diminution de la RDI

II.B.2.1 L'âge

L'âge est un facteur de risque indépendant de diminution de la RDI. Dans l'étude de Borel, l'âge > 73ans, en analyse multivariée, a un impact sur la RDI (OR=4,42; IC95 (1,27-15,35)) (*Borel et al. Cancer 2013*), dans les LBDGC. Lyman montre que l'âge < 60 ans est un facteur prédictif de diminution de la RDI, chez 4522 lymphomes non Hodgkinien agressifs (*Lyman GH et al. JCO 2004*) d'autant plus important chez les patients qui avaient reçu du G-CSF en prophylaxie.

Dans l'étude de Denduluri et al, le pourcentage de patients qui ont reçu une réduction RDI (<85%) augmente généralement avec l'âge chez les personnes ayant un cancer du sein, un cancer colo-rectal, un lymphome de Hodgkin et un lymphome non hodgkinien (*Denduluri et al. JNCC 2015*).

II.B.2.2 Nature et sévérité de la pathologie

Dans l'étude de Denduluri, l'incidence des retards de dose, les réductions de doses, les doses manquantes et la diminution de RDI étaient les plus faibles chez les patients atteints d'un cancer du sein et plus élevée chez les personnes atteintes du cancer colo-rectal. L'incidence de l'ensemble de ces données a dépassé 40% dans le lymphome non Hodgkinien et 55% dans le lymphome de Hodgkin (*Denduluri et al. JNCC 2015*).

Dans l'étude de Borel et al, dans les LBDGC, un stade IPI (International Pronostic Index) élevé a un impact significatif sur la RDI (OR=4,60 ; IC95%(1,48-14,30) p=0,008) (*Borel et al. Cancer 2013*) (*Lyman GH et al. JCO 2004*).

Dans le cancer du sein, une étude rétrospective chez 20 799 patients atteints d'un cancer du sein et traités avec un traitement adjuvant, montre que la RDI >85% avait lieu pour 55,5% des patients, ce d'autant plus si ils étaient âgés, si le traitement comportait du Cyclophosphamide,

du Méthotrexate (etc..) et que la prophylaxie par G-CSF n'avait pas lieu (*Lyman GH and al. JCO. 2003*).

II.B.2.3 Le poids

Dans l'étude de Denduluri, le poids serait aussi un facteur d'élévation de la RDI du fait du calcul du poids idéal ou plafonné à une surface corporelle de 2 m² (*Denduluri et al. JNCC 2015*). Une autre étude toulousaine montre que l'obésité est facteur de mauvaise réponse au traitement dans les LAM et a un impact sur la survie globale (*Tavitian et al. Ann Oncolgy 2016*).

II.B.2.4 Les comorbidités

Dans les LBDGC, les comorbidités n'ont pas d'impact sur la RDI (*Borel et al. Cancer 2013*). Une autre étude montre que l'ECOG avancé est un facteur de risque prédictif de diminution de la RDI (*Lyman GH et al. JCO 2004*).

Denduluri et al, ont montré que les incidences de la réduction RDI étaient plus élevées chez les patients traités pour des cancers solides (seins, colorectal) dont les activités quotidiennes sont limitées (statut de performance ECOG ≥ 1) (*Denduluri et al. JNCC 2015*).

II.B.2.5 Le lieu de traitement et le type de prescripteur

Dans les LBDGC, le lieu de traitement a un impact sur la RDI : la RDI est significativement plus élevée dans le centre hospitalier de Toulouse que dans les centres privés ou les centres hospitaliers généraux ($p=0,003$) (*Borel et al. Cancer 2013*).

Dans l'étude de Bouvet, dans la plupart des cas, une réduction de RDI n'était pas liée à l'état de la maladie ou aux comorbidités, mais plutôt à la décision du médecin individuel (*Bouvet et al. Haematologica 2013*).

Dans l'étude de Denduluri, la réduction d'au moins de 15% de la dose était moins fréquente lorsque les doses planifiées initiales ont été respectées en comparaison aux schémas standards utilisés. Ainsi, peut-être que certains médecins ont prévu une réduction de RDI (par exemple, avec des réductions de doses prévues ou nombre de cycles inférieurs à la norme prévue) avant l'initiation effective de la chimiothérapie. En d'autres termes, les médecins ont réduit l'intensité de la dose à la fois en anticipation et en réponse à la toxicité (*Denduluri et al. JNCC 2015*).

Schleifer et al. (*Schleifer SJ, Cancer 1991*) ont étudié le profil du médecin (nonadherent physician) à partir d'une cohorte de patientes traitées pour cancer du sein par 29 médecins et dans trois centres différents pendant 26 semaines d'observation. Cette étude montre que le médecin respecte d'autant moins les recommandations qu'il travaille dans une structure de taille réduite, avec un nombre restreint de patients et de collaborateurs et que son patient est

âgé. En pratique médicale courante, cette non-observance engendrée directement par le médecin, est la moins étudiée mais indéniablement existante. Le comportement médical « non observant » peut être occasionnel ou récurrent, singulier ou collectif. Ces déviations sont favorisées par le changement périodique des recommandations, le défaut d'information ou un profil sociologique du prescripteur (âge avancé, exercice en solo, formation incomplète ou non entretenue).

II.B.2.6 Le statut socio-économique

Dans les LBDGC, le SSE n'est pas un facteur de risque indépendant de baisse de la RDI (*Borel et al. Cancer 2013*).

Toutefois, le niveau éducatif influence le niveau de compréhension et donc de motivation du patient, mais inversement il pourrait aussi influencer l'attitude du médecin et le niveau d'exigence quant à la qualité des soins. L'influence du facteur géographique sur les conditions d'administration des traitements anticancéreux n'a pas fait l'objet d'études exhaustives en France. Cependant, deux études américaines montrent que la vie en milieu rural représente un facteur négatif de survie chez les patients traités par chimiothérapie pour un lymphome (*Loberiza Jr. FR, J Clin Oncol 2009*), ou par greffe de cellules hématopoïétiques pour une hémopathie maligne (*Rao K, Biol Blood MarrowTransplant 2007*).

II.B.3 RDI et LBDGC

L'impact de la dose de médicament sur les résultats a été étudiée dans les lymphomes agressifs en mesurant l'influence de la RDI sur la PFS et l'OS. Grâce à cette méthodologie, il a été démontré que, dans les LBDGC traités avec CHOP, une réduction supérieure ou égale à 30% de RDI pour le cyclophosphamide ou les anthracyclines influence sérieusement la PFS et l'OS (*Wildiers H et al, Crit Rev Oncol Hematol. 2011*).

Dans une étude américaine, sur grande cohorte de patients atteints de LBDGC et traités par un traitement standard type CHOP, chez plus de 40% des patients, traités dans des centres privés de petite taille, il existait une baisse de la RDI de 15% (*Lyman et al. 2004*). Des résultats similaires avec 10-30% de RDI réduite entraînant une diminution de PFS et OS chez les patients DLBCL (*Yamaguchi H et al. J Clin Exp Hematop. 2011*) (*Terada Y et al. J Exp Clin Cancer Res. 2009*).

A Toulouse, une étude similaire par Borel et al. ont montré que 25% des patients atteints d'un LBDGC avaient en fait une diminution de 15% de RDI (*Borel et al.Cancer 2015*).

Pour la LLC, à Toulouse, le traitement par RFC est administré selon les recommandations françaises. Cependant, parfois le médecin prescripteur modifie les dosages des trois médicaments selon l'âge, la fonction rénale, la myélosuppression anticipée ou documentée, et

l'évolution des recommandations pour la dose du rituximab : 375 mg/m² 6 cycles, ou 375 mg/m² Cycle 1, puis 500 mg/m² Cycles 2-6.

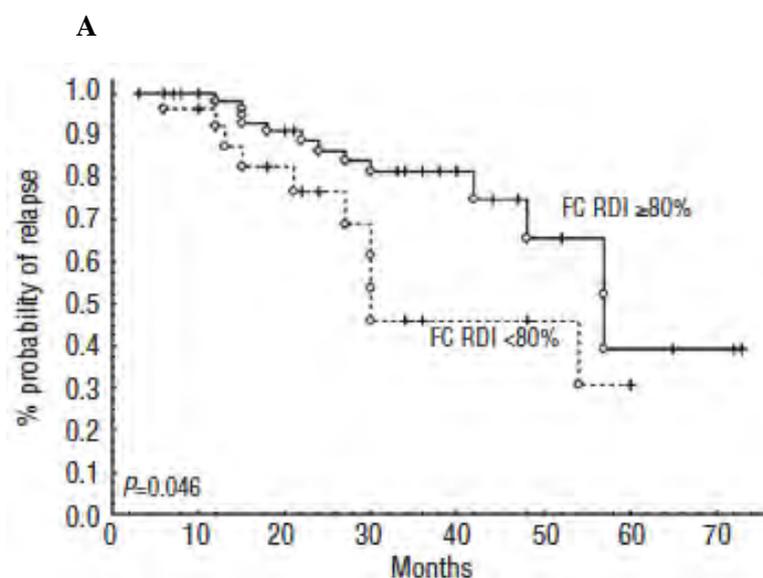
D'autres résultats similaires ont été trouvés avec le RFC. L'étude de Bouvet et al, en 2013, a analysé rétrospectivement, dans la région Midi-Pyrénées, entre 2005 et 2011, 106 patients avec une LLC traités par RFC. Au moment de l'évaluation, le taux de réponse globale était de 100%, avec 72,9% de RC clinique, et 26% de RC intermédiaire. Près de la moitié des patients ont reçu des doses de RFC standard. Cependant, une diminution de plus de 20% de RDI est remarquée soit avec le FC seul, ou le rituximab seul, ou l'association des trois drogues (Bouvet et al. Haematologica 2013) :

- Pour le FC, les facteurs prédictifs d'une réduction de dose étaient l'âge de plus de 65 ans ($p = 0,02$) et le sexe féminin (41% des femmes et 17% des hommes avaient réduit les doses FC; $p = 0,01$). Le stade de Binet ni la fonction rénale imputaient sur la RDI du FC.
- Pour le rituximab, aucune relation n'a été trouvée avec le stade de Binet, le sexe, l'âge, le nombre de leucocytes, ou la fonction rénale.

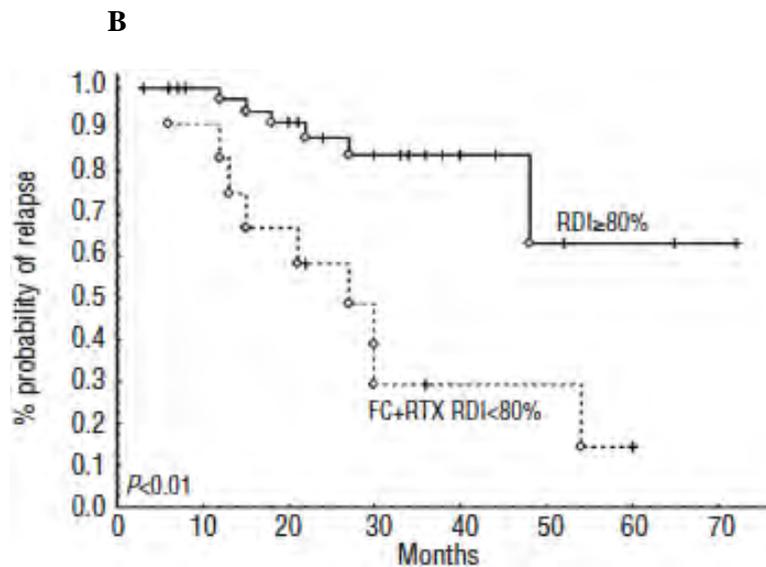
Les raisons de la baisse de RDI du FC et/ou du R sont : l'altération de la fonction rénale (18,5%), une toxicité hématologique et/ou infectieuse (induisant des retards de dose et, par conséquent, la réduction de RDI, 32,7%), l'anticipation de la toxicité et la dose réduite de rituximab à 375 mg/m² (décidé dans 52,8% par le médecin prescripteur).

En analyse univariée, les réductions de dose du FC (figure 29 A) et du Rituximab ont eu un impact sur la PFS, ainsi que sur l'éradication le MRD en fin de traitement. Les réductions de doses de FC et des doses de rituximab ont entraîné une diminution spectaculaire de la PFS (médiane 24 mois contre 60 mois sans ajustement de dose, $p < 0,01$ (figure 29 B). La réduction de la dose de FC était fréquente (62% de réduction étaient > 10% et 24% étaient > 20%).

Figure 28 : Impact de l'intensité de la dose sur la survie sans progression après RFC
A : Réduction de plus de 20% de la dose initiale de la fludarabine et cyclophosphamide compromet la PFS.



B : Réduction de plus de 20% des doses de FC et de rituximab altère considérablement la PFS après RFC, par rapport à des doses standard de RFC (RDI > 80%).



Transition

Un schéma d'immuno-chimiothérapie, par RFC est devenu le standard thérapeutique chez les sujets jeunes sans comorbidités. Il induit des taux élevés de réponse clinique et moléculaire. Ce traitement, appliqué aux personnes âgées de plus de 65 ans a prouvé récemment son efficacité par rapport au RB, un des standards de traitement pour cette catégorie de patients. Maintenir une RDI élevée contribue à améliorer la PFS et la survie globale.

Néanmoins, ce schéma est lourdement grevé de toxicités hématologiques, infectieuses et des complications nécessitant un suivi précis, dans le contexte d'un relation hôpital-ville fluide.

C'est pourquoi nous avons proposé dans notre étude, un suivi par une infirmière coordinatrice, AMA (Assistance Médicale Ambulatoire), randomisé contre un suivi standard. Pour développer ce projet, nous allons revenir sur le parcours du soin du patient en cancérologie, de l'annonce, à la phase active puis à la phase d'après cancer. Nous développerons ensuite, l'historique d'AMA et le concept de « Nurse Navigator » puis son application toulousaine notamment dans les LBDGC.

I.C Le parcours de soins

II.C.1 Le parcours de soins

II.C.1.1 Généralités

La prise en charge des maladies chroniques, y compris le cancer est de plus en plus complexe car elle fait appel à de multiples intervenants. La spécialisation croissante des professionnels de santé amplifie le phénomène. Ainsi, le champ de la santé, selon l’OMS, intègre une prise en charge globale (sanitaire et sociale) des individus.

L’amélioration de la qualité de la prise en charge clinique, thérapeutique et de l’accompagnement des malades atteints de maladies chroniques, passe d’abord par de bonnes pratiques professionnelles.

Le parcours de soins comprend, pour le patient, le juste enchaînement et au bon moment de ces différentes compétences professionnelles liées directement ou indirectement aux soins : consultations, actes techniques ou biologiques, traitements médicamenteux et non médicamenteux, prise en charge des épisodes aigus (décompensation, exacerbation), autres prises en charge (médico-sociales notamment, mais aussi sociales)... Il nécessite l’action coordonnée des acteurs de la prévention du sanitaire, du médico-social et du social. Il intègre les facteurs déterminants de la santé que sont l’hygiène, le mode de vie, l’éducation, le milieu professionnel et l’environnement.

Si le parcours d’une personne donnée est unique, à l’échelle d’une population on peut repérer et organiser des typologies de parcours, calibrer et anticiper les ressources nécessaires. Il comprend plusieurs étapes :

- l’endroit et la manière dont la prise en charge est effectivement réalisée et, le cas échéant, la manière dont elle devrait l’être.
- le coût et l’efficacité de chaque intervention (ressources mobilisées par personne).
- l’offre et l’organisation des prises en charge.

Plusieurs outils sont disponibles pour le professionnel de santé (HAS mai 2012):

- Le programme personnalisé de soins (PPS) : c’est un outil partagé par le patient et les professionnels. Il est le reflet d’une démarche qui s’appuie sur une évaluation globale de la situation du patient et de ses besoins en tenant compte de ses préférences. Il est organisé en deux parties : d’une part la description des objectifs et interventions établis avec le patient, d’autre part la planification du suivi (examens biologiques à répéter, radiologiques, consultations de spécialistes, ...).

II.C.1.2 En phase initiale

Lors de la découverte de tous cancers solides ou hématologiques, plusieurs étapes sont nécessaires pour aborder le diagnostic.

II.C.1.2.1 Rôle du médecin généraliste

Le rôle du médecin traitant est à l'heure actuelle le premier maillon de la chaîne.

- Il doit alerter le patient sur des symptômes nouveaux, toucher les populations les plus démunies et les moins accessibles aux messages de prévention et de dépistage, de part sa proximité et sa relation de confiance avec le patient. Pour la prévention primaire, son rôle est d'identifier les facteurs de risques pour chaque patient, d'informer sur les risques ou les conséquences, et de proposer une aide pour modifier les comportements.
- Résultat d'un dépistage positif ou issue finale d'une série d'examen complémentaires effectuée devant un point d'appel, le diagnostic de cancer est souvent initié par le médecin généraliste. Il doit ensuite orienter le patient dans la bonne filière de soins, sans perte de temps, pour la confirmation histologique de la suspicion du cancer et ce à moindre coût par la pression de la sécurité sociale et le plus rapidement possible par la pression du patient.

D'après le rapport de la Commission d'orientation sur le Cancer de 2002 et selon une étude du CREDES (« Clientèle et motifs de recours en médecine libérale en France »): «En 100 séances, les généralistes comme les spécialistes examinent un peu plus de 2 tumeurs (2,2). 71 % des tumeurs sont observées chez les généralistes et 29% chez les spécialistes. Chez les seuls généralistes, on comptabilise 3,1 tumeurs pour 100 visites (dont plus des 2/3 sont malignes) et 1,8 pour 100 consultations (dont un peu plus du tiers sont malignes). »

L'accès aux soins est aussi un facteur discriminant du fait des déserts médicaux, de l'accès parfois lointain aux centres d'imagerie ou d'anatomopathologie. La spécialisation et la diversité des cancers par l'approche moléculaire et génomique, rend les diagnostics plus précis. Une relecture des prélèvements dans les centres spécialisés, est recommandée pour confirmer la pathologie initiale (exemple : Lymphopath à Toulouse) et peut ainsi rendre le délai de prise en charge plus long.

Ainsi, le délai de prise en charge apparaît comme un élément essentiel, et conditionne parfois, la prise en charge thérapeutique et influence le pronostic.

II.C.1.2.2 L'annonce

Le dispositif d'annonce qui est une mesure phare du 1er Plan Cancer (2003-2007), prévoit des temps de discussion et d'explication sur la maladie et les traitements afin d'apporter au patient une information adaptée, progressive et respectueuse. Ce dispositif s'organise, en 4 temps :

- un temps médical comprenant l'annonce du diagnostic et la proposition de traitement,
- un temps d'accompagnement soignant permettant au patient ainsi qu'à ses proches de compléter les informations médicales reçues, de l'informer sur ses droits et sur les associations pouvant lui venir en aide,
- un temps de soutien proposant un accompagnement social et l'accès à différents soins dits de support (psychologue, kinésithérapeute, nutritionniste, prise en charge de la douleur, etc.),
- un temps d'articulation avec la médecine de ville pour optimiser la bonne coordination entre l'établissement de soins et le médecin traitant

Une enquête intitulée « parcours de femmes » (enquête SOFRES entre novembre 1993 et mai 1995 auprès de 2874 femmes souffrant d'un cancer féminin) établit que près de la moitié des diagnostics de cancer du sein sont annoncés par le généraliste ou le gynécologue.

II.C.1.2.3 Les outils disponibles

La Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) : elle réunit plusieurs médecins de différentes spécialités selon le type de cancer, propose le traitement anti-cancéreux le mieux adapté, fondé sur des référentiels de traitements déjà validés. Elle rédige un compte rendu de la RCP, intégré dans le dossier médical et transmis au médecin traitant et contribue à établir un PPS. Elle peut proposer un essai clinique, le cas échéant.

Le PPS, document de synthèse, est remis au patient, dans le cadre du dispositif d'annonce, à l'issue de la RCP, par le médecin. Les différentes étapes de traitements, la durée théorique ainsi que les dates des examens d'évaluation et divers rendez-vous (psychologues etc...) sont présentées. Le PPS peut être modifié en fonction de la tolérance au traitement et des résultats des examens.

Le plan cancer 2013 confirme que les parcours personnalisés visent aussi à améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de cancer. Ils permettent de repérer plus précocement les fragilités sociales des personnes atteintes pour leur assurer un accompagnement visant au maintien des ressources et à la continuité de la vie sociale et professionnelle.

Dans le domaine des leucémies aiguës, Bertoli et al, s'est intéressée à l'impact du délai de prise (TDT) en charge du patient entre le diagnostic et le traitement par chimiothérapie d'induction sur la survie globale, la mort précoce, et le taux de réponse dans une série rétrospective de 599 patients atteints de LAM nouvellement diagnostiquées traitées entre 2000 et 2009.

Les causes principales de retard à la chimiothérapie sont l'attente des anomalies cytogénétiques (qui peuvent guider la prise en charge diagnostique), un diagnostic hors du

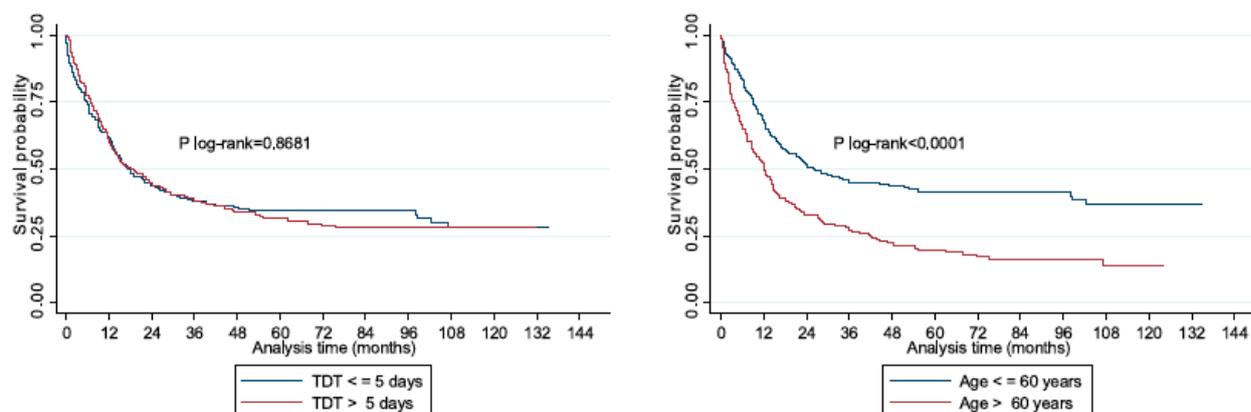
centre hospitalier référent (ici le CHU de Toulouse) et hors de l'unité d'hématologie et les infections.

En analyse univariée, les critères liés au patient tels que l'âge de plus de 60 ans, l'ECOG >2 et les critères liés à la pathologie initiale tels que une atteinte extra-médullaire ou une leucostase sont des facteurs prédictifs de mortalité précoce, de mauvaise réponse et diminution de la survie globale (cf tableau 19) (Bertoli et al. Blood 2002).

Tableau 17 : Analyse univariée de mortalité précoce, de réponse complète/incomplète et de survie globale

Variable	n = 599	Early death (n = 58)		Response CR/CR1 (n = 432)		Overall survival (months)	
		n (%)	P value*	n (%)	P value*	Median survival	P value†
Age (years)			.0010		.0018		<.0001
≤60	358	23 (6.4)		275 (76.8)		26.1	
>60	241	35 (14.5)		157 (65.1)		12.1	
ECOG performance status			.0001		.0002		.0001
0	173	7 (4.0)		144 (83.2)		35.7	
1	196	14 (7.1)		145 (74.0)		16.6	
2	65	9 (13.8)		41 (63.1)		12.3	
3-4	20	6 (30.0)		12 (60.0)		6.9	
Secondary AML			.0005		<.0001		<.0001
De novo	477	36 (7.5)		366 (76.7)		23.0	
Secondary	122	22 (18.0)		66 (54.1)		8.6	
Extramedullary involvement [n (%)]			<.0001		<.0001		.0004
No	357	19 (5.3)		281 (78.7)		23.7	
Yes	151	16 (10.6)		103 (68.2)		13.5	
Leukostasis [n (%)]			<.0001		<.0001		<.0001
No	562	44 (7.8)		416 (74.0)		19.7	
Yes	21	10 (47.6)		6 (28.6)		1.0	
Cytogenetics			.0527		<.0001		<.0001
Favorable	61	2 (3.3)		58 (95.1)		NR	
Intermediate	394	46 (11.7)		286 (72.6)		20.7	
Adverse	144	10 (6.9)		88 (61.1)		9.5	
ELN			.1432		<.0001		<.0001
Favorable	126	8 (6.3)		114 (90.5)		NR	
Intermediate I	168	19 (11.3)		120 (71.4)		20.8	
Intermediate II	161	21 (13.0)		110 (68.3)		15.4	
Adverse	144	10 (6.9)		88 (61.1)		9.5	

Figure 22 : Survie globale (courbe de Kaplan-Meier) selon (A) le temps entre le diagnostic et le traitement (avec un seuil à 5 jours), (B) l'âge.



En analyse multivariée, TDT n'a eu aucun impact sur la survie globale ($p=0,4095$) par rapport à l'âge > 60 ans, LAM secondaire, au taux de globules blancs > 50 G / L, des groupes à risque de l'ELN (European Leukemia Net), et le statut de performance ECOG.

II.C.1.3 En phase active

L'initiation de chaque cycle de chimiothérapie, reste l'occasion de collecter les effets indésirables du traitement, et d'évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement.

Le prescripteur se réfère alors à l'examen clinique, au bilan biologique et éventuellement à l'imagerie. Cependant, la prise en charge peut-être retardée et parfois, engager le pronostic vital du patient car les toxicités des traitement, ou les maladies réfractaires au traitement, ne sont pas connus par les patients.

L'éducation du patient par son médecin est une étape essentielle dans le plan de soins, mais peut-être fastidieuse et longue, et dépendre du statut socio-économique du patient, de la barrière de langue etc...

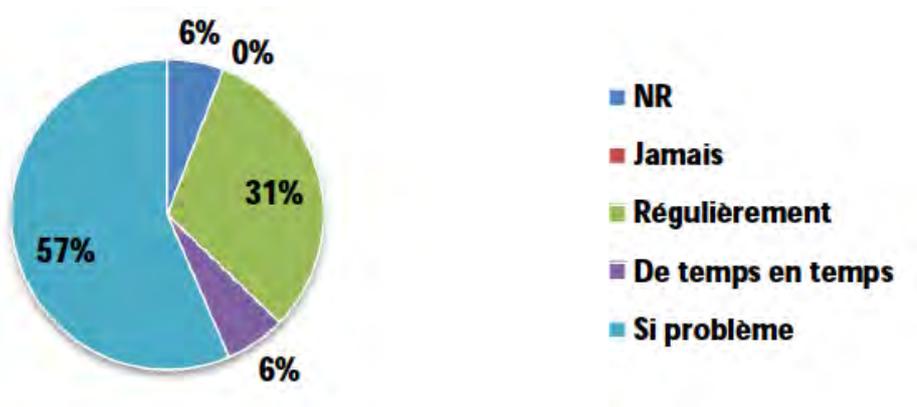
Ainsi, les effets secondaires de chimiothérapie sont généralement gérés par des appels téléphoniques dans l'unité d'oncologie, et moins vers le prescripteur du traitement.

Les appels imprévus des patients, en particulier lorsque pris en vertu de stress et du manque de fiabilité et/ou d'objectivité du patient (par exemple, l'évaluation correcte de ses propres symptômes), ne correspondent pas nécessairement l'organisation de l'hôpital (par exemple, le médecin traitant ou les infirmières ne peuvent pas être toujours disponibles sur le téléphone).

Néanmoins, il existe un décalage entre cette volonté politique forte de mettre le médecin généraliste au centre de la prise en charge multidisciplinaire et le faible pourcentage de patients suivis en ville pendant la phase active de la maladie.

Selon les statistiques de l'Observatoire de Médecine Générale de 2007, les médecins généralistes, en France, suivraient en moyenne 19.8 patients atteints d'un cancer et pratiqueraient en moyenne 63.8 «actes» de cancérologie par an. Si l'on compare ces données à celle de 1997, on s'aperçoit que ces chiffres ont quasiment doublé en 10 ans, puisque le nombre de patients par médecin était de 10.6 et le nombre d'actes de 37.3 pour l'année 1997 (cf figure 24). 94% des médecins traitants interviewés « voient » leurs patients pendant ce temps de prise en charge : 57% d'entre eux en cas de problème, 31% de façon régulière.

Figure 23 : Consultation du médecin généraliste pendant la prise en charge du cancer



Légende : NR : non répondu

Lors de la phase active, nous disposons de peu de données évaluant le pronostic en fonction des critères cliniques, et socio-démographiques. Outre des paramètres liés aux caractéristiques physiques du patient ou à la maladie, le statut socioéconomique (SSE) et le lieu de traitement peuvent aussi interférer avec la dose intensité relative (RDI). En effet, certaines caractéristiques socio-économiques, comme le niveau d'éducation et le statut professionnel, ont déjà été montré pour être associé à l'accès au traitement et à la survie chez les patients avec lymphomes non Hodgkiniens..

Dans l'étude de Borel et al, évaluant les facteurs de risques de diminution de la RDI dans le LBDGC, aucun gradient socio-économique n'a influencé la RDI. Cependant, les auteurs observent un effet protecteur du fait d'appartenir à un niveau de classe social intermédiaire par rapport à un niveau socio-économique aisé (Borel et al. Cancer 2015).

Tableau 18 : Données socio-démographiques de 412 patients avec un LBDGC avec les données sur la RDI, inclus dans l'étude de cohorte AMARE
(Borel et al. Cancer 2015).

		Total		RDI < 85% (n = 72)		RDI ≥ 85% (n = 340)		P value ^a
		n	%	n	%	n	%	
Occupational status	active	123	29.9	22	30.6	101	29.7	0.861
	inactive/retired	268	65.1	46	63.9	222	65.3	
	missing	21	5.1	4	5.6	17	5	
Cohabiting status	not alone	253	61.4	41	56.9	212	62.4	0.271
	alone	125	30.3	26	36.1	99	29.1	
	missing	34	8.3	5	6.9	29	8.5	
Socioeconomic status (quintile of EDI national scores)	1: highly favoured	74	18.0	12	16.7	62	18.2	0.101
	2: favoured	72	17.5	20	27.8	52	15.3	
	3: intermediate level	96	23.3	11	15.3	85	25	
	4: deprived	89	21.6	17	23.6	72	21.2	
	5: highly deprived	65	15.8	11	15.3	54	15.9	
	missing	16	3.9	1	1.4	15	4.4	

In bivariate analyses, p-values derived from the chi2 test ^a.

DLBCL: diffuse large B-cell lymphoma; RDI: relative dose intensity; EDI: European deprivation index.

Ils montrent aussi que la mauvaise observance au traitement est aussi fortement associée à une survie globale médiocre indépendamment de l'âge des patients, du sexe, du statut socio-économique, des comorbidités, du score IPI, des protocoles de chimiothérapie et du lieu de traitement.

Les patients traités dans des centres privés étaient susceptibles d'avoir une meilleure survie que ceux traités dans les centres hospitaliers publics et universitaires, après ajustement pour les facteurs confondants. Le SSE des patients évalués par le niveau de vie au moment du diagnostic n'a eu aucun effet ni sur l'observance du traitement, ni sur la survie globale.

Tableau 19 : Place du traitement des 412 patients avec un LBDGC avec les données de la RDI, inclus dans l'étude de cohorte AMARE
(Borel et al. Cancer 2015).

		Total		RDI < 85% (n = 72)		RDI ≥ 85% (n = 340)		P value ^a
		n	%	n	%	n	%	
Place of treatment	Private centres	104	25.2	22	30.6	82	24.1	0.002
	TUMC	180	43.7	18	25	162	47.7	
	Community hospitals	128	31.1	32	44.4	96	28.2	

In bivariate analyses, p-values derived from the chi2 test ^a.

DLBCL: diffuse large B-cell lymphoma; RDI: relative dose intensity; TUMC: Toulouse university medical centre.

II.C.1.4 L'après cancer

Le plan cancer 2009-2013 a permis de montrer que les PPS et le suivi après-cancer, ont été définis et expérimentés dans l'objectif de continuer les prises en charge globales et d'un accompagnement social pendant et après les traitements. Conçus pour mieux coordonner la prise en charge avec les médecins et les autres intervenants de ville, ils sont désormais un élément constitutif du dispositif d'autorisation des établissements de santé et bénéficient d'un format proposé au niveau national. Ils doivent encore être déployés plus largement auprès de l'ensemble des patients.

Le suivi du patient repose sur des consultations systématiques ou réalisées « à la demande » (du patient, d'un tiers etc). La consultation de suivi représente encore aujourd'hui le standard de prise en charge. Toutefois, l'expérience montre que les modalités de suivi sont très variables d'un centre à l'autre et pour l'essentiel fonction de la pathologie, de la demande du patient (variable en fonction du profil psychologique et du niveau éducatif), de la distance avec le domicile, de l'âge et des comorbidités, des éventuelles contraintes protocolaires.

Une illustration saisissante du manque de consensus et de rationalité dans le suivi systématique est fournie par l'étude de Donnelly et al, basée sur un questionnaire adressé à 562 oncologues en charge du suivi de cancers du sein. Moins de 10% appliquent les recommandations officielles ; le suivi médian est supérieur de 2 ans par rapport aux recommandations ; et les facteurs associés à un suivi « raccourci » sont, entre autres, le volume d'activité du centre et l'âge avancé de la malade (Donnelly et al. Ann Oncology 2007).

La consultation de suivi est d'autant plus problématique qu'elle est confrontée à des difficultés de nature très diverses tels qu'une limitation physique, des co-morbidités souvent éloignées de la compétence de l'oncologue, des désordres psychologiques ou simplement émotionnels, des problèmes professionnels, des difficultés de couple, de troubles de la sexualité ...

Par exemple, dans les lymphomes, le diagnostic de rechute n'est que rarement porté chez un malade asymptomatique (absence de plainte, examen clinique négatif). Dans les lymphomes agressifs (LBDGC), le diagnostic de rechute est porté dans 86% des cas chez des malades symptomatiques (Guppy et al. Leuk Lymphoma 2003). Dans cette même étude, la tomographie systématique a contribué au diagnostic de rechute asymptomatique dans seulement 5,7% des cas de rechute, une contribution considérée comme négligeable (Guppy et al. Leuk Lymphoma 2003).

Ainsi, dans les lymphomes agressifs, il vient d'être montré que les patients qui, à 24 mois, n'ont pas présenté d'événements, ont très peu de chance de rechuter mais vont être progressivement exposés à des pathologies associées (Maurer et al. JCO 2014). Au total, pour

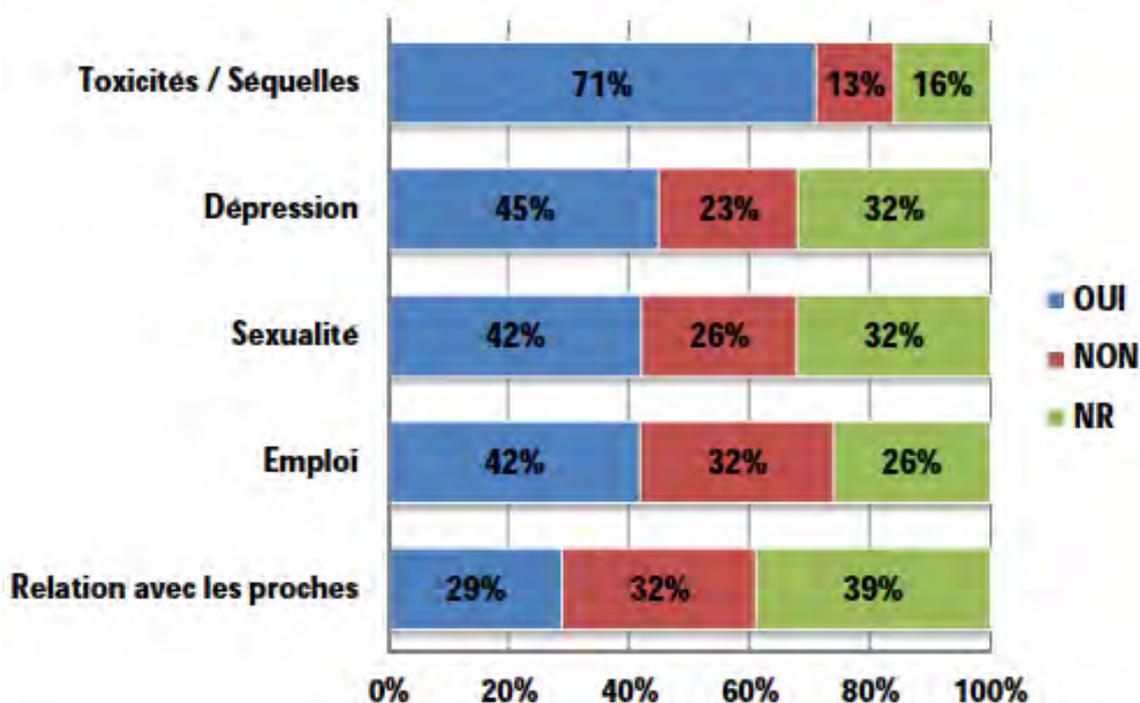
les lymphomes, il n'est pas évident que le suivi systématique en milieu spécialisé et encore moins l'imagerie dite de surveillance, apportent une contribution significative à la sécurité des soins (El-Galaly et al. JCO 2015).

Dans les leucémies aiguës, la situation est différente dans la mesure où au moins la moitié des rechutes sont détectées par la biologie chez des malades asymptomatiques (Huang et al. Blood 2007). La détection précoce d'anomalies sanguines peut avoir des implications significatives dans certaines situations (confirmation par le myélogramme, analyses moléculaires, vérification du liquide céphalo-rachidien le cas échéant, reprise éventuelle d'un traitement ..).

Une des questions les plus centrales du suivi dans l'après-cancer est de définir la place respective du médecin généraliste et de l'oncologue.

Suite au deuxième plan cancer, une étude a été faite chez 31 médecins généralistes qui identifient les problèmes de l'après cancer chez leur patient.

Figure 24 : Problématiques de l'après-Cancer



Au vu de ces résultats, les problématiques sont d'abord d'ordre médical : 71% sont en lien avec les toxicités ou les séquelles des traitements et 45% sont d'ordre psychologique : dépression, angoisse, anxiété.

En théorie, le suivi des patients s'établit sur la base d'une collaboration cordiale et équilibrée entre d'une part le médecin généraliste et d'autre part, le spécialiste, principalement l'oncologue mais aussi d'autres spécialistes susceptibles d'intervenir en fonction des complications éventuelles (ex : le cardiologue pour une complications cardio-vasculaire).

Dans ce modèle, le médecin généraliste intervient à la demande en fonction des complications qui surviennent, l'oncologue intervient quant à lui sur base de consultations régulières systématiques. Ce modèle de soins partagés (« shared care model ») est remis en cause pour de multiples raisons qui tiennent aux insuffisances des deux filières.

La « tension » créée entre ces deux filières s'exprime par un ressenti négatif de la part notamment du médecin généraliste et ce ressenti peut impacter la confiance du patient vis-à-vis de l'ensemble du système de soin. Dans une enquête new-yorkaise récente, les médecins généralistes expriment une grande frustration en rapport avec le fait de ne plus pouvoir suivre leurs patients qui seraient ainsi « détournés » par la filière oncologique ; ils expriment leur déception de ne pas être consulté pour les décisions et de ne pas pouvoir communiquer aisément avec l'oncologue, surtout lors que celui-ci travaille dans un centre universitaire (*DiCicco-Bloom et al. J cancer Surviv, 2013*).

Ainsi, se pose le problème aux États-Unis de la prise en charge de la phase initiale par l'isolement social, démographique et les ressources. En Europe, c'est à la phase active, que le patient est plus isolé dans le parcours de soin car du fait de la couverture sociale universelle il existe moins d'inégalités sociales à la phase initiale. En effet, du fait de localisation géographique, du centre public ou privé, général ou universitaire, et même à l'intérieur du centre, des inégalités peuvent apparaître.

Par exemple à l'ICUT-Oncopole, le service d'hématologie, composé de 4 unités, navigue à flux tendu sur le nombres de places disponibles pour traiter le patient et respecter les intervalles entre chaque chimiothérapie. Il n'est par rare que les patients soient hospitalisés dans 3 unités différentes pour 3 cycles différents et ainsi se référer à des médecins sur-spécialisés dans un domaine différent de leur pathologie initiale (hospitalisation traditionnelle, puis de HDJ puis greffe). Le parcours de soins est respecté mais source d'angoisse et de stress pour le patient qui ne s'adresse pas à un médecin référent du début à la fin de son parcours de soins.

De plus, plus particulièrement en hématologie, la phase active du traitement reste une période à haut risque, du fait des effets secondaires des chimiothérapies parfois très important, des saignements, des sepsis sévères. Cela peut impacter sur l'observance du traitement par une diminution de la dose intensité liée aux effets toxiques ou de la perception négative des patients sur le traitement.

A Toulouse, il nous est paru évident que l'introduction de l'infirmière de coordination dans la gestion du suivi a considérablement facilité la communication entre le médecin généraliste et l'oncologue (AMA).

II.C.2 Concept de « Nurse Navigator »

En 1990, Harold Freeman, a lancé le premier programme de suivi au centre hospitalier (CH) de Harlem à New York pour les patients atteints d'un cancer du sein (Freeman HP 1995).

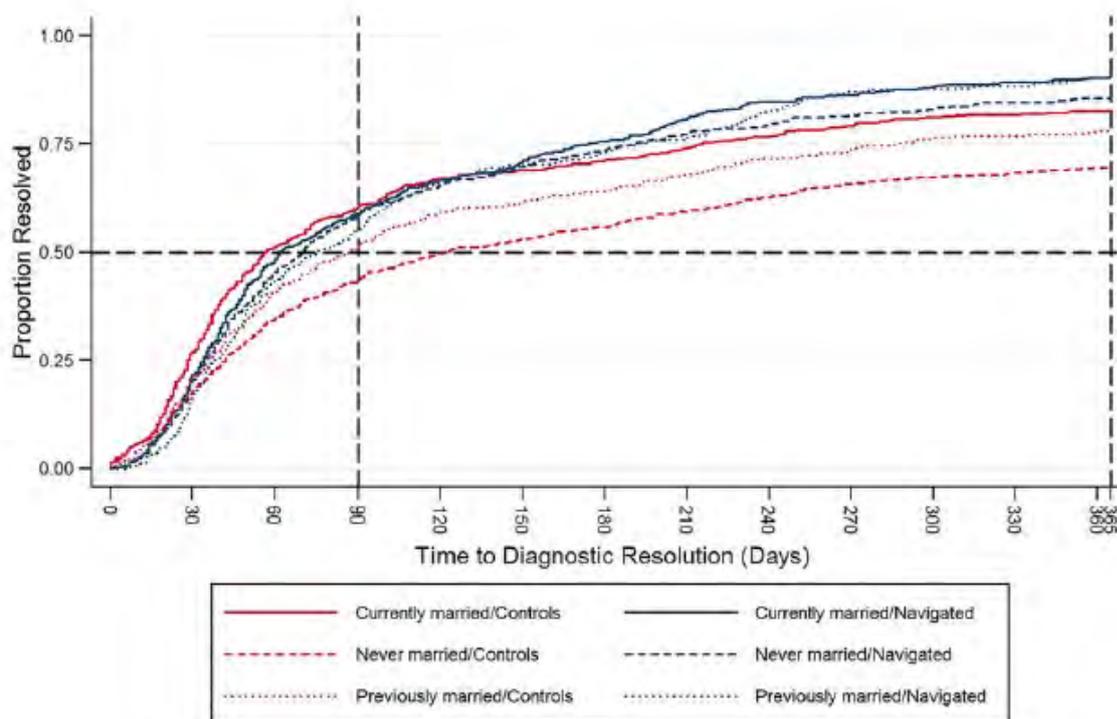
L'un des principaux objectifs du programme était d'élargir l'accès au dépistage du cancer et de suivre l'évolution clinique chez les femmes en situation précaire et d'éliminer des accès difficiles à la santé (Freeman, Cancer Disparities. 2006).

Il se basait sur le statut économique et social qui impliquait que les personnes pauvres étaient confrontées à des obstacles importants dans le dépistage, le diagnostic et le traitement du cancer, éprouaient plus de douleur, de souffrance en raison du diagnostic et de l'initiation du traitement tardifs et qu'ils devenaient souvent fatalistes et abandonnaient l'espoir dans le besoin, de bénéficier de soins de santé.

Pendant une période de 22 ans se terminant en 1986, 606 patientes (94% d'origine noire) avec un cancer du sein ont été traitées au CH d'Harlem. Presque toutes les patientes avaient un faible statut socio-économique, et près de 50% étaient sans couverture médicale. Environ la moitié étaient incurable au moment du diagnostic (stades 3 et 4), et seulement 6% avaient un cancer du sein précoce. La survie à 5 ans de ces patients était de 39%.

Une étude par Rodday et al, a étudié si le concept de « Patient Navigator » pouvait réduire les inégalité de prise en charge du cancer selon le SSE, le type de ménage. Le critère de jugement principal était le temps entre une anomalie au dépistage et le diagnostic du cancer. Parmi les 3777 participants (1968 dans le bras contrôle et 1809 dans le bras interventionnel), 91% étaient des femmes, l'âge moyen était de 44 ans; 43% étaient hispaniques, 28% étaient de race blanche et 27% étaient des Afro-American. Parmi le bras contrôle, les chômeurs ont connu une période plus longue de prisent en charge que ceux employés à temps plein (risque relatif=0,85; p=0.02). Les patients locataires (OR=0,81; p=0.02) ont eu des retards de prise en charge en comparaison aux propriétaires. Les patients jamais mariés (OR=0,70; p <0,001) avaient plus de temps pour prendre soin d'eux que les patients mariés.

Figure 25 : Impact du Navigator sur le pourcentage de résolution des difficultés rencontrées lors de la phase diagnostique de prise en charge.



Il existe donc un bénéfice partiel et profitant aux célibataires ; à un an 25 à 30% des patients sont toujours en difficulté.

A partir des années 2000, le concept du suivi du patient a débuté. A 5 ans, la survie était de 70% dont 3 facteurs expliquent les résultats :

- premièrement, le programme a offert une mammographie de dépistage gratuite ou peu coûteuse.
- deuxièmement, le programme de suivi du patient a éliminé tous les obstacles au dépistage et permis la résolution en temps opportun des résultats suspects, y compris le traitement.
- troisièmement, l'amélioration de la sensibilisation et l'éducation du public selon la culture ont pu avoir joué un rôle important dans la promotion du dépistage.

Le programme était basé sur le rôle « de navigateurs laïcs » travaillant pour éliminer ces obstacles à l'accès à la santé, en augmentant ainsi les taux de dépistage chez les femmes isolées socialement, la promotion des soins en temps opportun en réduisant le temps long d'obtention de résultat, la prise en charge du diagnostic de cancer et son traitement, et, finalement, l'amélioration du taux de survie au cancer du sein (Freeman et al, CA Cancer J clin. 2004).

Après le développement de ce modèle original de « Patient Navigator », le champ d'application a été élargi pour être appliqué dans tout le continuum des soins de santé, y compris la prévention, la détection, le diagnostic, le traitement et les soins palliatifs.

Depuis la création du concept il y a deux décennies, les infirmières ont joué un rôle plus important dans le domaine de « Patient Navigator ». Les infirmières de suivi en oncologie se développent en tant que groupe de professionnels cliniques avec des connaissances et des compétences particulières et nécessaires pour suivre le patient atteint de cancer à travers l'expérience du cancer dans son ensemble (Freeman et al. Semin Oncol Nurse 2013) (Cooley ME et al. Semin Oncol nurs, 1994). Leurs compétences comprennent les connaissances fondamentales, les compétences et l'expertise nécessaires pour :

- participer à la prise en charge des patients avec leurs antécédents, l'état clinique actuel, ou le diagnostic potentiel de cancer,
- aider les patients atteints de cancer, les familles et les soignants à surmonter les obstacles du système de santé.

Elles aident à l'éducation thérapeutique et facilitent la prise de décisions éclairées, l'accès rapide à une santé de qualité, une prise en charge psychosociale dans toutes les phases du cancer.

Le plan cancer 2009-2013 met en évidence que des infirmiers coordonnateurs, interlocuteurs pour les malades et interfaces entre l'hôpital et le médecin traitant, ont fait l'objet d'expérimentations auprès de 9 200 patients. Celles-ci ont mis en évidence la nécessité de mieux intégrer les opérateurs libéraux à ce processus, jusque-là appuyé sur des établissements de santé, et de mieux évaluer l'apport de ce nouveau mode d'approche des parcours de soins en cancérologie par rapport aux autres dispositifs d'information et de coordination existants.

II.C.3 Interventions

II.C.3.1 Les appels téléphoniques, approche historique

II.C.3.1.1 L'appel rentrant

Ce lien est confié traditionnellement à l'appel téléphonique du patient à l'oncologue et/ou à l'unité de soin. En pratique, le malade a comme consigne d'appeler, ou faire appeler par son médecin généraliste ou un proche, l'oncologue « référent » ou l'unité de soins où il a reçu le dernier traitement. Même si l'appel rentrant reste encore (et sans doute encore longtemps) la modalité principale (voire exclusive) du lien soignant-soigné, cette procédure est de moins en moins adaptée.

Il est utile pour signaler des toxicités liées au traitement. De nombreuses équipes médicales jugent qu'ils renforcent l'enseignement, évaluent l'efficacité des traitements, permettent de surveiller les effets indésirables, d'assurer la continuité des soins, et d'accroître la satisfaction des patients.

Avec des appels téléphoniques, on peut aussi anticiper des symptômes fréquents liés au traitement et éventuellement aider les patients à éviter des visites inutiles et coûteuses via la centre prescripteur ou le service d'accueil des urgences (Flannery et al. J oncol Pract. 2009). Certains protocoles de pratique ont été développés et ont plaidé pour une utilisation dans l'évaluation des plaintes de symptômes rapportés par téléphone (Nauright LP et al. Nurs Outlook 1999).

Plusieurs auteurs ont validé le suivi téléphonique comme "une forme acceptable et réalisable de contact avec le patient" dans le cadre de l'oncologie (Cox K et al. J Adv Nurs 2003) (Wilson R et al. Nurs Outlook 2002).

Certaines études ont pu fournir des données descriptives sur la gestion du d'appels téléphoniques dans le cadre de l'oncologie ambulatoire.

- La première, par de Nail et al., est une étude prospective pendant une période de 6 mois entre 1987 et 1988. Un total de 1844 appels téléphoniques ont été examinés. Chaque appel téléphonique a duré une moyenne de 6,6 minutes, et le contenu du téléphone est le plus souvent axé sur l'information, le confort (Nail M et al. Oncol Nurs Forum 1989).
- La deuxième par Lucia et al, a examiné les appels téléphoniques dans une équipe médicale privée en oncologie. En 1 semaine, 337 appels téléphoniques ont été émis ou reçus chez 26 patients. La majorité des appels téléphoniques (92%) provenaient de patients, dont 20% avec plusieurs appels téléphoniques (Lucia VC et al. Journal of Community Oncol 2007). La majorité des appels étaient le lundi.

Cependant, les limites de l'appel rentrant sont les suivantes :

- le malade cherche le plus souvent à personnaliser son appel alors que sa prise en charge est souvent collective.
- le secteur qu'il vient de quitter ne correspond pas toujours à son secteur d'affiliation et n'abrite pas forcément son oncologue référent (ex : malade principalement suivi par un secteur de greffe mais pris plus récemment en charge par un hôpital de jour pour son support transfusionnel).
- par définition, l'appel rentrant est subjectif et basé sur l'initiative du malade, lequel peut avoir des difficultés à hiérarchiser sa propre demande.
- l'appel rentrant n'est pas adapté aux périodes à risque (nuit, week-end, jours fériés).

- l'appel rentrant peut prendre au dépourvu l'infirmière (absence momentanée de médecin, malade inconnu) ou le médecin surtout s'il s'agit d'un médecin junior (problème complexe, absence momentanée de senior, malade agressif).

Enfin, une des limites les plus sérieuses de l'appel rentrant classique est, qu'il est censé être nominatif, et donc pourvu d'une grande spécificité d'adressage, alors que précisément, surtout en milieu académique, cet adressage est très aléatoire. Pour pallier cette difficulté, un certain nombre de centres ont développé le concept de ligne téléphonique centralisée (« Help Line »). Ce dispositif, placé entre le standard téléphonique et l'unité des soins, évite la dispersion des appels au sein d'unités de grandes tailles. La Help Line est gérée selon les cas par des secrétaires (archivage de l'appel, géo-localisation du soignant appelé) ou par des infirmières. Dans ce cas, l'objectif est plus ambitieux (identification de la nature de l'appel, gestion primaire, éventuel transfert).

Dans l'étude de Flannery, en 2009, (Flannery et al. J oncol Pract. 2009) dans un centre d'onco-hématologie adulte à New-York, 5283 appels téléphoniques impliquant 1486 personnes pendant une période de 4 mois (86 jours ouvrables) ont été évalués. Les appels téléphoniques en oncologie médicale ont représenté 57,3% de l'échantillon (n=3028) et 58,5% des patients (n=869). Le nombre d'appels téléphoniques reçus sur un seul jour variait de 24 à 91 (moyenne à 61,4) et selon le jour de la semaine, avec un nombre moyen d'appels allant de 31 à 45. En analyse univariée, le volume des appels téléphoniques était significativement plus élevé le lundi, contre tous les autres jours. La majorité des appels téléphoniques reçus ont été émis par les patients et les membres de la famille (44,4% et 19,0%, respectivement). Pour les 1486 personnes, 869 (58,5%) appels étaient pour des patients en oncologie médicale, et 617 (41,5%) pour des patients en hématologie.

Figure 26 : Raisons pour les appels téléphoniques; pourcentage en service clinique
Med Onc= oncologie médicale; appât =rendez-vous; RN =infirmière enregistrée.

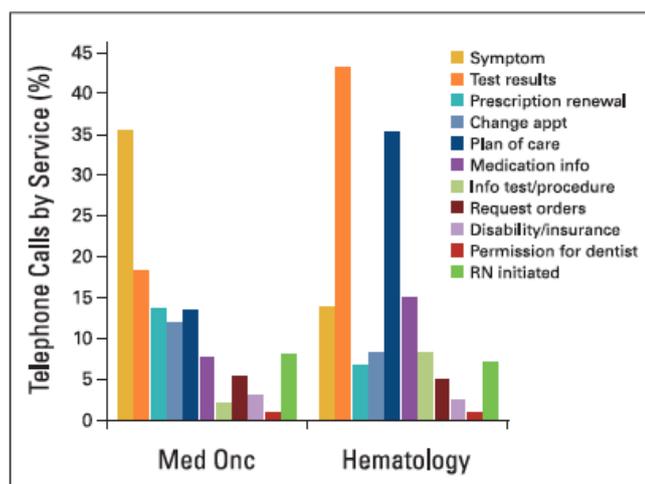
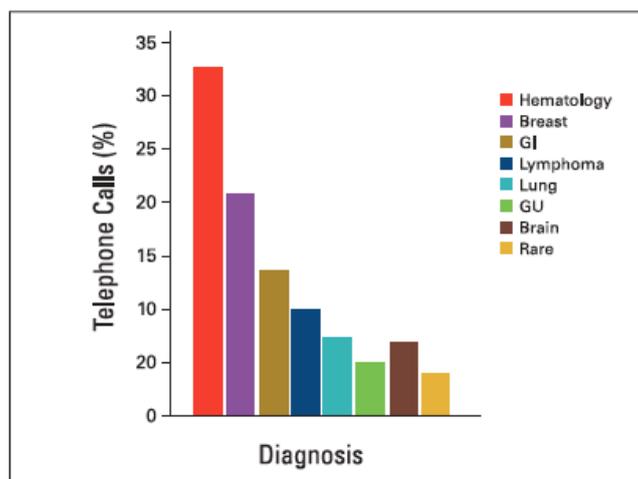


Figure 27 : Pourcentage d'appels téléphoniques pour les diagnostics
GU= genitourinary GI=gastrointestinal



Ces tableaux mettent en évidence les différences de motifs d'appel entre l'oncologie et l'hématologie. Les patients appellent plus en hématologie (32%), environ 12% pour le lymphome. En hématologie, le patient appelle pour avoir des résultats des examens complémentaires, puis pour le plan de traitement. En oncologie, les patients appellent pour des symptômes en première intention, le plan de soins arrive en quatrième position.

A l'IUCT-oncopole, l'oncophone est une plateforme téléphonique, vers laquelle les patients appellent. Des secrétaires médicales orientent l'appel vers le service ou le médecin référent. Ce dispositif permet de trier une partie des demandes des patients et de prendre des rendez-vous.

L'appel fait souvent l'objet de demandes multiples (symptômes + médicaments + organisation des soins + difficultés psychologiques) qui sont particulièrement problématiques et contre-productives car le même appel entrant s'adresse ainsi à des structures et personnes différentes rarement réunies à proximité du receveur de l'appel (infirmière, oncologue, psychothérapeute, secrétariat de l'unité de soins, assistante sociale ..)

Pour pallier les limites de l'appel entrant « classique », un certain nombre de procédures ont été testées. On peut en distinguer deux types :

- développer des alternatives à l'appel entrant et par exemple, l'appel sortant : intervention téléphonique anticipée et systématique à partir de l'unité de soins.
- repenser l'appel entrant en introduisant les nouvelles technologies : « appel entrant numérique » dont la nature et l'appellation ne sont pas encore totalement définies : alerte, autoévaluation électronique, « electronic self-report assessment », « patient report outcome ».

II.C.3.1.2 L'appel sortant

La principale limite dans l'appel consiste à souligner que l'information collectée est basée sur le perçu du patient. Il existe ainsi un risque d'erreur dans l'interprétation des symptômes et donc dans la nature de l'intervention (*Basch et al. JCO 2006*). De fait, en cancérologie, dans les essais cliniques, ce risque est jugé suffisamment élevé pour faire en sorte que l'auto-déclaration (« self-reporting ») d'effets indésirables par le patient n'est pas jugée fiable.

Bash et al. a démontré la supériorité de l'évaluation médicale sur l'auto-évaluation pour la mesure de la toxicité mais à l'inverse, la supériorité de l'auto-évaluation pour la mesure de l'état de santé en général et notamment de la qualité de vie (*Basch et al. JCO 2006*).

L'appel sortant est réalisé par un professionnel de santé et donc les informations collectées ne se résument pas à une simple auto-évaluation mais une évaluation partagée entre le patient et l'appelant (ex : une infirmière coordinatrice). Cirillo et al montrent que l'infirmière est parfaitement apte à détecter les effets secondaires mais les détecte mieux que le médecin quand l'appréciation subjective joue un rôle important (constipation, mucite, signes de neuropathie) (*Cirillo et al. Ann oncology, 2009*).

L'appel téléphonique au domicile du patient est une procédure largement utilisée dans d'autres domaines de la médecine, toutes spécialités confondues (chirurgie, médecine, gériatrie, pédiatrie) : détection et gestion des complications post-opératoires, gestion de la douleur, observance des médicaments (ex : anticoagulants). Dans ce contexte, de nombreuses études randomisées ont été réalisées (intervention versus standard) dans la plupart des maladies chroniques. La majorité d'entre elles a démontré un bénéfice à l'intervention, en particulier dans l'amélioration de l'observance et de la réduction des hospitalisations secondaires (*Dudas et al., Am J Med 2001*). Dans une vaste étude de santé publique, Weenberg et collaborateurs ont montré que l'intervention téléphonique à large échelle était susceptible de réduire le taux d'hospitalisation et donc le coût sanitaire global toute pathologie confondue (Wennberg et al. *NEJM* 2010). Le bénéfice des interventions a été également retrouvé dans des méta-analyses (Mistiaen et al., *BMC Health serf Res* 2007).

En cancérologie, divers modèles ont été étudiés mais dans la majorité des cas, les interventions téléphoniques ont été réalisées par des infirmières spécialisées, généralement à un de niveau Master (Regan et al. *BMC Cancer*, 2012). Des études randomisées ont prouvé leur efficacité quant au support psychologique (Girgis et al. *JCO*, 2009) ; (DuHamel et al. *JCO*, 2010) mais certaines pathologies semblent toutefois moins adaptées que d'autres (ex : cancers du sein) (Coleman et al. *Onc Nurse Forum*, 2005) (Gotay et al. *JCO* 2007).

L'intervention téléphonique s'est montrée occasionnellement efficace dans la gestion de la douleur (Kroenke et al. *JAMA*, 2010), la réhabilitation physique et le contrôle de la masse

corporelle (Hawkes et al. JCO, 2013). L'intervention téléphonique semble par contre inopérante sur la fatigue chronique (Bruera et al. JCO, 2013) (Hawkes et al. JCO, 2013).

Une étude randomisée récente de grande ampleur (775 patients et 23 institutions australiennes) avait pour but d'évaluer le bénéfice d'un appel systématique au domicile du patient par une infirmière spécialisée dans le contexte du suivi post-chirurgical des cancers colo-rectaux (étude CONNECT) : aucun bénéfice n'a été retrouvé en terme d'organisation de soins et de qualité de vie (Young et al. JCO 2013). Enfin, il convient de signaler que si l'intervention téléphonique s'adresse principalement au patient, elle peut également concerner l'aidant avec, semble-t-il, un certain bénéfice (Regan et al. BMC Cancer, 2012).

De fait, la faisabilité de l'intervention téléphonique par des infirmières spécialisées et sa valeur en tant qu'alternative au suivi classique ont été suggérées par de nombreux travaux, en particulier au Royaume-Uni et au Canada et ce, depuis plus d'une décennie (McPherson et al. Journal public health Med, 2001) (Cox et al. J Adv Nurs, 2003) (Cusack et al. J Clin Nurs 2010). La notion que la gestion téléphonique par une infirmière spécialisée soit devenue une fonction spécifique est désormais reconnue (Towle et al. J Oncol practice, 2009).

Le concept d'intervention est indissociable à celui de transfert de compétences.

II.C.3.2 Autres technologies

D'autres technologies ont été introduites récemment, basées sur la communication en temps réel entre les patients et leurs fournisseurs de soins de santé, comme illustré par le ASyMS ou par la vidéo assistée au domicile, ou plus simplement, Internet (Formica et al, Supportive Care in Cancer 2009) (Weaver et al, Annals of Oncology 2007).

Kearney et al ont évalué l'impact de la surveillance à distance par un système de téléphone mobile avancé (ASyMS) sur la gestion de la sévérité et la gravité des symptômes liés à la chimiothérapie chez les patients atteints d'un cancer du poumon, du sein ou colorectal dans un essai randomisé entre un groupe avec le système téléphonique versus un groupe contrôle. Cent douze patients ont reçu une chimiothérapie ambulatoire. Les résultats montrent qu'il y avait beaucoup plus fatigue dans le groupe témoin par rapport au groupe d'intervention (OR = 2,29, p= 0,040) et des syndromes main-pied étaient en moyenne plus faibles dans le groupe de contrôle (OR = 0,39, IC à 95% = 0,17 à 0,92, p= 0,031) (Kearney et al, Supportive Care in Cancer 2009). Grâce à ces nouvelles technologies, les patients, même éloignés du centre de traitement, peuvent avoir une prise en charge adaptée à leur situation clinique, et améliorent leur quotidien.

Les applications des technologies nouvelles se sont développées dans le contexte de la phase active de traitement, des soins palliatifs et plus rarement dans l'après cancer. Cet essor a suscité des initiatives à large échelle telle que le SAM («electronic patient self-assessment») : plus de 2000 malades utilisent ce dispositif au Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (New

York) (Vickers et al. BMC, 2010). Ces technologies apparaissent faisables et relativement sûres (Weaver et al., Ann Oncol 2007). Elles semblent séduire les patients (McCann et al. Sur J Cancer, 2008) ; (Kearney et al, Supportive Care in Cancer 2009) et le personnel soignant (Maguire et al. Eur J Oncol Nurse, 2008).

L'échange par courriel n'a reçu à ce jour que très peu d'attention alors que ce mode de communication, de plus en plus utilisé par les patients en dehors de leur maladie, présente en apparence tous les atouts pour améliorer la relation soigné-soignant ou le suivi biologique. Le courriel présente une longue liste d'avantages dont la fiabilité d'émission et de réception, la concision du message, la possibilité pour le médecin de traiter la demande de façon différée (donc réfléchi), et la possibilité de réorienter la demande du patient (et/ou la réponse) vers d'autres acteurs (ex : travailleur social, secrétariat de consultation).

Le courriel présente des inconvénients : sauf procédure spéciale, le message transite via l'opérateur du patient (problème de confidentialité), personnalisation de l'adressage (problématique en cas d'absence du médecin), incertitude quant à la confidentialité de lecture de la réponse, l'appréhension du médecin d'être « submergé », mais surtout l'absence du contact humain que confère l'échange parlé. Il faut croire que les inconvénients dépassent les avantages car, en définitive, le courriel s'est moins développé que l'on aurait pu le prévoir dans la relation soigné-soignant. De plus, le courriel correspond mal à la « culture » du médecin généraliste pour lequel la demande doit être préférentiellement traitée au présent (pour ne pas dire en présence du patient), d'où sa préférence pour l'appel rentrant même s'il n'ignore pas les difficultés qu'il va rencontrer pour contacter l'oncologue référent.

II.C.4 Le projet AMA

II.C.4.1 Généralités

Nous avons développé au CHU de Toulouse une procédure d'appel sortant dans laquelle une infirmière coordinatrice appelle systématiquement et à un rythme bihebdomadaire le patient à son domicile. Ce projet appelé AMA est dédié à la gestion de la phase active de traitement des malades porteurs de lymphomes traités par chimiothérapie. A ce jour, plus de 1000 malades en ont bénéficié.

La valeur éducative d'AMA, repose sur procédure qui pourrait contribuer à améliorer l'éducation des patients (Schulmeister, Semin Oncol Nurs 1991) et illustre la capacité qu'une infirmière spécialisée en oncologie a pour entreprendre des décisions à travers des " soins téléphoniques ". Cette valeur pourrait contribuer à améliorer la qualité des soins de santé.

Cette stratégie a été appliquée à des patients cancéreux pour évaluer la qualité de la vie et de l'état psychologique à la maison (Nail et al. Oncology Nursing Forum 1989).

II.C.4.2 AMA et LBDGC

En 2011, à Toulouse, une étude pilote avec un suivi téléphonique par une infirmière en oncologie certifiée a permis de recueillir toutes les informations relatives aux résultats cliniques et psychologiques de patients atteints de LBDGC. Ils ont été traités par des cycles de R-CHOP. Les objectifs spécifiques de cette étude étaient d'évaluer la faisabilité et l'efficacité de l'AMA pour la gestion des soins ambulatoires (Compaci et al. Int J Nurs Studies 2011).

Avant chaque hospitalisation, tous les patients bénéficiaient d'une première consultation d'une heure avec un oncologue/hématologue (explication de la maladie avec consultation d'annonce, du projet de soins, des effets secondaires etc); puis d'une consultation par une infirmière spécialisée en oncologie. Cette infirmière était spécialement dédiée au projet AMA.

Cette consultation visait à décrire les modalités de soins (planification des dates d'hospitalisation, suivi biologique), des moyens de prévention et de détection des effets secondaires, la procédure d'appel du patient en cas d'urgence (unité d'oncologie hot line, oncologue et AMA infirmière e-mails), et enfin la procédure AMA.

La procédure AMA a consisté à appeler les patients à domicile à une heure fixe le jour et deux fois par semaine. La durée de l'appel est le plus souvent environ 10 min. Des appels étaient effectués entre le lundi et le vendredi. L'AMA suivi s'arrêtait à la fin du traitement.

Les interventions étaient gradées : (i) grade 0: aucune intervention; (ii) grade 1: intervention requise pour des complications de non mise en danger et attendues (par exemple une neutropénie fébrile non compliquée), (iii) grade 2: la situation nécessite l'intervention directe de l'oncologue en raison de la survenue de complications potentiellement mortelles attendues (telles que la septicémie sévère, les symptômes digestifs graves, infection pulmonaire, saignement) ou des symptômes qui nécessitaient une enquête plus approfondie (asthénie majeure, douleur abdominale inexplicée, symptômes respiratoires).

Cette procédure a donné lieu à 3592 appels téléphoniques pour l'ensemble de la cohorte, représentant ainsi environ 600 h de travail pour l'infirmière. Les appels téléphoniques ont généré des interventions de grade 0 dans 2642 cas, de grade 1 dans 950 cas (26,7% du nombre total d'appels). Pour une intervention de grade 2, l'intervention par l'oncologue était peu fréquente ($39/950 = 4\%$). Par conséquent, il semble que le suivi après-R-CHOP nécessite des ajustements fréquents dans le plan de suivi des soins (près de 30% des patients).

Cependant, il apparaît que dans 95% des cas, l'infirmière a été en mesure d'effectuer le suivi et la gestion des soins, en fonction de ses compétences et le protocole, l'oncologue agissant uniquement en tant que superviseur.

En améliorant l'adhésion des patients aux plans de soins, Compaci et al. ont émis l'hypothèse que la procédure AMA réduirait le taux secondaire de l'hospitalisation et l'arrêt précoce du traitement, ainsi que la réduction de la dose intensité relative (RDI).

Tableau 20 : Traitement par R-CHOP chez des patients avec un LBDGC
NR: not reported; RBC: red blood cells; RDI: relative dose-intensity.

	AMA	1	2	3
Patients	100	325	272	700
RBC transfusions	13%	47%	32%	NR
Platelet transfusions	2%	3%	4%	NR
Re-hospitalization for infectious complications	6%	NR	22%	22%
Re-hospitalization (total)	6%	NR	NR	29%
Mean reduction RDI		NR		
<20%	6.2%		29%	41%
>20%	0%		16%	
Treatment delays	6%		NR	36%
Treatment drop-out	4%	NR	NR	8%

Le calcul de la RDI montre que 89/97 patients (92%) ont reçu la dose intensité prévue (y compris 82% des patients R-ACVBP). Dans les 8/97 patients restants, la réduction moyenne RDI était faible à 6,2%. Tous ces patients ont atteint une rémission complète.

Le coût d'AMA a été calculé sur la base du salaire brut relative infirmière heures passées pour les appels (22000 euros), la contribution de secrétariat (540 euros), et des appels téléphoniques (2223 euros) pour un total de 24 763 Euros pour la gestion de l'ensemble de la cohorte, ce qui représente seulement 247,6 Euros par patient. Toutefois, d'autres recherches sont nécessaires pour évaluer les avantages médico-économiques de la procédure AMA.

La plupart des patients ont estimé que l'appel AMA était un facteur important pour leur sécurité et permettre une meilleure compréhension de la maladie et du plan de traitement.

AMA contribue à maintenir les patients à la maison, car une parties des complications les plus fréquentes restent gérables dans des conditions ambulatoires si les patients sont correctement supervisés et ainsi facilitent l'observance du traitement.

Une deuxième étude en a comparé des patients atteints de LBDGC avec le groupe versus sans, basé sur une cohorte de 418 patients traités par R-CHOP entre 2006 et 2011 au CHU de Toulouse et dans les centres de la région Midi-Pyrénées. Cette étude comparative non randomisée a révélé que AMA était significativement associée à un taux moins important, une

durée de séjour d'hospitalisation mois importante et une meilleure observance (Borel et al. Cancer 2015).

Cette procédure AMA est maintenant exportée à l'après-cancer (AMA-AC) (Compaci et al. BMC Cancer 2015) et à toutes la région Midi-Pyrénées. Depuis 2015, 4 centres hospitaliers universitaires d'hématologie (Rennes, Lyon, Rouen, Toulouse) ont développé le concept d'AMA,

Cette approche téléphonique peut-être nuancée. En premier lieu, le transfert de compétence implicitement contenu dans l'intervention soulève le problème de la qualification et de la formation spécifique des personnels (Gleason et al. Clin J Oncol Nurs 2013). En France, la fonction de coordination n'est pas retenue comme une entité particulière au sein du corps des infirmières.

En second lieu, le bénéfice réel de l'intervention téléphonique pose le problème de la méthodologie. Dans la mesure où le malade en retire presque toujours un bénéfice, ne serait-ce que pour des raisons psychologiques, le tirage au sort (le standard des essais cliniques en cancérologie) n'est pas toujours applicable. La définition d'un groupe contrôle n'est pas toujours évidente et les biais fréquents.

En troisième lieu, l'appel sortant anticipé et systématique ne règle pas le problème de l'urgence (« after hours call ») et donc ne peut pas remplacer l'appel rentrant.

Toutefois plusieurs critiques se sont élevées contre la procédure AMA et notamment le coût, la transférabilité (cf discussion). En ce qui concerne le niveau de preuve, aucune étude n'avait été réalisée dans le domaine des lymphopathies et en particulier le LBDGC. Les raisons sont historiques :

- A la fin de l'étude pilote (2011), la procédure a été suffisamment plébiscité par le patient et le bénéfice évalué par rapport à la littérature, suffisamment évident pour considérer une étude prospective randomisée non éthique. Ce type d'approche a été récusée par les INSO et de fait considéré par le comité d'éthique du CPP de Toulouse.
- Pour cette raison, nous avons envisagé la construction d'une étude randomisée autour d'une pathologie plus indolente pour laquelle le critère de jugement pouvait être moins stringent que le taux de décès toxiques.

Notre attention s'est portée sur la LLC dans le traitement de première ligne par RFC.

II. Méthodologie

Rationnel de l'étude

La LLC est une maladie qui nécessite un traitement pour diminuer la charge tumorale. Au moment du traitement, 50% des patients ont plus de 70 ans, ce qui souligne les besoins en termes d'amélioration du profil de tolérance et de qualité de vie après les chimiothérapies employées dans la LLC. Le traitement standard de la LLC en 2010, repose donc sur l'association de RFC. Ce traitement améliore significativement (par rapport au traitement standard précédent, le FC) le taux de réponse complète, le taux d'éradication de la maladie résiduelle, la survie sans rechute, et même la survie globale. Cependant, la toxicité (notamment hématologique) de ce traitement entraîne des réductions de doses (50% des patients devaient subir une réduction de dose supérieure à 10%), des délais allongés entre les cures, voire des arrêts prématurés de traitement (26% des patients stade A/B de Binet, 40% si stade C de Binet), qui compromettent la RDI.

Pour améliorer la tolérance au RFC, les recommandations du national Comprehensive Cancer Network (NCCN) et de l'EORTC sont d'employer des facteurs de croissance de la lignée granuleuse pour les chimiothérapies dont le risque de neutropénie fébrile est supérieur à 20%, et de le recommander si ce risque est entre 10-20%. Aucun produit particulier n'est recommandé après le RFC.

Dans notre étude FORTIS, nous avons choisi d'étudier des patients avec une LLC, traités par le protocole RFC avec une prophylaxie primaire systématique par facteur de croissance granulocytaire. Au vu du profil des effets indésirables de ce protocole et de l'importance de maintenir une bonne dose intensité de chimiothérapie pour garantir le bénéfice d'une longue durée de rémission après traitement, nous avons choisi d'évaluer l'impact de l'appel téléphonique randomisé sur la diminution de doses, soit par adaptations nécessaires ou des délais, soit par des arrêts prématurés de RFC.

II.A Les patients

II.A.1 Les critères d'inclusion

Ils concernent les patients atteints de LLC quelque soit le stade de Binet, qui ont un critère de traitement de 1ère ligne selon les recommandations NCIWG 2008 avec un score de Matutes ≥ 4 . Les cytopénies initiales doivent être liées à la LLC. Une biopsie ganglionnaire doit être faite en cas de suspicion de syndrome de Richter.

Un examen pré-thérapeutique est obligatoire avec une FISH pour la recherche des del17p, del11q, un test de Coombs direct et le dosage de l'haptoglobine pour éliminer une hémolyse, et un calcul de la clairance de la créatinine selon la méthode de Cockcroft.

L'âge doit être supérieur à 18 ans et l'ECOG ou le Performance Status estimé entre 0-2 avec une survie estimée >6 mois et un score de CIRS-G ≤ 11 (cumulative illness rating scale-geriatric)

Les patients éligibles pour un traitement par RFC doivent avoir une clairance de la créatinine (ClCr) > 60ml/min, et un schéma thérapeutique adapté si ClCr =30-60ml/mn, une bonne fonction hépatique (bilirubine totale <2,5mg/dl, SGPT <4N, SGOT <4N) sauf si elle est secondaire à une infiltration lymphocytaire tumorale.

Les patients en âge de procréer auront une contraception efficace.

Les participants devront pratiquer couramment le français, être rattaché au réseau téléphonique, et ne pas avoir de surdité gênante.

Le consentement doit être libre, éclairé et signé. Les patients seront affiliés au régime de sécurité sociale.

Les échelles de comorbidités CIRS-G et EORTC QLQ- C30 sont en annexe.

II.A.2 Les critères d'exclusion

Sur le plan clinique, ils regroupent des patients atteints d'un syndrome de Richter ou de LLC atypiques, et/ou avec une del17p à la FISH, les LLC en rechute, des femmes enceintes ou allaitantes, une atteinte du système nerveux central, la présence d'un autre cancer nécessitant un traitement (sauf carcinome basocellulaire ou du col utérin pris en charge par chirurgie).

Sur le plan biologique une sérologie positive pour le VIH, l'hépatite B (HBsAg +, faire PCR HBV pour les patients HBsAg- mais avec HBcAc+ et HBsAc- (si HBsAc+: HBV ancien guéri, patient incluable)), ou l'hépatite C sont des critères d'exclusion. Le patient ne doit pas être infecté par une infection bactérienne, virale ou fongique active.

Sur le plan pharmacologique, les contre-indications à l'utilisation Fludarabine comme l'AHAI/PTI, ou une ClCr <30 ml/mn, l'hypersensibilité connue à un des agents utilisés dans le protocole de chimiothérapie sont retenues.

Sur le plan protocolaire, un refus, ou une condition médicale ou psychologique entraînant l'absence de signature du consentement éclairé, un traitement avec un agent investigationnel, ou une participation à un autre protocole thérapeutique, dans les 30 jours précédents l'étude,

des patient sous régime de protection juridique (tutelle, curatelle, sauvegarde de justice) rassemblent les critères d'exclusion.

II.B Le traitement

Le RFC sera administré aux doses recommandées par l'essai de phase III CCL8 :

- Rituximab 375mg/m² à J1C1 puis incrémenté à 500 mg/m² à J1 de C2 à C6
- Fludarabine 25mg/m² IV = 40 mg/m² PO J1 à J3
- Cyclophosphamide 250 mg/m² J1 à J3 PO

Cependant, des adaptations de doses sont proposées selon l'âge du patient et/ou sa clairance de créatinine et à chaque cycle de traitement :

- Sujet < 60 ans
 - Diminution de 25% des doses de FC si il existe une toxicité hématologique, à répéter si elle survient à un deuxième épisode et à stopper en cas de troisième épisode.
 - Si la clairance de la créatinine=30-70 ml/min, il faut diminuer la dose du F de 25-50% et du C de 20-50%. Il faut arrêter le traitement si la clairance de la créatinine est < 30ml/min.
- Sujet > 60 ans : le FC est administré à doses adaptées : F30 mg/m² et C 200 mg/m² puis selon le taux de créatinine (cf tableau ...)

Tableau 21 : Abaques d'adaptation des posologies selon la clairance de créatinine

clairance de créatinine ml/min	Fludarabine 3j per os mg/m²	Endoxan 3j per os mg/m²
> 60	30	200
51-49	20	150
41-50	15	120
31-40	12	100
< 30	non éligible à la chimiothérapie ; CI à la Fludarabine	

Un cycle ne peut être administré si les effets intercurrents ne sont pas résolus ; on peut attendre 15 jours si la toxicité est hématologie, 1 mois si la toxicité est infectieuse.

La cure 1 est la seule cure associée à une prévention du syndrome de lyse (hyperhydratation et Fasturtec J1-J2).

L'administration de la chimiothérapie suit l'ordre suivant : le RTX avec une prémédication puis la fludarabine puis l'endoxan (les doses utilisées n'indiquent pas l'utilisation de Mesna®).

Un traitement antiémétique par ondansétron IV ou PO est utilisé et si besoin utiliser de l'apépritant. En cas de toxicités digestives, le traitement pourra être administré sur 5 jours ou repasser en IV. Les prophylaxies anti-infectieuses par Bactrim Forte® associé à de la lederfoline 25mg trois fois par semaine, et du zelitrex® 500mg deux fois par jour sont recommandées.

L'utilisation de facteur de croissance granulocytaire (type pegfilgrastim) est obligatoire après la chimiothérapie.

Les traitements associés tels que l'EPO, l'antibiothérapie orale sont autorisés.

Le suivi biologique comprend une NFS hebdomadaire protocolaire, une clairance de créatinine et un bilan hépatique avant chaque hospitalisation.

II.C Description de l'étude

Il s'agit d'une étude expérimentale, prospective, comparative et randomisée de supériorité d'une stratégie de suivi téléphonique inter-cures par une infirmière clinicienne, par rapport à la surveillance standard (appel du patient ou du médecin généraliste en cas de problème). Deux groupes parallèles de patients traités par RFC seront étudiés, avec ou sans procédure de suivi téléphonique planifié hebdomadaire. Il s'agit d'une étude régionale élargie au grand Sud-ouest où trois centres (CHU Toulouse, CH Bayonne, et CH Perpignan) incluront leur patient. La Durée de la période d'inclusion est de 30 mois, la durée de participation de chaque patient de 6 mois et la Durée totale de la recherche est de 36 mois.

II.D La randomisation

Elle s'effectuera après la validité des critères d'éligibilité et conduira à l'inclusion du nombres de sujets nécessaires dans les groupes étudiés. Les listes de randomisation seront réalisées par l'Unité de Soutien à la Recherche Clinique du CHU de Toulouse, sous la responsabilité de l'unité.

Les infirmières en charge du suivi téléphonique à domicile (groupe AMA) seront celles du CHU de Toulouse pour les patients de Midi-Pyrénées, celles du CH de Perpignan pour le CH de Perpignan et seront les ARC (attachés de recherche clinique) pour le CH de Bayonne.

Le patient connaîtra son bras de traitement avant de débiter son cycle de chimiothérapie.

Les patients randomisés dans le bras « AMA » recevront un appel à date et heure fixes, pour un relevé des constantes cliniques et biologiques (poids, température, principales toxicités d'organe cotée selon la classification NCI CTC, hémogramme, CRP), une adaptation éventuelle des protocoles de soins établis avec l'hématologue avant la sortie du service.

En cas de problème, elle a la latitude de gérer seule le problème évoqué (ex : dose d'anti-émétique), ou de mobiliser le médecin généraliste ou l'hématologue référent (ex: fièvre malgré une antibiothérapie, support transfusionnel). La fiche AMA est en annexe.

II.E Quels sont les objectifs ?

II.E.1 Objectif principal

Il est d'évaluer l'impact de la surveillance téléphonique des patients au domicile et de la gestion des effets secondaires entre les cures de RFC par une infirmière clinicienne (AMA).

Cet impact sera jugé, 3 mois après la dernière cure de chimiothérapie (délai de temps retenu par le NCIWG 2008 pour mesurer la réponse au traitement dans la LLC), par une comparaison de RDI.

On envisage un maintien de la $RDI > 80\%$ chez 90% des patients suivi AMA, versus 60% des patients ne recevant pas de surveillance particulière durant les intercures. La RDI est le ratio entre la dose effectivement reçue pour chaque molécule du RFC et de la dose planifiée au début du traitement (exprimée en mg/m²/semaine), pour une durée théorique de 24 semaines.

II.E.2 Objectifs secondaires

Nous souhaitons :

- Evaluer la toxicité hématologique du RFC : numérations hebdomadaires dans les deux bras de traitement, % de neutropénie/anémie/thrombopénie de tous grades entre chaque cure, % de ré-hospitalisation pour transfusion.
- Connaître les complications infectieuses : prophylaxie identique entre les 2 bras, mesure du % de fièvre, hospitalisation pour fièvre.
- Estimer la toxicité rénale avec un suivi de la clairance de créatinine avant chaque cycle de chimiothérapie
- Evaluer toutes toxicités de grade 3/4 de plus de 15 jours
- Evaluer le souhait du patient : incompréhension, toxicités inattendues, non adhésion thérapeutique.

- Evaluer l'impact de la procédure téléphonique de surveillance sur la qualité de vie des patients (échelle EORTC QLQ-C30)

II.F Les Critères de jugement

II.F.1 Critère de jugement principal

Avant traitement : nous calculons la dose intensité planifiée selon les abaques basées sur l'âge et la clairance de la créatinine (figure 31). A 1 mois après la fin du traitement, nous calculons la dose intensité effectuée et le ratio de la différence des deux sur le nombre de semaines de traitement permet de calculer la RDI (la surface corporelle x 6cycles / nombre de semaines de traitement (24 semaines prévues)).

Le seuil de 80% est retenu pour évaluer l'impact de la surveillance la surveillance téléphonique AMA (hypothèse : 10% des patients AMA ont une RDI<80% contre 40% chez les patients suivis selon les standards actuels).

II.F.2 Critères de jugement secondaires

- Pourcentage de neutropénie, anémie, thrombopénie, et fièvre (avec ou sans documentation microbiologique)
- Mesure des paramètres classiques de réduction de la RDI : comorbidités, fonction rénale, albuminémie, insuffisance médullaire, au début du traitement.
- Echelle de qualité de vie EORTC QLQ-C30

Les toxicités sont cotées selon la classification internationale Common Toxicity Criteria version 3.3, en grades 0-4, en précisant la durée entre la survenue de l'évènement et le retour à l'état basal ou du moins à une toxicité ≤ 2 .

II.G Méthodologie statistique

Pour l'analyse descriptive, les variables quantitatives seront décrites en terme d'effectif, moyenne, écart-type de la moyenne. Les variables qualitatives seront décrites en terme d'effectif, médiane avec intervalle de confiance et de pourcentage. L'analyse statistique sera réalisée en intention de traiter : les patients perdus de vue seront tous inclus dans l'analyse.

La RDI de chaque patient pour chaque chimiothérapie, sera calculée comme le ratio de la dose effectivement reçue en fin de traitement (en mg/m²/semaine) sur la RDI standard

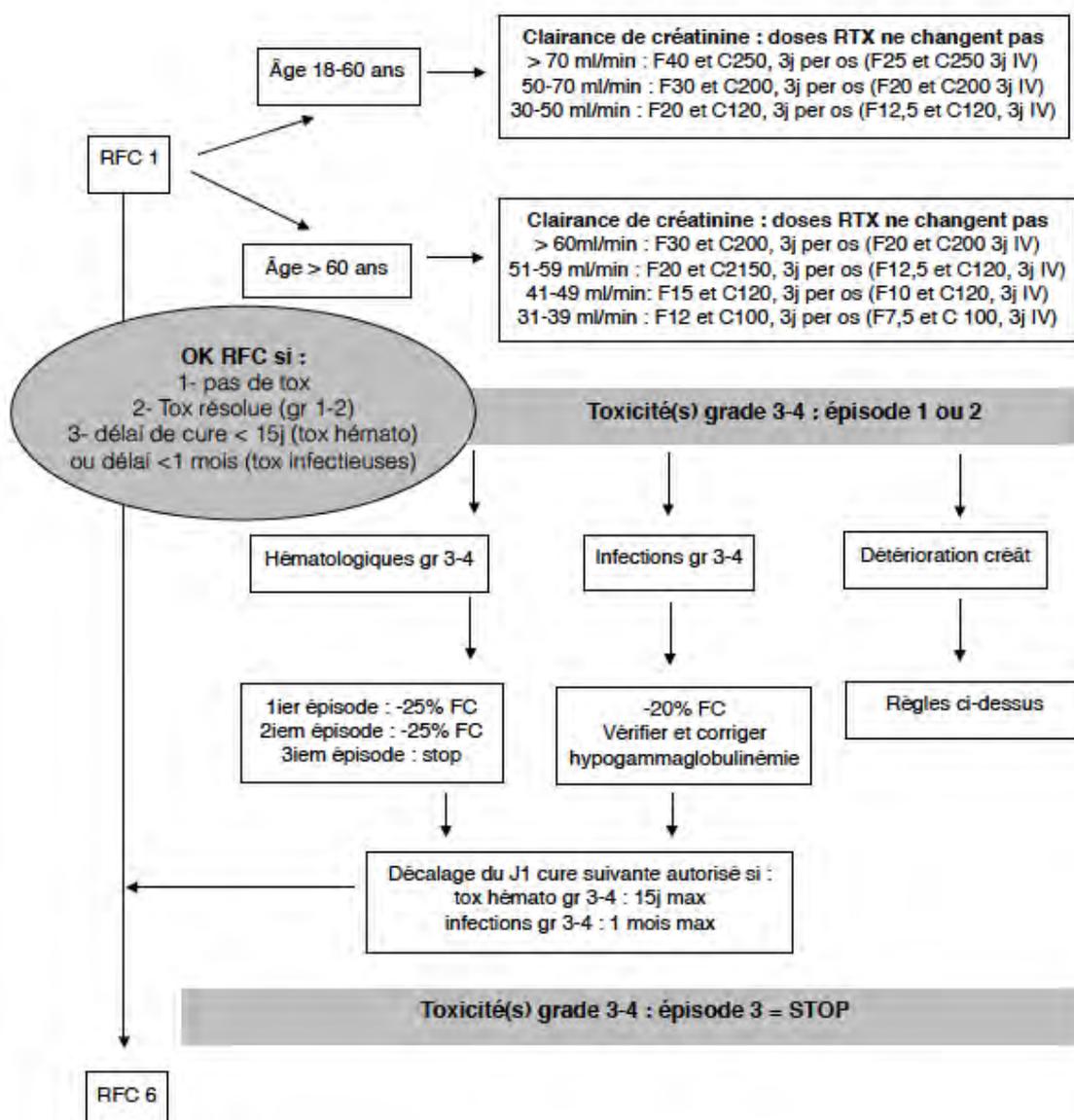
(calculée selon la surface corporelle du patient en début de traitement). La RDI moyenne (Average RDI, ARDI) sera calculée dans chaque bras, catégorisée entre <80% et >80%.

Une analyse multivariée par régression logistique déterminera les variables associées à une RDI<80%.

En faisant l'hypothèse d'une RDI<80% de la dose initialement prévue chez 40% des patients sans surveillance AMA, et chez seulement 10% des patients surveillés par AMA, il est nécessaire d'inclure 58 patients (au total 60 seront inclus, 30 dans chacun des bras, ce qui implique une hypothèse de 12 patients avec RDI<80% pendant le traitement par FCR dans le bras standard contre 3 patients dans le bras « AMA »), avec une puissance de 80% et un risque alpha de 5%

Le seuil de signification statistique est fixé à 0,05 pour l'ensemble des tests réalisés.

Figure 29 : Abaqués du protocole FORTIS



III. Résultats

Je vais vous présenter les caractéristiques de la cohorte, et selon les groupes de randomisation. Ensuite, je traiterai sur la survie globale et la survie sans progression, et l'impact de la RDI sur ces deux items. Enfin, je développerai les toxicités liées au traitement par RFC et l'intérêt d'une stimulation systématique par facteur de croissance granulocytaire.

III.A Description de la cohorte

III.A.1 Flowchart

Entre Février 2012 et Avril 2015, 60 patients ont été inclus dans l'étude. 1 patient a été exclu dans chaque bras de suivi : un en raison d'une anémie hémolytique auto-immune présente au diagnostic, l'autre à cause du caractère réfractaire primaire de la maladie au RFC.

Flowchart des patients inclus dans l'analyse

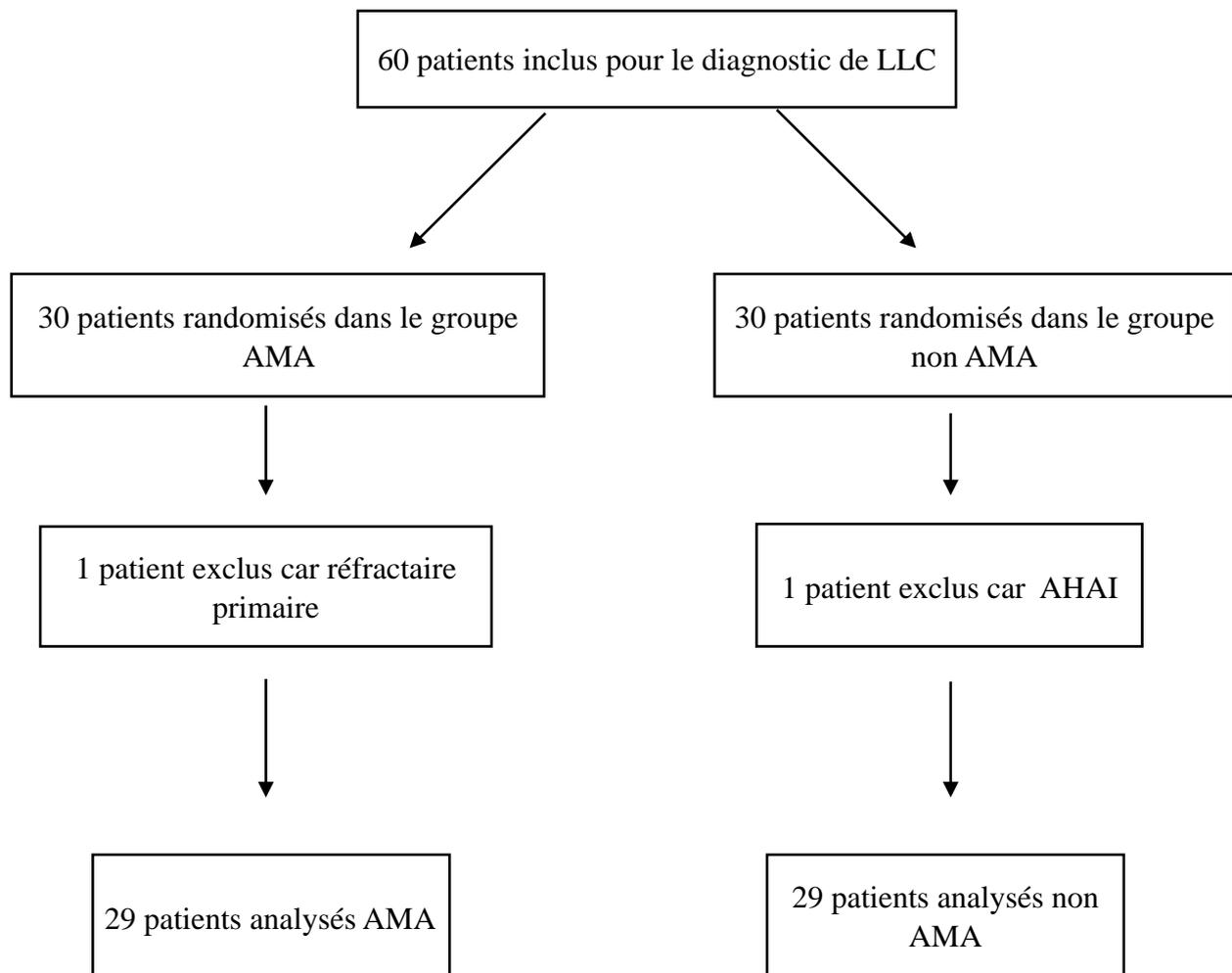
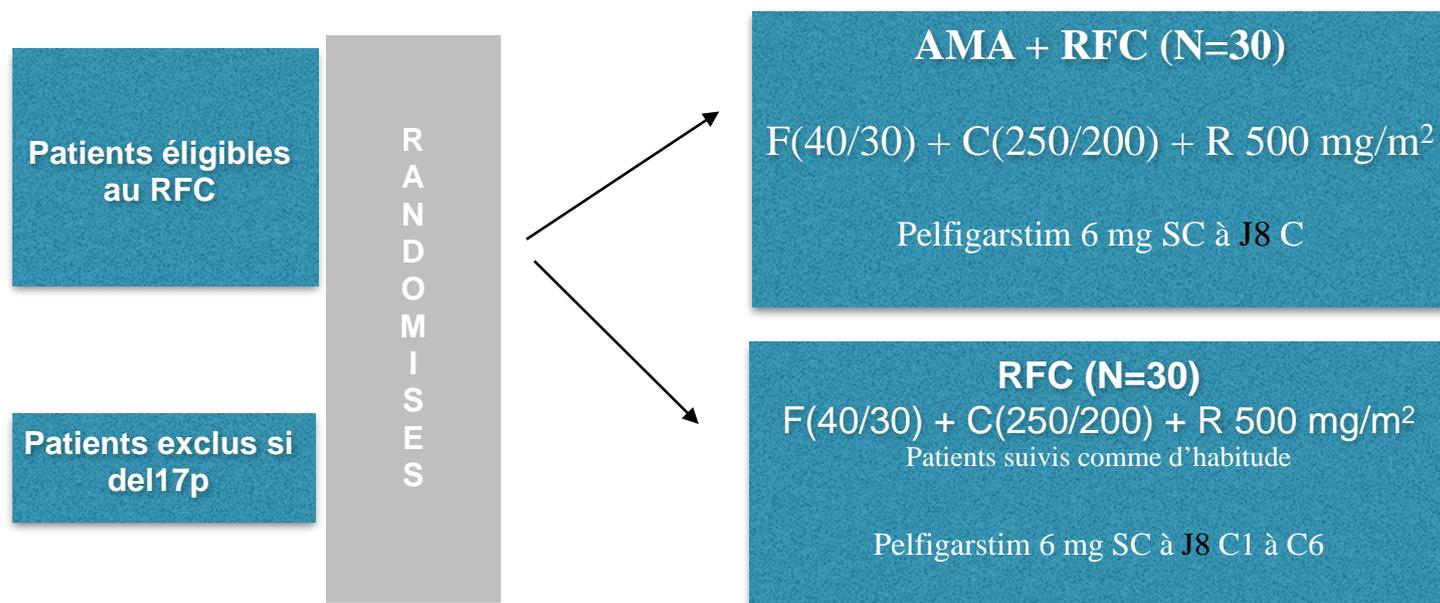


Figure 30: FORTIS: Facing Obstacles to RDI through Telephone Intervention Strategy (NCT01393366)



III.A.2 Caractéristiques des patients, de la maladie et des prescripteurs

Les principales caractéristiques des patients sont résumées dans le tableau 22.

Sur l'ensemble de l'échantillon, on comptait une majorité d'homme (81,3%), dont l'âge médian était de 68 ans (50 à 78 ans). 37,2% avait plus de 70 ans. Le statut OMS est inférieur à 2. La médiane du score CIRS était à 2 (0 à 6). Seuls 7 patients avaient un score CIRS supérieur ou égal à 5.

La médiane de la clairance de la créatinine selon la méthode de Cockcroft et Gault était estimée à 75 ml/min avant l'initiation du traitement. Aucun patient ne présentait de perturbation du bilan hépatique à l'inclusion.

En terme de classification de Binet, on notait les éléments suivants : 8,5% des patients avec une LLC de stade A de Binet, 54,2% avec une LLC de stade B et 37,3% avec une LLC de stade C. Le score de Matutes au diagnostic était supérieur ou égal à 4 chez tous les patients. Il existait un syndrome tumoral (ganglions et/ou rate > 5 cm) chez 31% des patients. 10 patients ont eu une biopsie ganglionnaire diagnostique.

L'analyse cytogénétique du caryotype retrouvait un caryotype complexe chez 45,4% des patients, défini par le cytogénéticien par la présence de plus de trois anomalies chromosomiques. 19% des patients avaient une analyse par FISH normale. 10,3% des patients avaient une del(13)q, ou une tri(12), 8,6% une del(11q23), 1,7% une anomalie IVGH-14q, 3,4% une del(6q) et 10,3% avaient des anomalies non fréquentes (tri(3) tri(6), inversion du chromosome 6, ... etc). 24,1% des patients avaient plusieurs anomalies associées à la FISH.

Enfin pour 8,6% des patients nous n'avons pas les données (non réalisées). Presque de 2/3 des patients ont un statut IgHV muté. 31% des patients n'ont pas eu de recherche du statut IgHV.

Plus de la moitié des patients ont une hypogammaglobulinémie inférieure à 7 g/dl au diagnostic.

Les indications retenues, pour initier un traitement par RFC, étaient un temps de doublement lymphocytaire inférieur à 6 mois (16 patients), le syndrome tumoral et l'altération de l'état général et respectaient les critères d'initiation d'un traitement selon l'IWCLL 2008.

Plus de la moitié des patients a été traitée dans un centre hospitalier universitaire, 39% dans un centre hospitalier général et 13,6% dans une clinique privée. L'hématologue est le principal prescripteur du RFC (69,5%) en comparaison avec le médecin oncologue ou le médecin interniste. Deux tiers des prescripteurs travaillaient en équipe, définie par la présence d'au moins deux prescripteurs.

Tableau 22 : Analyse en intention de traiter : Caractéristiques de la population

Caractéristiques de la population	FCR (N = 60)
Age médian (années)	68 (50-78)
Sexe , homme (%)	81.3%
Comorbidités :	
Statut OMS	0-2
CIRS	0-6 (médiane 2)
Clairance de la créatinine, ml/mn	75 (49-104)
Clairance <60ml/mn	17%
Hypogammaglobulinémie	52.8%
Facteurs de risque de la LLC :	
Binet stade A / B / C	8.5 / 54.2 / 37.3%
Ganglions/rate >5cm	31%
FISH: délétion 13q/ trisomie 12 / délétion 11q	15 / 19 / 15%
Cytogénétique: caryotype complexe	45.4%
IgHV non muté	45.2%
Mode de prise en charge du patient :	
Centre: CHU/CHG/clinique privée	47.4 / 39 / 13.6%
Médecin: hématologue/oncologue/interniste	69.5 / 25.5 / 5%
Pratique: seul ou en équipe	35.6 / 64.4%
Réduction de Dose-Intensité > 20%	32.2% (n=58/60)

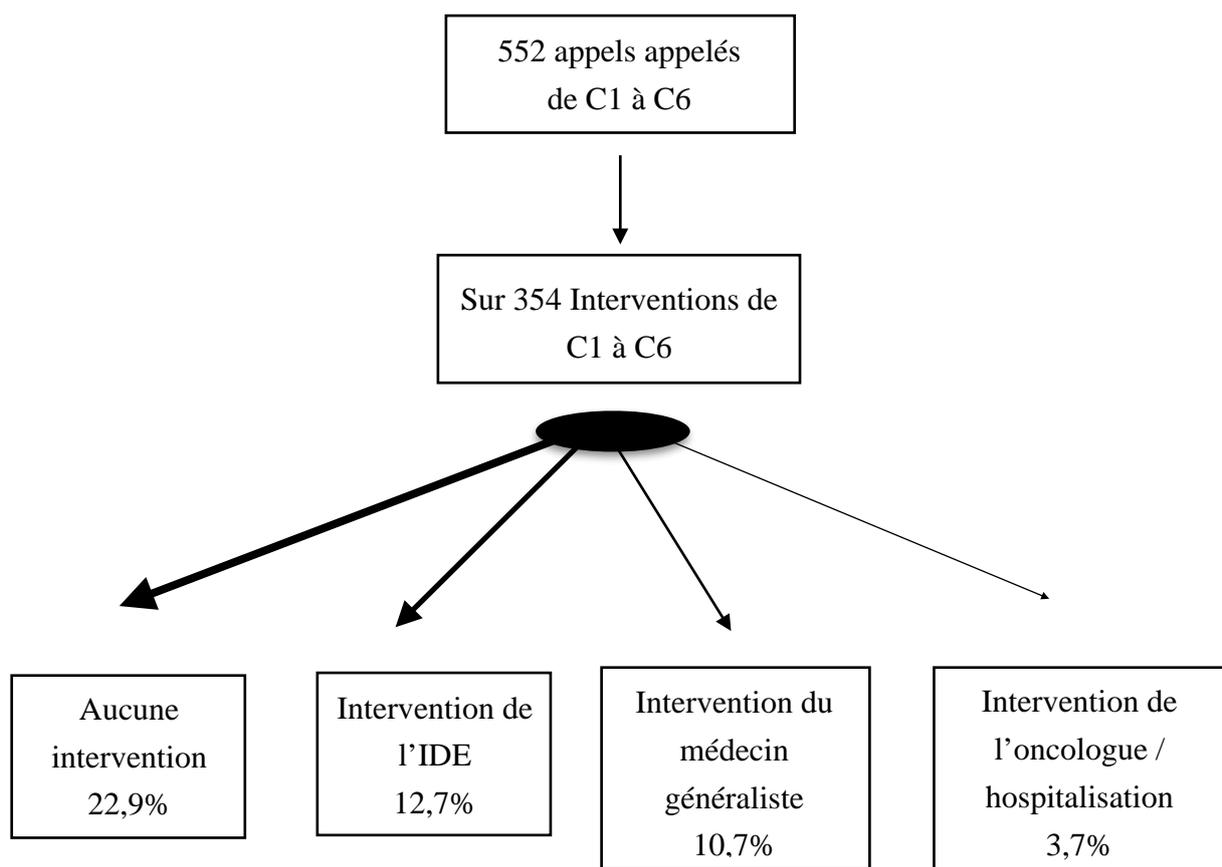
La dose intensité se mesure en calculant différence entre la dose planifiée par le protocole (dose de F,C,RTX multipliée par le nombre de jour multipliée par le nombre de cycle puis divisée par le nombre de semaine) et la dose réellement administrée : planned dose versus actual dose. Un seuil arbitraire à 20% est défini. Ainsi, il existe une réduction de la dose intensité (DI) supérieure à 20% chez 32,2% des patients.

III.A.3 La prise en charge AMA

III.A.3.1 L'intervention AMA

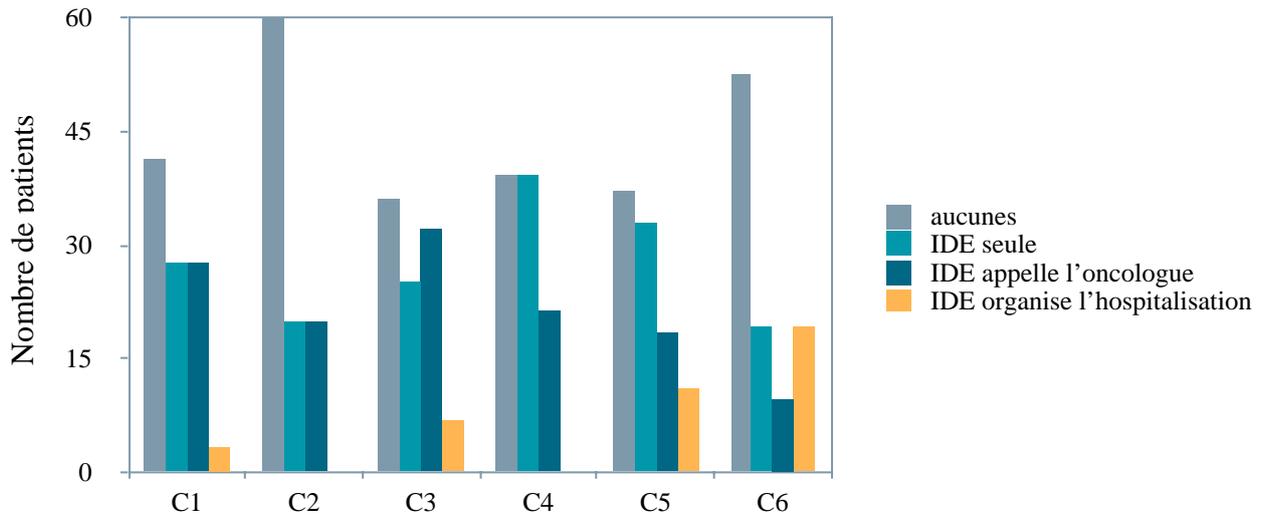
AMA est intervenue chez 29 patients. On compte 552 appels avec une médiane à 20 appels par patient. Grâce à AMA, pendant le parcours de soins du patient, les médecins généralistes sont intervenus, 10,7% au moins une fois. L'IDE est intervenue seule, au moins une fois pour 12,7% des appels (flowchart).

Flowchart des interventions IDE AMA



AMA est intervenue à chaque cycle du RFC. Cependant, le nombre d'intervention de type hospitalisation, augmente avec le nombre de cycle, surtout pour les cycles 5 et 6. On suppose que les besoins transfusionnels, ou la prise en charge d'infections sont plus fréquents (tableaux ...). J'insisterai sur les causes dans la partie « Toxicités du RFC ».

Tableau ... : Interventions AMA pendant les cycles



III.A.3.2 Caractéristiques des patients, de la maladie et des prescripteurs

Une randomisation type 1:1 a été réalisée, et permet d'obtenir deux groupes de même effectif soit 29 patients par groupe. L'âge médian est de 68 ans dans le groupe AMA versus 69 ans dans le groupe non AMA, caractérisant une population âgée et de sexe masculin (82,7% dans le groupe AMA versus 77,4% dans le groupe non AMA).

Concernant les comorbidités (le score OMS, CIRS, l'hypogammaglobulinémie, et la clairance de créatinine), il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes

Concernant les facteurs de risques de la LLC, 41,4% des patients ont un stade C de Binet dans le groupe AMA versus 35,5% dans le groupe non-AMA. Le syndrome tumoral était similaire entre les deux groupes (taille des ganglions ou splénomégalie > 5cm). Il n'existe pas de différence significative sur les anomalies cytogénétiques de mauvais pronostic : 57,8% des patients du groupe AMA ont un statut IgVH non muté contre 34,8% dans le groupe non-AMA, et la proportion de caryotypes complexes est identique entre les deux groupes. Pour rappel, les patients avec une del(17)p n'étaient pas inclus dans l'étude.

Les deux groupes sont donc comparables (cf tableau 23) sur l'ensemble des critères pronostiques cliniques, biologiques et cytogénétique.

On ne retrouve pas de différence significative concernant le lieu de prise en charge (CHU, centre hospitaliers, clinique privée). 52% des patients du groupe non AMA étaient suivis au CHU contre 43% dans le groupe AMA. Les médecins prescripteurs étaient soit des hématologues, des oncologues ou des internistes. Il n'existe pas de différence de prise en charge, selon le corps médical, entre les deux groupes, ni sur la pratique des soins médicaux (seul ou en équipe).

Tableau 23 : Caractéristiques des patients selon AMA ou non-AMA

Caractéristiques des patients	AMA N=29	Non AMA N=29	p
Age médian , (années)	68	69	ns
Sexe , homme (%)	82.7%	77.4%	ns
Comorbidités :			ns
Statut OMS	0-2	0-2	
CIRS Clairance de la créatinine, ml/mn Clairance <60ml/mn Hypoglobulinémie	0-6 (médiane 2) 75 (49-104) 17.2% 53.8%	0-6 (médiane 2) 79 (45-123) 25.8% 53%	
Facteurs de risque de la LLC :			ns
Binet stade C	41.4%	35.5%	
Ganglions/rate >5cm FISH : délétion 13q/ trisomie 12 / délétion 11q	31% 18.5%	25.8% 14.8%	
Cytogénétique: Caryotype complexe IgHV non muté	44.8% 57.8%	41.9% 34.8%	ns
Lieu et type de prise en charge du patient :			ns
Centre: CHU CHG Clinique privée	43 % 43 % 14%	52% 34% 14%	
Médecin : hématologue oncologue interniste Une pratique : seule ou en équipe	70 % 27% 3% 37% ou 63%	69% 24% 7% 34% ou 66%	

Dès le début de la chimiothérapie, les patients recevaient le même traitement (RFC), les mêmes antibioprophylaxies (zelitrex®, bactrim®) et une injection de facteur de croissance systématique, quelque soit le jeu de traitement et le type de prescripteur. Il existe cependant des violations protocolaires qui ne sont pas significativement différentes entre les deux groupes. Par exemple, l'injection de pelfigrastim, protocolaire à J8, n'a pas été réalisée chez 6,8% des patients, constituant une violation de protocole. Mais, il n'existe pas de différence significative du nombre d'injection de pelfigrastim entre les deux groupes de suivis (AMA vs standard), ni pour les injections d'EPO.

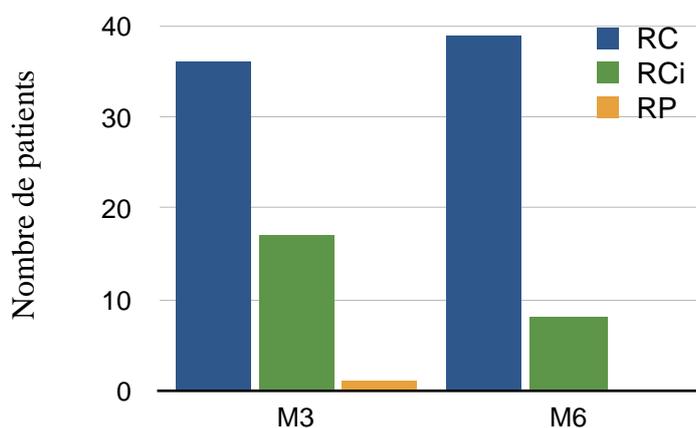
III.B Résultats

III.B.1 Efficacité : taux de rémission et maladie résiduelle minimale

À trois et six mois après le dernier cycle RFC, le taux de réponse global est évalué par la réponse clinique complète (RC clinique), la RC avec récupération incomplète de la moelle osseuse (RCi), la réponse partielle (RP), ou l'échec. La méthode d'évaluation de la réponse diffère des critères NCI2008 car en France, la biopsie de la moelle osseuse n'est pas nécessaire en dehors du cadre des essais cliniques. Cela explique pourquoi nous avons utilisé le terme «RC clinique» au lieu de RC.

Le taux de RC clinique était de 62% à trois mois et 67% à six mois. Le taux de RCi diminue entre trois mois et six mois. 14% des patients avaient une neutropénie retardée à six mois (cf figure...). 1 patient à trois mois était en réponse partielle.

Figure 33 : Taux de Rémission complète à trois mois (M3) et six mois (M6)

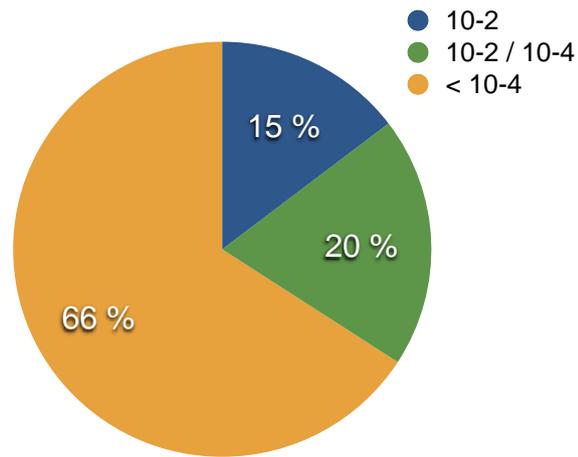


Légende : RC: rémission complète clinique, RCi : rémission complète avec reconstitution médullaire, RP : rémission partielle.

En fin de traitement une évaluation de la MRD par cytométrie en flux est réalisée. Trois seuils de MRD selon le GCLLSG CLL8 sont retenus inférieur à 10^{-4} , entre 10^{-4} et 10^{-2} et supérieur à 10^{-2} (Bottcher S et al. JCO 2012). La maladie résiduelle a été réalisée chez 41 patients à la fin du traitement. 66% avaient une maladie résiduelle inférieure à 10^{-4} , 20% entre 10^{-4} et 10^{-2} et 15% supérieur à 10^{-2} (cf figure ..).

De fait, en analyse multivariée, on obtient une relation significative entre la RDI < 20% et la MRD < 10^{-4} après un traitement par RFC (41,6% vs 74,2% (n=42, p=0,05)).

Figure 34 : Maladie Résiduelle minimale en fin de traitement

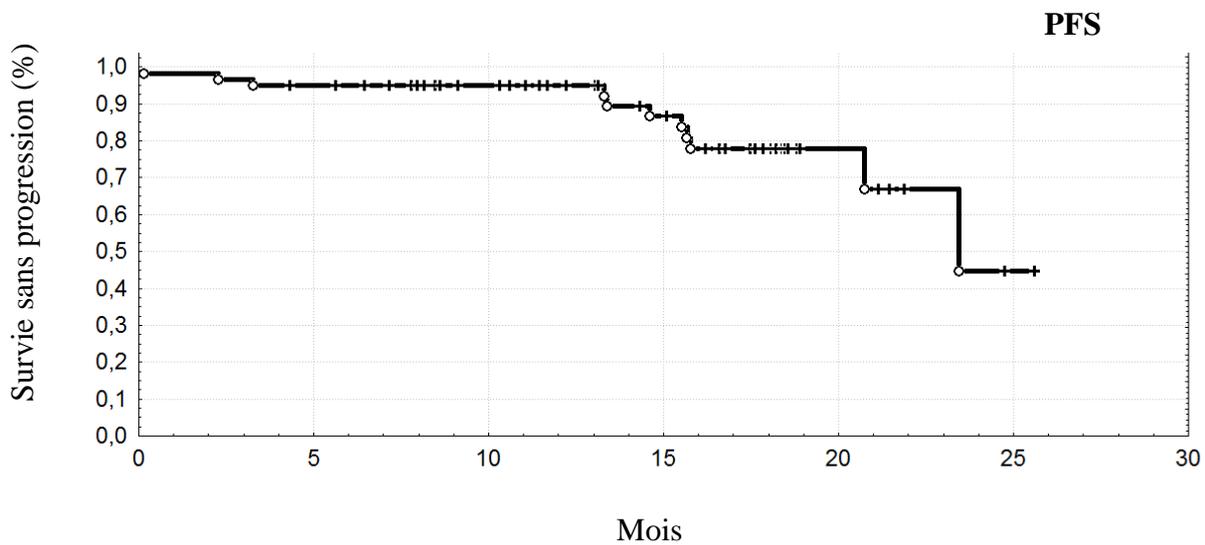


Légende : 66% des patients ont un taux de MRD inférieur à 10^{-4} . Seuls 15% des patients ont une MRD supérieure à 10^{-2} .

III.B.2 Survies : PFS et OS

Sur un suivi médian de 16 mois, la PFS est de 79,8% (cf figure ...). Ce résultat est satisfaisant, malgré une période de suivi courte et un nombre de patient réduit.

Figure 35 : Estimation de la PFS (en mois)

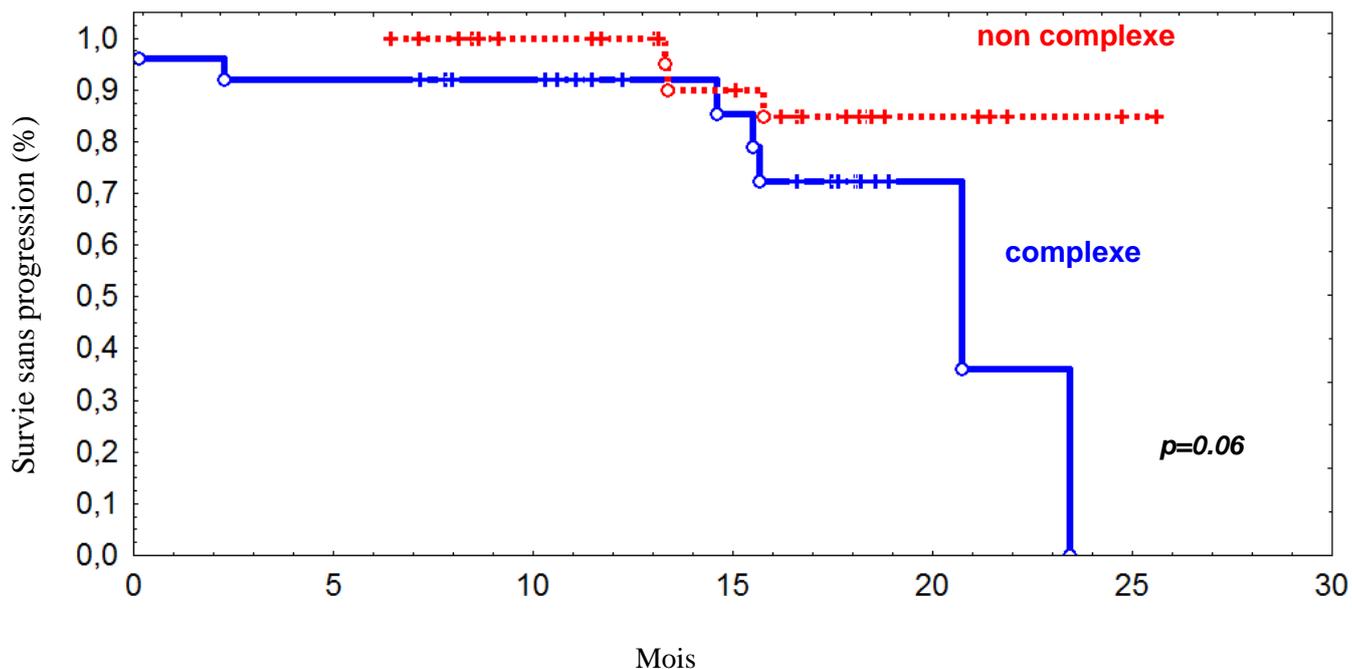


III.B.2.1 La PFS et facteurs de risques

III.B.2.1.1 PFS et caryotype

Le caryotype complexe est un facteur de risque de diminution de la PFS (Döhnner et al). Dans notre étude, à 24 mois, le caryotype complexe a un impact sur la PFS ($p=0,06$). Ce résultat est en accord avec d'autres études.

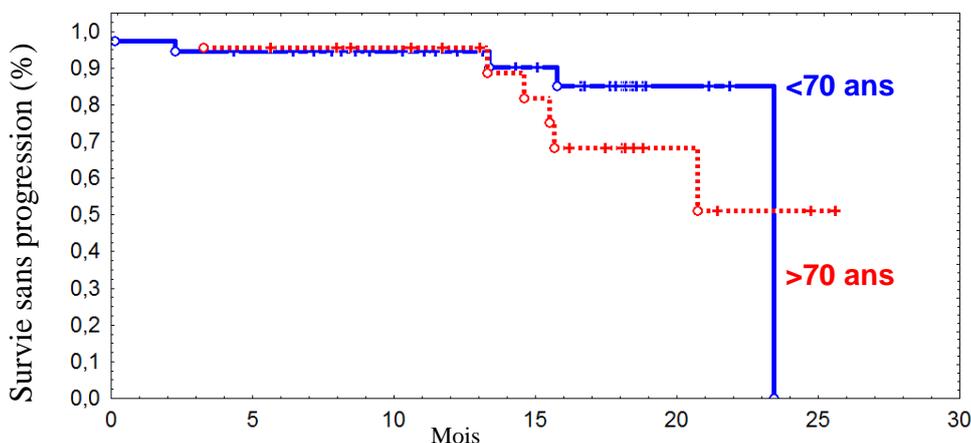
Figure 36 : PFS et caryotype



III.B.2.1.2 PFS et comorbidités

Dans notre étude, notre cohorte a la particularité d'être une population âgée de plus de 65ans. Dans de nombreuses études, le RFC n'est pas recommandé en raison des toxicités. L'âge (avec un seuil à 70 ans), n'a pas d'impact sur la PFS à 24 mois.

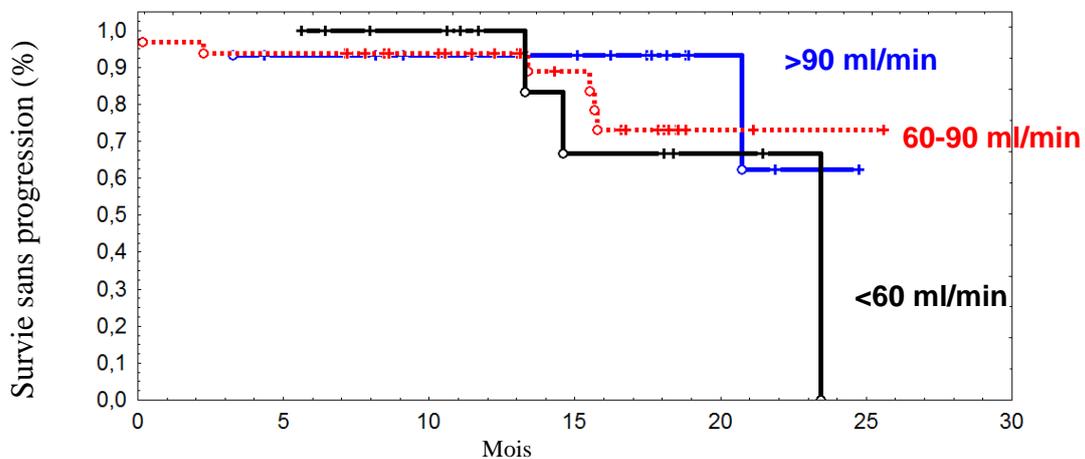
Figure 37 : PFS selon l'âge



Ce résultat est surprenant et pourrait remettre en cause le standard de traitement des LLC chez les personnes âgées. En effet le RB recommandé par Gentile, a été comparé au RFC par Eichhorst dans l'essai CCL10, et nous montre des PFS supérieur pour le RFC (*Gentile et al. European Journal of Cancer, 2016 ; Eichhorst et al. Lancet Oncol 2016*).

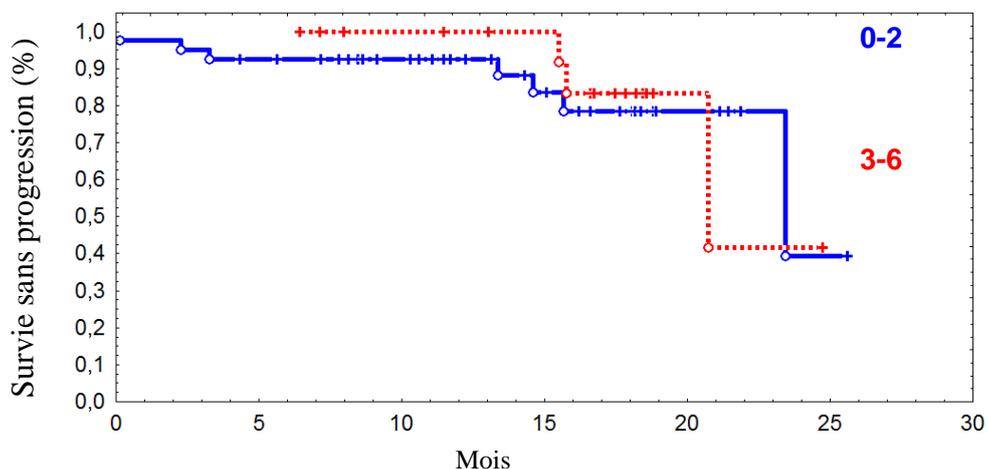
Une clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min est une contre-indication au RFC. Cependant, dans notre étude nous avons adapté les doses de F et C selon des abaques précis, pour améliorer la tolérance du du traitement. La clairance de la créatinine n'a pas d'influence sur la PFS chez les patients âgés traités par RFC. Ainsi, nous supposons que les diminutions de dose ont permis de maintenir une PFS similaire aux autres facteurs de risques.

Figure 38 : PFS selon la clairance de la créatinine



Enfin, les comorbidités évaluées par le score CIRS sont faibles dans notre cohorte, car inférieures à 7. Cependant, en séparant les patients en très bon état général et ceux en bon état général, on ne visualise pas de différence en terme de PFS à 24 mois.

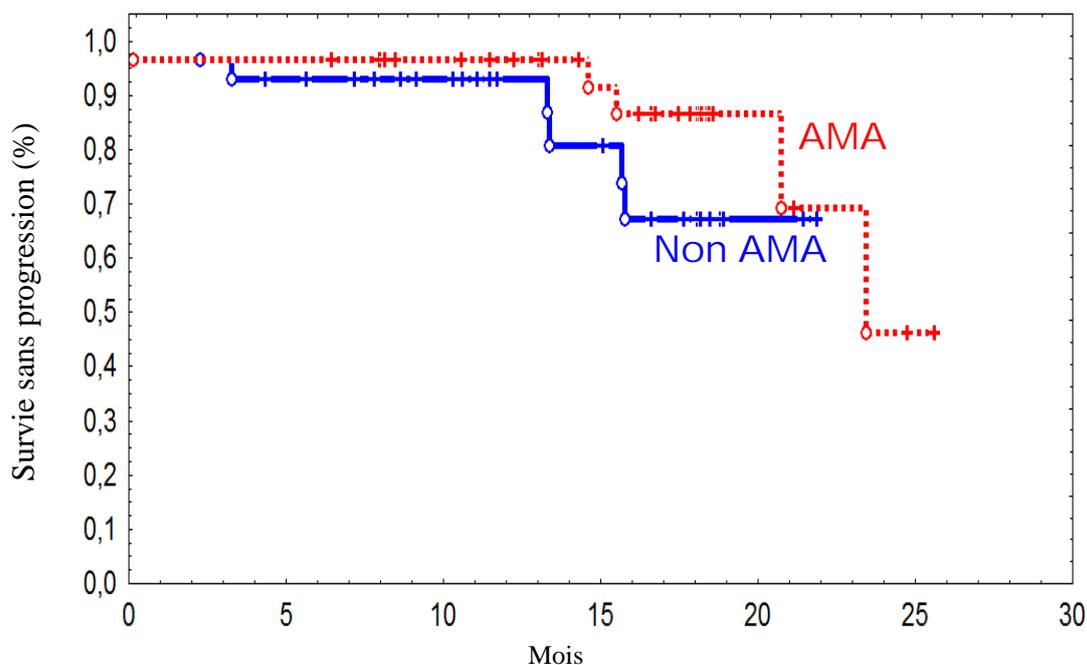
Figure 39 : PFS selon le score CIRS (seuil à 2)



III.B.2.2 AMA et PFS

Fortis est la première étude randomisée, prospective qui évalue l'impact d'AMA sur la PFS. AMA et PFS n'ont pas été analysés dans l'étude rétrospective de Compaci dans les LBDGC. En analyse multi-variée, la PFS à 18 mois, est plus élevée dans le groupe AMA que dans le groupe non AMA (88% versus 62%), mais cette différence n'est pas significative.

Figure 42 : PFS selon AMA

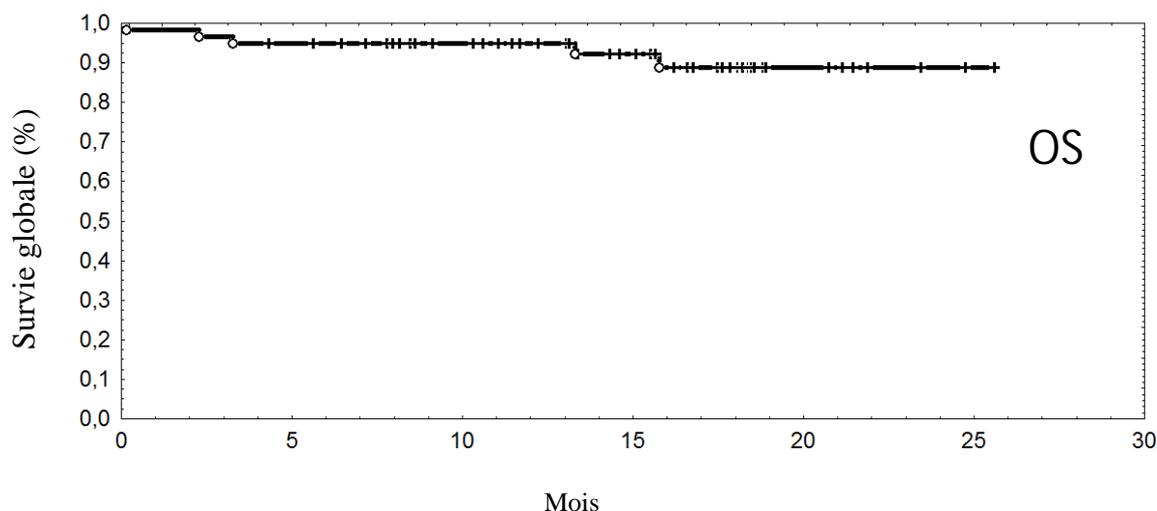


Il serait pertinent d'analyser nos données à 3 ans et à 5 ans afin de confirmer le réel impact d'AMA sur la PFS. De plus, notre étude est de faible effectif (58 patients), par conséquent une étude randomisée avec un effectif plus important pourrait répondre à cette question.

III.B.2.3 Survie globale

Au moment de l'évaluation, à 16 mois, la survie globale est à de 87,6% (cf figure ...) ce qui corrobore les autres études évaluant le RFC chez des patients atteints de LLC, et ce même avec un âge avancé et/ou une clairance de créatinine élevés.

Figure 32 : Survie Globale des patients traités par RFC dans le protocole FORTIS



III.C La Relative Dose Intensité

III.C.1 La RDI globale

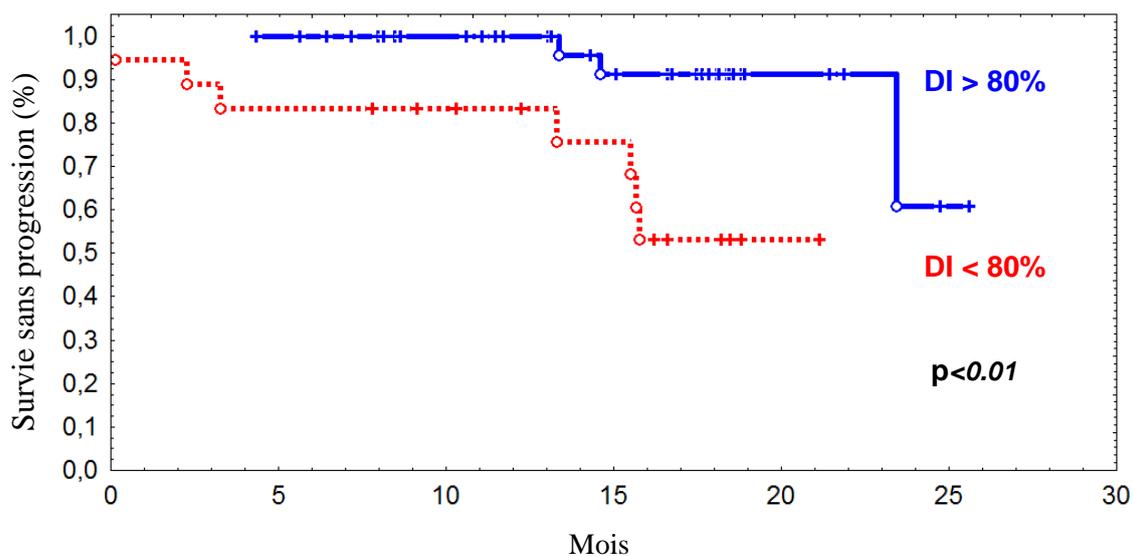
En se basant, sur les résultats l'étude de Bouvet et al., l'étude FORTIS a proposée d'évaluer a RDI globale (évaluant la différence entre « la planned dose » et « l'actuel dose » administrée) dans une étude prospective, chez des patients traités par RFC pour une LLC. D'autre part, nous avons émis l'hypothèse que le groupe non AMA serait traité avec une réduction de RDI d'au moins 20% de la dose initiale théorique, en s'appuyant sur les études de Compaci et al. et Borel et al. (*Compaci et al. Int J Nurs Studies 2011*) (*Borel et al. Cancer 2015*).

Dans notre étude, 25,9% des patients ont eu une réduction de dose intensité supérieur à 20% sur la fludarabine, 20,7% sur le cyclophosphamide, et 19% sur le Rituximab. Elle est de 32,2% pendant la durée de l'étude (n= 58/60) (tableau 22 ..).

III.C.2 RDI et PFS

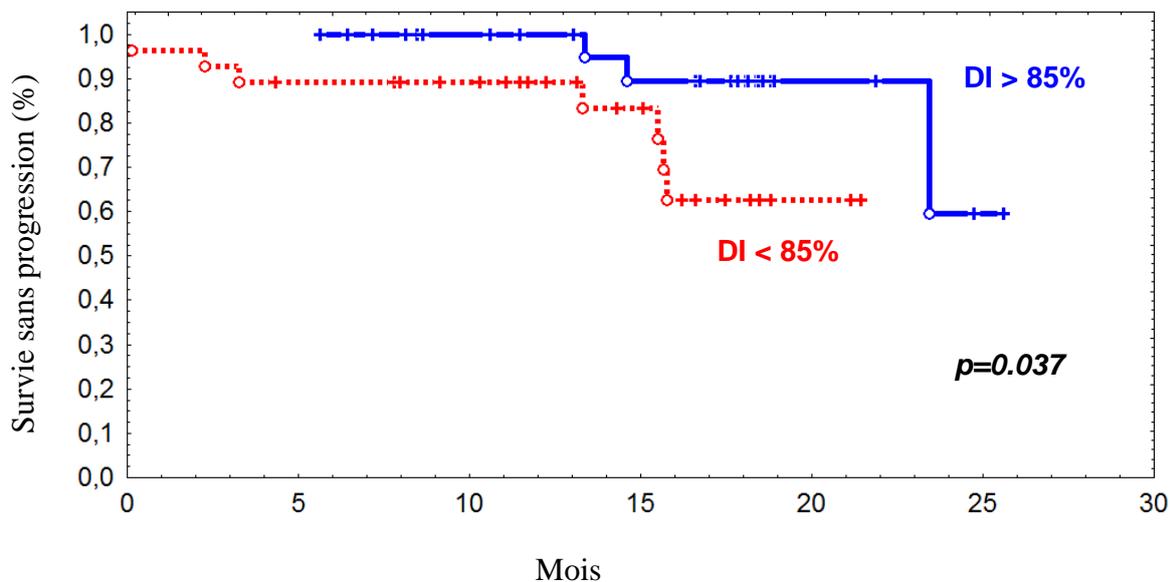
Ainsi, une dose intensité supérieure à 80% améliorerait la PFS, d'après l'hypothèse princeps de l'étude. A 16 mois, la PFS est significativement plus élevée dans le groupe avec une dose intensité supérieure à 80%, que dans le groupe avec une RDI supérieure à 20% (95% vs 50%, $p < 0,01$) (figure ...).

Figure 40 : PFS selon la Dose Intensité (seuil à 80%)



En choisissant un seuil à 85% de dose intensité, comme dans l'étude de Compaci et al, dans les LBDGC, la PFS est significativement plus élevée si la dose intensité est maintenue (62% versus 34% et $p=0,037$). Ainsi, nos résultats sont donc reproductibles entre les différentes pathologies lymphoïdes (Compaci et al. *International Journal of Nursing studies*, 2011).

Figure 41 : PFS selon la Dose intensité : seuil à 85%



III.C.3 L'activité AMA et RDI

Nous avons calculé la dose intensité selon le groupe de randomisation varie entre chaque groupe. Avec le groupe AMA, la réduction de la DI est moins importante que dans le groupe non-AMA (20% versus 41%, $p=0,08$) (cf tableau 30).

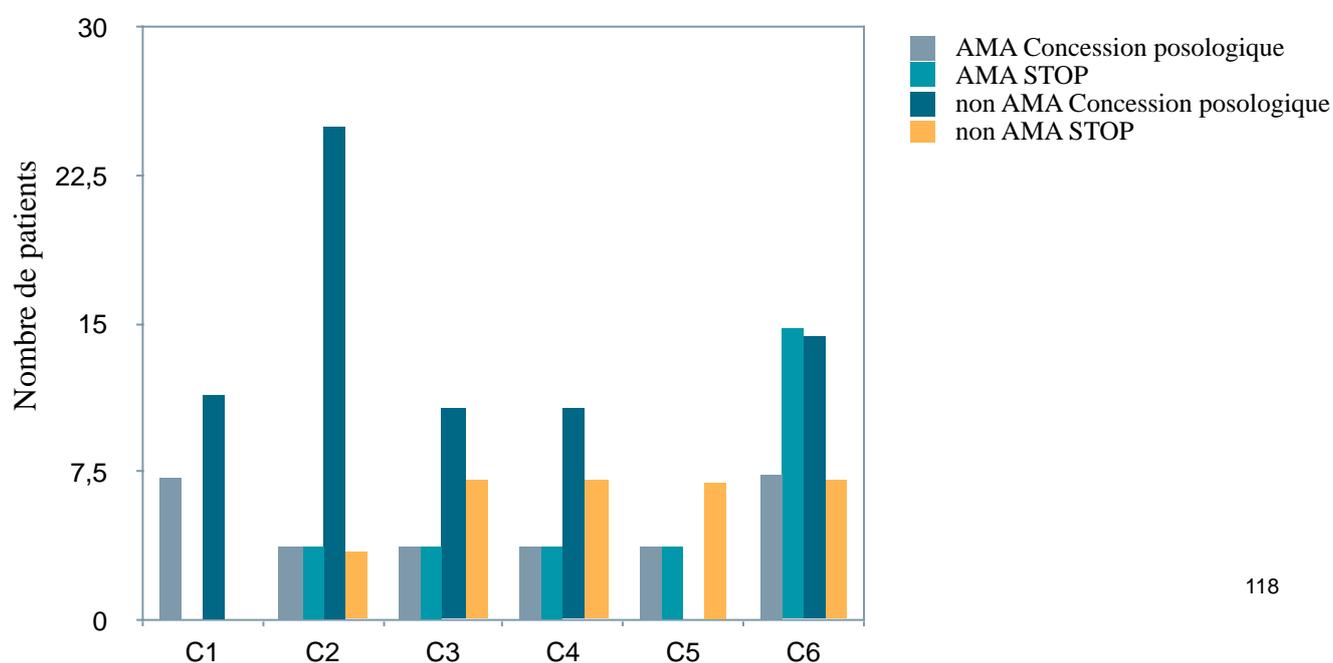
AMA joue donc un rôle sur l'observance du traitement. La RDI > 20% est significativement plus basse chez les patients suivis par des oncologues et par AMA (18,9% versus 46,6%, $p=0,05$). On ne montre pas d'impact du suivi AMA chez les patients suivis par un hématologue ni par un interniste. Le lieu de traitement n'est pas un facteur d'augmentation de la RDI, quelque soit le suivi (AMA ou non AMA).

Tableau 30 : AMA et Dose Intensité

	AMA	Non AMA	p
Réduction de DI>20%	20%	41%	0.08
RDI > 20% :			
Hématologue	75,7	46,6	0,05
Oncologue	18,9	46,6	
Interniste	5,4	6,6	
Centre: RDI>20%			ns
CHU	56	47	
CHG	33	40	
Privé	11	13	

La concession de posologie du RFC est différente entre les deux groupes : les patients du groupe non AMA, ont eu plus de concessions de posologie à chaque cycle que les patients AMA, et dès le cycle 3. L'arrêt des traitements est plus fréquente dans le groupe non AMA que dans le groupe AMA (tableau 29).

Tableau 29: Concessions posologiques et arrêt des traitements pendant les cycles



III.D Les toxicités du RFC

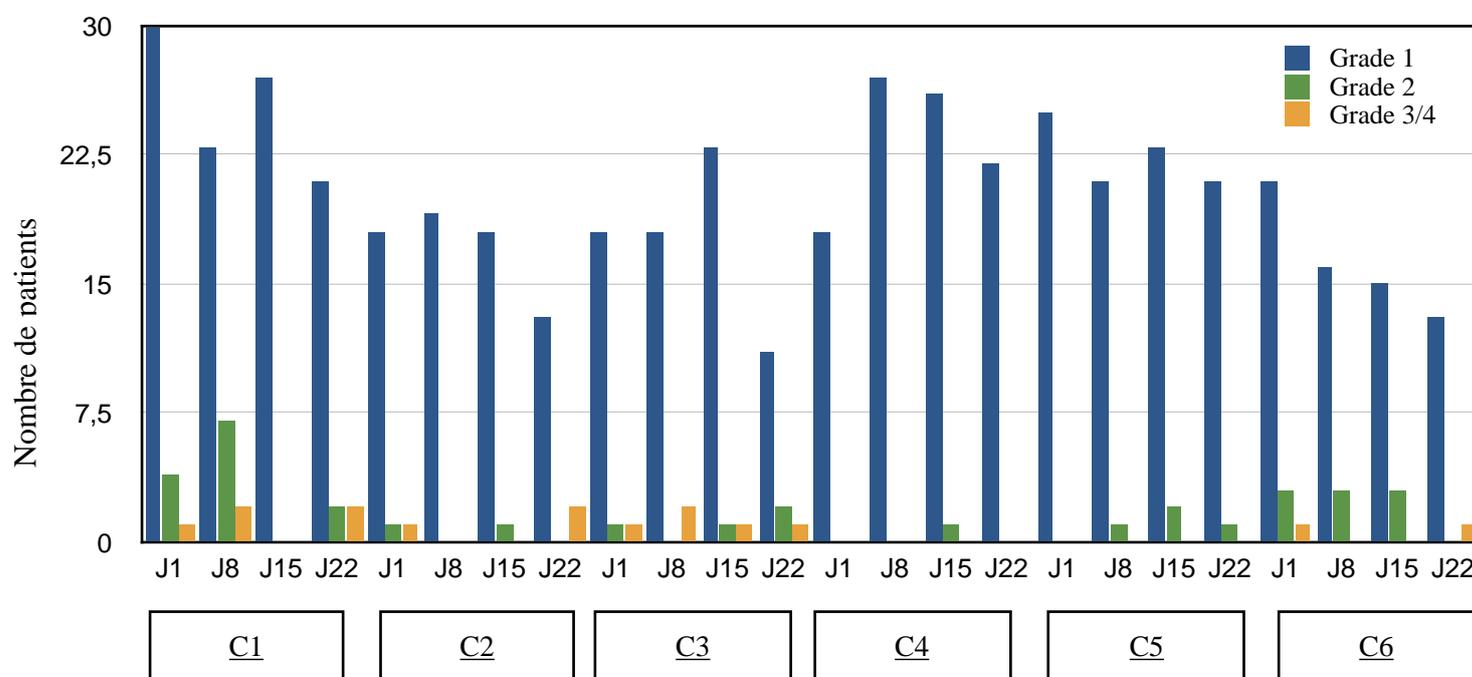
III.D.1 Toxicités hématologiques

Les toxicités hématologiques (grade 3-4) sont les toxicités les plus décrites pour le schéma RFC. Dans l'essai CCL8, 56% des patients avaient une toxicité hématologiques dans le bras RFC contre 40% dans le bras FC ($p < 0,0001$). Elles étaient encore plus marquées si l'âge des patients étaient de plus de 65 ans (53% vs 45%, $p = 0,04$) (Hallek et al. Lancet 2010).

III.D.1.1 Anémie et thrombopénie

15,2% des patients ont eu recours à un support transfusionnel en culot globulaire autologue, et 5% a nécessité des transfusions en unité plaquettaire. Nous rappelons que l'usage d'érythropoïétine recombinante était laissée à la discrétion de l'investigateur.

Tableau 24 : Évolution du taux de plaquettes



Légende : Les grades de thrombopénie : grade 1 >75-150 G/L, grade 2 = 74-50 G/L, grade 3 = 50-25 G/L, grade 4 < 25 G/L.

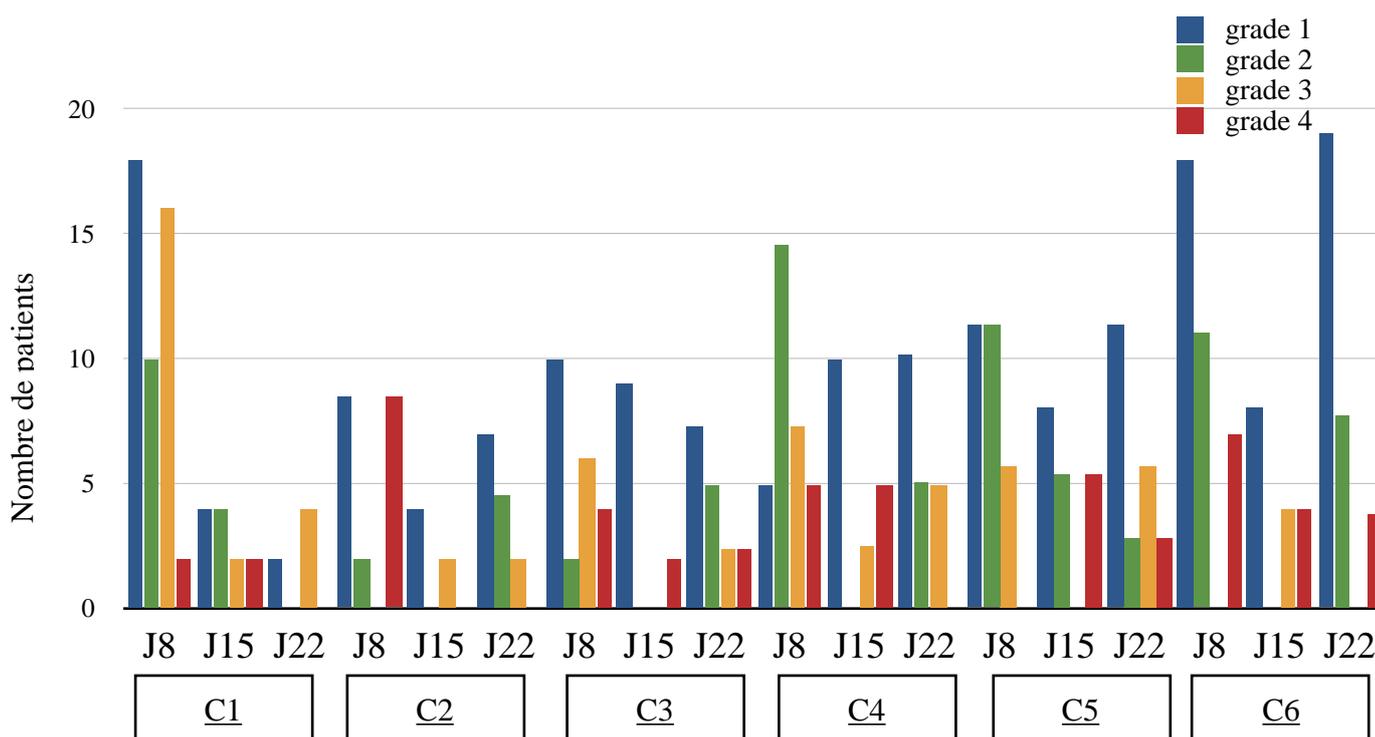
Il n'existait pas de différence significative sur l'anémie ni la thrombopénie dans l'essai CCL8 entre le RFC et le FC, ce qui sous-entend que la neutropénie est la principale toxicité du traitement (Hallek et al. Lancet 2010).

III.D.1.2 Neutropénies

Le taux de neutropénie de grade 3-4 dans le schéma RFC du CCL8, où la stimulation par facteur de croissance était laissée à la discrétion du prescripteur, était de 34%. Dans notre étude FORTIS, l'adjonction systématique de facteurs de croissance type GCFS a permis une réduction de la sévérité de la neutropénie. Dans l'étude de bouvet et al. l'utilisation de facteur de croissance diminue significativement le nombre de neutropénie de grade 3-4 à n'importe quel cycle (37,9% vs 65,9%, $p=0,002$) et une diminution de leur délai d'apparition (*Bouvet et al. Haematologica, 2013*).

Ainsi, dans notre étude, l'intervalle entre chaque de cycle de chimiothérapie est maintenu à 4 semaines et contribue à maintenir une dose intensité du RFC (tableau 25). Dans l'étude de Bouvet et al. 48% des patients sans facteurs de croissance avaient une diminution de la RDI < 80%, contre 37% des patients sous G-CFS. Il n'existait cependant pas de relation significative entre l'utilisation de G-CFS et les diminutions de doses de FC (avec G-CFS 27,3% vs 27,2% sans G-CFS) (*Bouvet et al. Haematologica, 2013*), comme retrouvé dans notre étude.

Tableau 25 : Délai d'apparition des neutropénies

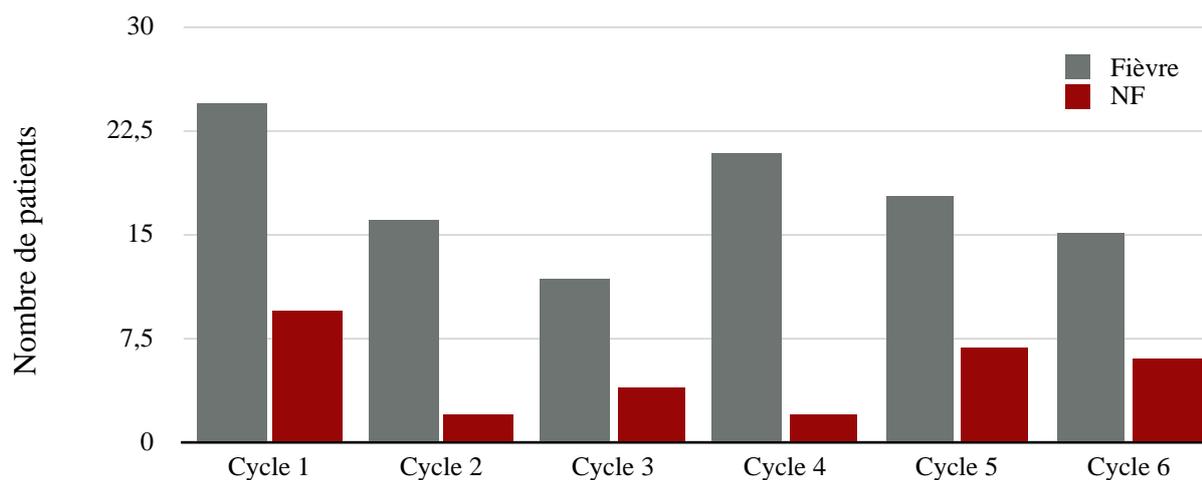


Légende : Grade 1 PNN entre 2000 et 1500/mm³, grade 2 PNN entre 1499 et 1000/mm³, grade 3 PNN entre 999 et 500/mm³ et grade 4 < 500/mm³

III.D.2 Toxicités infectieuses

L'incidence des neutropénies fébriles ne dépasse pas 10% au cours des 6 cycles. Ce chiffre est significativement plus bas que dans la majorité des études. En effet, dans l'essai CCL8 le taux de neutropénie fébrile de 20% par cycle, et de 25% chez les patients de plus de 70 ans (*Hallek et al. Lancet 2010*). Cette réduction d'incidence est liée à la prophylaxie primaire systématique par Neulasta®.

Tableau 26 : Taux de neutropénie fébrile (NF) et fièvre selon les cycles



On remarque que la réactivation à VZV est une cause récurrente d'infections chez ces patients traités par RFC : 2 patients ont eu un Zona pendant le traitement, 4 après la fin du traitement. La majorité des patients bénéficiaient d'une prophylaxie par Zelitrex®.

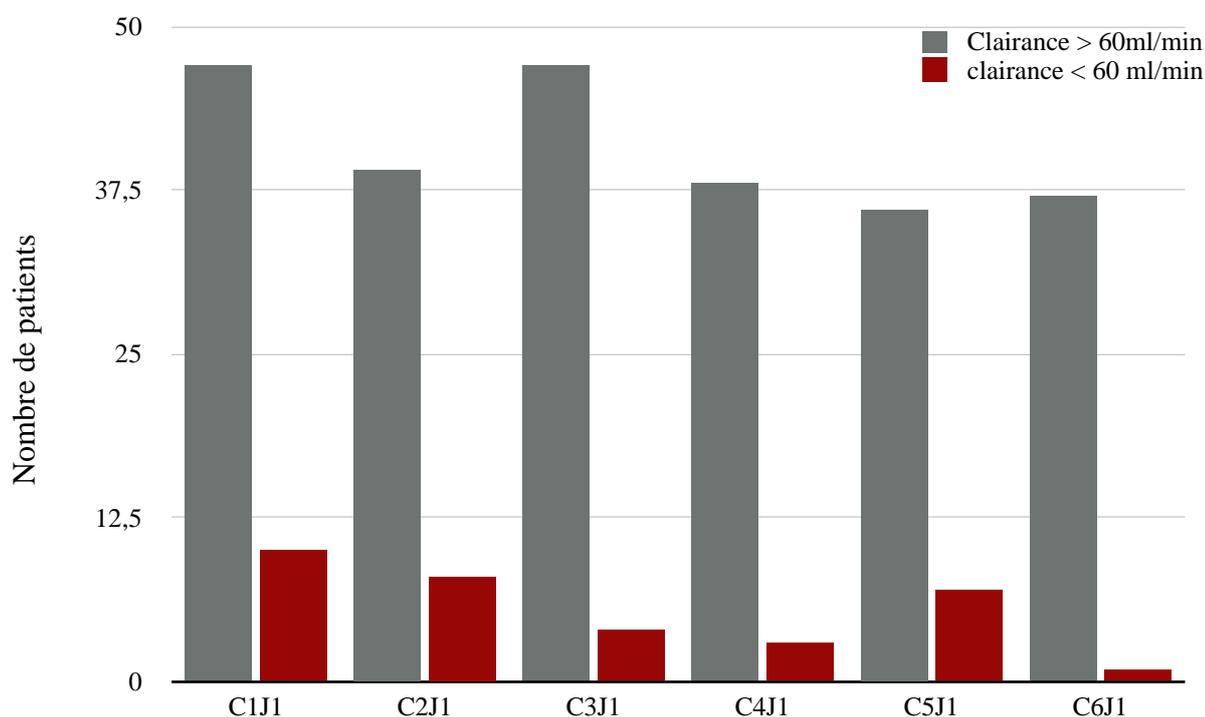
III.D.3 Autres toxicités

La principale toxicité durant le traitement par RFC est les troubles digestifs de grade 2 : nausées et vomissements, nécessitant une majoration du traitement antiémétiques par Zophren® et Emend®. Parfois, le traitement per os était relayé en intra-veineux. La constipation et la diarrhées ont été des évènements secondaires modérés.

La toxidermie secondaire au Bactrim, en général de de grade 2-3, est une cause fréquente d'arrêt des traitements prophylactiques. La plus part du temps, il est relayé par des aérosols de Pentacarinat® ou Wellvone®.

On ne montre pas de toxicités rénales liées au RFC. La clairance de la créatinine a tendance à s'améliorer après un traitement par RFC (figure ...). Ce résultat a aussi été trouvé dans l'étude de Bouvet.

Tableau 27 : Évolution de la clairance de la créatinine



III.D.4 Les causes d'arrêts

Sur 58 patients, 14 ont arrêtés le traitement à un cycle donné, et plus particulièrement C5 et C6 ; soit un total de 24,1% patients. Les causes d'arrêt sont :

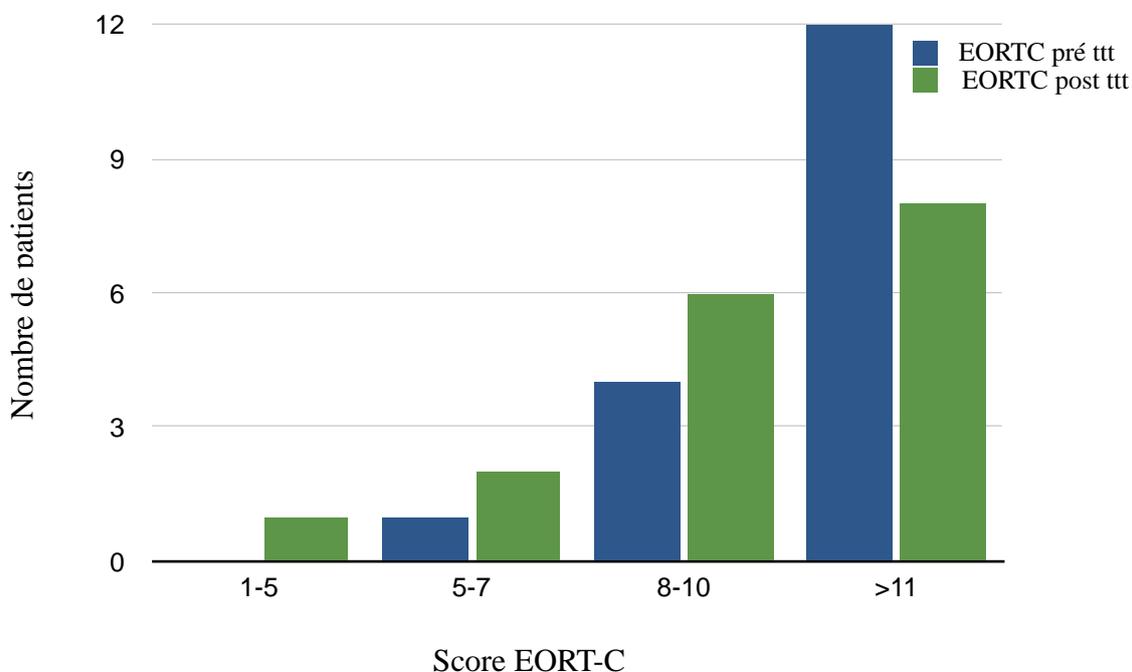
- le décès : syndrome de lyse tumoral (1), suicide (1), hématome sous dural à cause d'une thrombopénie de grade 4 (1),
- des neutropénies prolongées, en particulier à l'initiation de C6 (4)
- l'anémie hémolytique auto-immune (1)
- des causes infectieuses : syndrome cholériforme et colite infectieuse (2), pneumopathie (1), epidydimite (1)
- des causes tumorales : découverte de LEMP (1), maladie réfractaire (1).

Ainsi, il apparaît que pour les 14 patients chez lesquels le traitement a été interrompu, tous ont présenté une complication grave justifiant un arrêt prématuré du traitement et consécutivement la réduction de la dose totale.

III.E Évaluation de la qualité de vie

Sur les 58 patients, 47 patients ont répondu au questionnaire EORTC QLQ-30 avant le traitement. Seuls 18 ont répondu à la fin du traitement.

Tableau 31 : EORTC QLQ-30



Concernant les items traitant sur la qualité de vie globale et l'état de santé des patients, il existe une amélioration de ces paramètres lorsque le score est modéré en début de traitement. Cependant il existe une diminution de la qualité de vie et de l'état de santé ressentie par le patient lorsqu'au départ il est en bon état général.

Sur les 18 patients, 7 étaient dans le groupe non AMA et 11 dans le groupe AMA. AMA jouerait un rôle positif sur la qualité de vie du patient et son état général, mais nos données ne sont pas assez exhaustives ni nombreuses pour aborder le sujet avec certitude.

IV. Discussion

Dans notre étude FORTIS, nous avons répondu à trois objectifs principaux : le RFC et la RDI, l'évaluation des toxicités hématologiques après l'injection systématique de pegfilgrastim à J8 et l'impact d'AMA sur le suivi des patients.

IV.A RFC

IV.A.1 Population

Notre étude, prospective, randomisée, a comparé deux groupes de patients, l'un suivi avec une infirmière AMA, l'autre avec un suivi standard (non AMA). 58 patients ont été inclus avec des critères diagnostiques respectant ceux de l'IWLCC 2008. Notre cohorte a la particularité d'avoir inclus des sujets âgés dont la médiane d'âge est de 68 ans. C'est une des premières études proposant du RFC en première ligne chez des patients de plus de 65ans, avec des abaques de doses selon la clairance de créatinine et l'âge > 60 ans. Nos patients avaient très peu de comorbidités comme le suggère la médiane du score CIRS à 2. La clairance de la créatinine n'a pas été un facteur central de décroissance pour la réduction de doses de chimiothérapie. Les patients traités, avaient un pronostic cytogénétique variable et comparable entre les deux groupes de traitement (AMA vs non-AMA).

Habituellement, les patients de plus de 65 ans sont traités par R-bendamustine et R-chloraminophène. L'étude de phase II de Gentile et al, confirme que le R-bendamustine en première ligne, chez des patients dont la médiane d'âge est de 70 ans est un traitement efficace avec une PFS à 69% à 2 ans. Cependant 15,2% des patients avaient un score CIRS \geq 7, ce qui ne correspond pas à nos cohorte (*Gentile et al. European Journal Cancer 2016*). Concernant, la del(17)p, la chimiosensibilité au RFC est médiocre, justifiant son critère d'exclusion dans notre étude. De fait, les nouvelles recommandations proposent, pour ce type de patients, un traitement ciblé par ibrutinib ou idelalisib.

Ainsi il s'agit de la première étude prospective évaluant le RFC avec des doses adaptées selon la clairance de la créatinine chez des patients âgés mais fit.

IV.A.2 RFC : chimiothérapie orale ou par voie intra-veineuse ?

Dans notre étude, nous avons privilégié la prise orale, pour favoriser une prise en charge ambulatoire. Plus 90% de des patients ont poursuivi cette voie d'administration. 1 patient a oublié de prendre son traitement pour les deuxième et troisième jour des cycles 1 à 4.

Dans de nombreuses études (*Foon et al. JCO 2009*) (*Forconi F et al. haemato Oncol 2008*) (*Marotta G et al. Haematologica 2000*), il apparait que la toxicité est plus liée à la dose plutôt qu'à la voie d'administration (risques d'extravasation, de thrombose veineuse, d'infection...). La mise en place d'un cathéter veineux implique un risque de complications per ou post-

opératoires, et leur utilisation à long terme est associée à des infections, des saignements, et des thromboses veineuses.

De plus, la préférence du patient va généralement à la voie orale ; et ce choix n'est pas propre à la thérapie. Par exemple, un essai randomisé comparant la préférence des patients, atteints d'un cancer colorectal avancé, pour le traitement par capécitabine orale et 5-fluorouracil / leucovorine, a confirmé que, la majorité des patients, préfère la thérapie orale à la thérapie intraveineuse (*Twelves C et al. Ann oncol 2006*). Pour le patient, la thérapie par voie orale offre un sentiment de contrôle sur le traitement, réduit les interférences avec le travail quotidien et les activités sociales, raccourcit le temps de voyage et les coûts pour une perfusion à l'hôpital, et réduit l'inconfort d'avoir une perfusion intraveineuse pour chaque administration. L'utilisation de la chimiothérapie orale contribue à l'amélioration de la qualité de vie par rapport à l'utilisation parentérale (*Kav. Support Care 2008*). Cependant, les professionnels de santé ne peuvent pas prédire avec précision qui de leurs patients adhèrent plus étroitement à leur traitement. En effet, les patients omettent souvent de prendre leurs médicaments prescrits ; inquiétant, presque la moitié des patients traités par voie orale ont déclaré oublier de prendre leurs comprimés « de temps à autre », et 13,1% ont délibérément choisi de ne pas le prendre du tout (*Fallowfield L et al. Ann Oncol 2006*).

Dans cette étude, nous limitons donc les risques de complications liées au dispositif intra veineux, et favorisons l'implication du patient dans son traitement.

IV.A.3 RFC : survie globale et survie sans progression

Le RFC est maintenant considéré comme la combinaison de chimiothérapie la plus efficace chez les patients atteints de LLC pour le taux de réponse globale, la survie sans progression et la survie globale. L'essai CLL8 effectué par le Groupe allemand de la LLC a démontré la supériorité du Rituximab associé au FC (*Hallek M et al. Lancet 2010*). D'autres études confirment ces résultats (*Foon et al. JCO 2009*) (*Forconi F et al. haemato Oncol 2008*) (*Marotta G et al. Haematologica 2000*).

Notre étude n'a pas le recul suffisant, ni l'effectif pour affirmer que la réponse globale au traitement soit comparable aux essais de type CLL8. Le taux de rémission complète clinique était de 67% à six mois. Dans notre série, l'efficacité du RFC est similaire aux autres études sur la survie globale et la PFS. L'âge des patients, la clairance de la créatinine et le score CIRS n'ont pas influencé la PFS. Ainsi, nous pouvons affirmer que le RFC reste un schéma dose-dépendant.

IV.A.4 RFC : la RDI

IV.A.4.1 RDI

La dose intensité est donc le facteur qui doit être maintenu dans le schéma RFC. Dans notre étude, 32% des patients ont eu une RDI supérieure à 20%. Des réductions similaires prévues

de la dose et de la RDI ont été observées chez 4522 patients atteints de lymphome non Hodgkinien agressif. Les réductions de dose $\geq 15\%$ ont eu lieu chez 40% des patients et des retards de traitement ≥ 7 jours se sont produits chez 24% des patients (*Lyman GH et al. JCO 2004*).

Il existe également un lien significatif entre une MRD inférieure à 10^{-4} , et la RDI après RFC ($p=0,05$). Ainsi, maintenir une DI supérieure à 80% entraîne une meilleure réponse moléculaire du traitement par RFC. L'étude de Bouvet corrobore l'impact de la RDI sur la PFS chez des patients traités par RFC en région Midi-Pyrénées, car une augmentation de la RDI entraîne une augmentation de la MRD.

IV.A.4.2 Facteurs de risque de diminution de la RDI

La réduction de dose a eu lieu sur le FC principalement en raison de toxicités hématologiques (neutropénie prolongée, neutropénie fébrile, thrombopénie de grade 3-4). Ainsi, les ajustements de doses pourraient potentiellement être réduits, en augmentant la sensibilité des médecins de l'importance de maintenir la RDI et de fournir des soins de soutien adéquats (*Despas et al, Cancer 2013*).

Dans notre étude, nous n'avons pas trouvé de facteurs de risque de diminution de la RDI, probablement en rapport avec notre faible effectif. Notre étude avait un facteur de risque d'élévation de la RDI : l'âge élevé mais probablement compensé par l'utilisation systématique de pegfilgrastim et une médiane du score CIRS < 2 . L'étude de Bouvet et al montre que l'âge > 65 ans, la clairance de la créatinine et le taux de neutropénie de grade 3-4 ont une influence négative sur la RDI (*Bouvet et al, Haematologica 2013*).

Donc la diminution de la RDI ($< 80\%$) grève la PFS et ne proviendrait pas des caractéristiques des patients mais du rôle des prescripteurs et de la filière AMA.

IV.B Neutropénies fébriles et impact du G-CSF

Plusieurs études ont prouvé que les toxicités du RFC étaient principalement hématologiques impliquant des supports transfusionnels et une prise en charge souvent hospitalière des neutropénies fébriles (*Hallek M et al. Lancet 2010*) (*Badoux et al Blood 2011*) (*Fisher et al. Blood 2016*). L'originalité de notre étude est de proposer systématiquement une injection de facteur de croissance à J8 type pegfilgrastim. Notre étude montre que le taux de neutropénie de grade 3-4 est inférieure à 20% par cycle, alors qu'il est de 60% sans G-CSF. Il ne permet pas diminuer le nombre d'infection mais la prise en charge, est plus précoce, sans neutropénie associée, et donc ambulatoire.

De nombreux essais cliniques randomisés ont montré que l'administration de G-CSF prophylactique permet de réduire le risque de complications liées à la neutropénie et de faciliter l'administration d'une chimiothérapie à une dose-intensité maximale. Dans l'étude

toulousaine de Bouvet, 58,6% des patients traités par RFC, ont eu des neutropénies de grade 3-4, 8% des neutropénies fébriles, et 19% des hospitalisations étaient secondaire à une septicémie (*Bouvet et al. Haematologica 2013*). La comparaison des deux séries (*Bouvet et al* et la présente étude) suggère que la prophylaxie primaire par G-CSF réduit de manière significative le taux de neutropénie fébrile et de neutropénie grade 3-4 à chaque cycle (37,9% contre 65,9% des patients sans prophylaxie, $p = 0,02$). L'étude de Gruber, plaide également en faveur de l'utilisation du G-CFS. Elle montre que les patients traités par RFC qui avaient reçu du G-CSF avaient significativement une meilleure PFS : 100% contre 35,4% à 24 mois et 100% par rapport à 13,3% à 36 mois ($p < 0,001$) (*Gruber et al. Ann Hematol. 2011*).

Les médecins utilisent une prophylaxie primaire par G-CSF selon les recommandations du NCCN 2013 (risque élevé de neutropénie fébrile selon les pathologies) (*Denduluri et al. JNCC 2015*) (*Culakova E. Cancer Med 2014*) (*Crawford J et al JNCCN 2013*). Notre étude confirme que l'injection de facteurs de croissance systématique joue un rôle dans la tolérance de la chimiothérapie (en diminuant le taux de neutropénie de grade 3-4), et donc dans la RDI, en dépit de l'absence de recommandations fortes pour prévenir les neutropénies.

L'injection systématique de pegfilgrastim peut contribuer à modifier notre prise en charge dans le traitement de la LLC par RFC, et aussi modifier les recommandations dans le traitement par RFC.

IV. C AMA

IV.C.1 AMA et efficacité du traitement

Dans notre étude on remarque que AMA améliore significativement la RDI (dans les limites d'une réduction $\geq 15\%$, $p=0,037$) chez nos patients traités dans toute la région Midi-Pyrénées-Perpignan-Bayonne et dans un centre universitaire, des centres généraux ou privés. Ces résultats confirment l'étude de Compaci et al dans les LBDGC (Compaci et al. Int Jour of Nur, 2011). De plus, grâce à l'injection systématique de Pegfilgrastim, les raisons de la diminution de la RDI ne sont pas qu'hématologiques. Nous allons voir plusieurs facteurs de risques susceptibles d'interférer avec la RDI.

Nous avons classés les prescripteurs en trois catégories : les hématologues, les oncologues et les médecins internistes. AMA joue un rôle significatif en améliorant la RDI chez des patients suivis par des prescripteurs non habitués à ce type de protocole, notamment les oncologues. Plusieurs causes peuvent être évoquées : une diminution volontaire par le médecin prescripteur en raison d'effets indésirables attendus, un délai d'intercure plus long, l'inobservance des patients.

IV.C.2 AMA et prise orale des médicaments

De façon inattendue, nous observons, dans notre étude, qu'AMA n'a pas d'influence sur l'observance proprement dite de la chimiothérapie administrée par voie orale (rythme, fréquence, nombre de comprimés donnés, durée du traitement). Les malades ont été systématiquement observants pour la F et le C. Ceci peut-être expliqué par une dose de chimiothérapie répartie sur 3j jours et non en continu, qui pourrait rendre le patient plus vigilant sur la prise du traitement.

D'autres études ont évalué ce critère. Une étude de 69 enfants, atteints de leucémie aiguë lymphoblastique traités par une chimiothérapie orale à domicile, a révélé qu'une ou plusieurs erreurs se sont produites avec 17 des 172 médicaments pris. Douze des 17 erreurs étaient des erreurs d'administration (dosage incorrect), et les cinq autres ont été des erreurs de prescription (doses mal calculées et surdosage) (*Taylor JA et al. Cancer 2006*). L'étude ADAGIO (Évaluation de l'Adhésion au Glivec®: Indications et résultats) visait à évaluer prospectivement sur une période de 90 jours la prévalence de l'imatinib chez les patients non-observants traités pour une leucémie myéloïde chronique. Sur 166 patients, le pourcentage d'imatinib prescrit et pris, est en moyenne de 90,9% avec 71,0% des patients qui en prennent moins (jusqu'à 29%), mais aussi 14,8% qui prennent plus que la dose prescrite (jusqu'à 202%). Seulement 14,2% des patients étaient parfaitement adhérents à la prescription initiale. La non-observance du Glivec® avait un impact sur la réponse cytogénétique complète (*Noelens, Blood 2009*).

Par contre, AMA joue un rôle dans la qualité du traitement de support, et en particulier le contrôle des injections de facteur de croissance, les antibio-prophylaxies. Du fait que la chimiothérapie orale devient de plus en plus répandue, le nombre de patients et soignants qui ont besoin d'être éduqués augmentera. Une des principales responsabilités des infirmières en oncologie est de faciliter l'éducation du patient, la communication, la gestion des symptômes, et un suivi pro-actif. Il est important de souligner que ces actions ne se terminent pas lorsque le patient quitte l'hôpital (*Kav et al. support Cancer 2008*).

Les médecins, les infirmières, les pharmaciens, les professionnels de la santé, et les membres de la famille ont donc un rôle important à jouer dans ce processus sur la confiance des malades.

IV.C.3 AMA et suivi téléphonique

Une approche souvent mentionnée dans la littérature en ce qui concerne le suivi des soins et des initiatives dirigées par des infirmières est l'utilisation du téléphone. Un suivi téléphonique est de plus en plus utilisé comme une méthode efficace de communiquer avec les patients et d'être un moyen pratique pour donner un soutien et améliorer l'information (*Cox et al Journal of Advanced Nursing. 2003*). La littérature révèle qu'un certain nombre d'initiatives dirigées par des infirmières dans les soins du suivi du cancer ont prouvé leur efficacité (*Earnshaw et Stephenson, J R Soc Med 1997*) (*Moore et al., 1999*). Sur la base de ces résultats

encourageants, le suivi téléphonique est de plus en plus incorporé dans la surveillance des patients ambulatoires. Certains centres ont développé de véritables plateformes téléphoniques, tout en maintenant la personnalisation des soins ce qui les distingue des centres d'appels nommés « call center » (*Wilson et al. Nursing outlook. 2002*). Le suivi téléphonique facilite l'éducation du patient, améliore son confort psychologique, et contribue à la sécurité des soins.

Ces procédures d'intervention téléphonique laissent toutefois ouvert deux questions : 1) la place de l'aidant dans la communication soigné/soignant (*Cave, 1989*), 2) d'autre part la place du médecin généraliste qui peut se sentir « évincé ».

IV.C.4 AMA et ré-hospitalisation

Contre toute attente, dans notre étude, le nombre de ré-hospitalisation était similaire entre les deux groupes. En effet, le nombre de neutropénie fébrile était cependant moins fréquent pour toute la cohorte grâce au pegfilgrastim. Ceci est en contradiction avec l'étude de Compaci et al., qui montre que seulement 6% des patients avec un LBDGC ont été ré-hospitalisés dans le groupe AMA, soit une diminution d'au moins 50% par rapport aux standards (*Bosly et al. 2008*) (*Salar et al. 2009*). Dans tous les cas, l'hospitalisation secondaire a été nécessaire pour la gestion de septicémie, associées ou non à un support transfusionnel, pendant une durée moyenne de 8 jours (*Compaci et al. IJNS 2011*). Grâce à AMA, la détection des événements indésirables est plus précoce. En effet, dans les LBDGC, les infections sont plus fréquentes que dans la LLC, et remplissent parfois, les critères d'hospitalisation en urgence. Grâce à une prise en charge adaptée, AMA permet d'éviter leur aggravation et la dégradation de l'état général du patient.

Notre étude, réalisée quelques années plus tard, ne démontre pas cet effet positif d'AMA, probablement pour plusieurs raisons. Les toxicités liées au RFC sont différentes de celles du RCHOP. Les patients sont mieux éduqués. Les médecins prescripteurs ont le devoir de donner une information claire, loyale et transparente aux patients. En absence de documentation, le patient peut assigner en justice le médecin prescripteur, c'est pourquoi l'information initiale est fondamentale dans la prise en charge du patient. Les médecins généralistes sont aussi mieux formés grâce une formation médicale continue obligatoire depuis plusieurs années, et sont plus attentifs aux événements indésirables attendus. Les patients ont aussi un accès plus facile à l'information grâce à internet, avec une information simplifiée voir caricaturée. Ils peuvent plus vite se renseigner lors d'évènements indésirables. Enfin il existe une meilleure maîtrise de la prise en charge globale des hémopathies, dont de la LLC surtout en phase active de traitement.

Dans la littérature actuelle, de nombreuses études avec des contextes cliniques différents, des spécialités médicales différentes (services d'urgences, pédiatrie) ont étudiées l'appel téléphonique comme un outil de transition entre les hospitalisations et le retour à domicile,

pour prévenir le nombre de ré-hospitalisation (*Postdischarge phone calls after pediatric hospitalization: an observational study. Heath J, (Acad Emerg Med. 2014 Feb;21(2):188-95. doi: 10.1111/acem.12308. A randomized trial exploring the effect of a telephone call follow-up on care plan compliance among older adults discharged home from the emergency department. Biese K*). Il n'existait cependant pas de différence significative sur le nombre de ré-hospitalisation, ce qui ne correspond pas à notre vision de la prise en charge AMA dans les hémopathies lymphoïdes de haut risque.

IV.C.5 AMA et médico-économie

L'intervention AMA a un coût non négligeable : il comprend le coût personnel (le salaire de l'infirmière) et le coût structurel (le forfait d'appel téléphonique ou internet, les charges et loyer des locaux utilisés). Dans l'étude de Compaci et al, l'appel téléphonique moyen était de dix minutes et bihebdomadaire. Le coût a été calculé sur la base du salaire brut d'infirmière, relatif aux heures passées pour les appels (22000 euros), à la contribution du secrétariat (540 euros), et aux appels téléphoniques (2223 euros) soit un total de 24763 euros pour la gestion de l'ensemble de la cohorte, ce qui représentait seulement 247,60 euros par patient (*Compaci et al. IJNS 2011*). Ce coût par patient est considérablement bas par rapport à un forfait journalier d'hospitalisation (ou de ré-hospitalisation). Dans notre étude, nous pouvons extrapoler ce chiffre à seulement 125 euros par patient. A l'heure actuelle le forfait d'hospitalisation en médecine est d'au moins de 1100 € additionné à un forfait journalier de 18 euros. Si par hypothèse un patient était ré-hospitalisé une fois pendant 2 jours à chaque cure, le prix moyen par patient serait de 13 416 euros. Ainsi, AMA contribue à la diminution des coûts hospitaliers.

En comparant AMA au suivi médical en consultation, on remarque que le temps partagé par une infirmière est plus long que celui d'un médecin en consultation avec son patient. On sait que le salaire moyen d'une infirmière est inférieur à celui d'un médecin. D'ailleurs, dans la méta-analyse de Martin-Misener, trois études (*Dierick-van Daedla et al J adv nurse 2009*) (*Kinnersley P et al. BMJ 2000*) (*Venning P BMJ 2000*) ont montré que, les infirmières cliniciennes consacraient plus de temps aux consultations que les médecins généralistes. Dans cette étude, les infirmières travaillaient indépendamment d'une unité de soins mais pouvaient s'appuyer sur un avis médical. Ces infirmières avaient la pleine autorité pour prescrire, pouvaient se référer à des spécialistes et admettre des patients à l'hôpital. À partir d'une méta-analyse (*Dierick-van Daedla et al J adv nurse 2009 et Venning P BMJ 2000*), concernant plus de 2500 patients, les auteurs estiment que le temps de consultation totale moyenne dans le groupe « infirmières cliniciennes » était significativement plus long (4,1 minutes) par patient que dans le groupe « médecin » (*Martin-Misener et al. BMJ open 2014*). Sur la base d'une méta-analyse (*Venning P BMJ 2000*), il apparaît qu'une consultation par une infirmière clinicienne, par rapport à celle d'un médecin généraliste, entraîne une diminution moyenne des coûts des services de santé par consultation (2006 euros).

Dans notre étude, AMA n'avait pas d'impact sur le taux d'hospitalisation secondaire. Nous avons des arguments en faveur d'un coût/bénéfice d'AMA : grâce aux progrès actuels, il existe un gain d'au moins 20% sur la survie. AMA permet de diminuer les dépenses en terme d'hospitalisation secondaire, et du suivi médical. Les patients, qui sont encore actifs et en vie, peuvent se « ré-insérer » dans vie économique et contribuent au développement de l'économie. Le niveau socio-économique est donc amélioré. Nous ne connaissons pas, à ce jour, des arguments contre.

AMA a une influence positive en terme de médico-économie, car cette méthode de suivi est efficace, moins chère, et moins dépensière.

IV.C.6 AMA et perçu des patients et des prescripteurs

L'échelle de qualité de vie, l'EORTC a été évalué pendant notre étude. Cet auto-questionnaire évalue cinq échelles fonctionnelles et 9 échelles symptomatiques, et 1 échelle de santé globale : les questions sont de l'ordre du physique, social, cognitif, fonctionnement personnel et psychologique, état de santé global, fatigue, nausée, vomissement, douleur, dyspnée, insomnie, appétit, constipation, diarrhée, problèmes financiers. Concernant les questions sur la qualité de vie ou l'état de santé des patients, la prise en charge AMA n'a pas amélioré le ressenti des patients. Notre calcul est réalisé sur un faible échantillon (23,7 % des patients).

Dans notre étude, nous n'avons pas évalué l'index de satisfaction des patients. Dans l'étude Comapci et al, 83% des patients traités pour un LBDGC et suivi par AMA étaient satisfaits de cette prise en charge. Ce chiffre dépasse tout pronostic. AMA favorise, ainsi, la motivation des patients et est surtout plébiscitée par les patients. AMA contribue à l'autonomie des patients et à la sécurité des soins, en rationalisant la prise en charge, et relativisant les effets indésirables.

Cependant, la perception des patients peut varier selon le type de cancer. Une étude a évalué la satisfaction des patients dépistés et/ou traités pour des cancers (colo-rectal, sein, col de l'utérus, et prostate), et suivis par un « navigator », aux Etats-Unis entre 2007 et 2011. 1345 patients ont rempli deux questionnaires : l'un relatant la satisfaction par rapport aux soins relatifs au cancer, l'autre traitant sur la relation entre le patient et le « navigator ». Les auteurs ont montré qu'il existe un lien significatif entre le degré de satisfaction avec le « navigator » et avec les soins relatifs au cancer. Plus précisément, les patients avec un test de dépistage anormal pour des tumeurs malignes colorectales étaient moins satisfaits des soins reçus liés au cancer par rapport à ceux avec un test de dépistage anormal pour le cancer du col. Ainsi, il existerait des facteurs sous-jacents, en lien avec un type de cancer, qui auraient un impact différent sur la compréhension des soins liés au cancer, leur évaluation et sur la perception des patients au sujet de la qualité et de la pertinence des soins (*Pascal Jean-Pierre et al. Cancer 2016*).

Dans l'étude de McGrath, en Australie, chez des patients traités pour une hémopathie, la majorité des participants a déclaré avoir un avantage lors du suivi téléphonique régulier. Les patients ont considéré cette méthode comme un service de soins et de soutien. Les avantages incluaient une attention individualisée, un soutien potentiel créé pour ceux qui n'avaient pas de soutien conventionnel, et de recueillir les progrès du patients. Toutefois, certains participants ne voulaient pas recevoir régulièrement de suivi téléphonique car ils bénéficiaient déjà d'un soutien familial, par des amis ou des professionnels de santé (*McGrath, Oncology Nursing Forum. 2014*).

Cette question de satisfaction du patient reste donc en suspens. AMA a un impact sur le stress, l'anxiété générale et le perçu par le patient (et ses proches) lors de la phase active de la maladie. À l'échelle psychométrique, une étude avec une plus grande cohorte, et un design précis, serait accessible et répondrait à la question. Cependant, AMA n'a pas forcément d'impact sur la peur de la rechute, mais son rôle dans l'après cancer est à ce jour fondamental pour la qualité de vie, l'insertion sociale et professionnelle.

En conclusion, AMA deviendrait-elle un standard de parcours de soins chez les patients traités pour une LLC ? AMA, plébiscitée par les patients, améliore la PFS et la MRD. Notre étude, sur une échelle régionale, avec un effectif réduit, aurait plus de puissance à l'échelle nationale. Déjà de nombreux centres hospitaliers encouragent cette méthode de suivi des patients (Lyon, Rennes) traités pour des hémopathies lymphoïdes.

Notre étude confirme que le schéma standard par RFC reste un traitement toxique, responsable d'une diminution de la RDI. Se pose la question, du critère de réponse chez les patients : terminer le nombre de cycles ou obtenir une MRD complète ? Nous proposons par cette étude, un standard dans le suivi des patients, âgés, traités par RFC : quatre cycles de FC et six cycles de RTX, en maintenant une dose intensité supérieure à 80%, grâce en partie à l'injection systématique de facteur de croissance à J8, avec un suivi clinique par AMA, et un suivi biologique par MRD.

V.PERSPECTIVES

V.AAMA : centre national ou régional ?

La procédure AMA a été créée dans le centre hospitalier universitaire de Toulouse. Elle a été exportée dans d'autres villes et régions, tout en gardant le principe de centraliser l'appel vers le centre hospitalier prescripteur, ce que nous avons proposé dans l'étude FORTIS. Dans l'hypothèse où AMA fait partie du standard de traitement de la LLC, chez des patients « fit », cette surveillance téléphonique devrait-être exportée à l'échelon national. De ce principe, la méthodologie d'AMA pourrait-être remise en question. Faut-il conserver une infirmière référente pour chaque centre hospitalier ou créer une plateforme téléphonique nationale, ou « call center », qui centraliserait tous les appels, régions par régions ou nationalement ? Nos

pratiques sont-elles toutes superposables, entre les prescripteurs, et/ou entre les centres hospitaliers, pour permettre de traiter une information médicale, loin du centre prescripteur ? Est ce que les patients continueraient à plébisciter AMA, si leur appel téléphonique était traité par une infirmière inconnue ? Et dans cette hypothèse, quel médecin oncologue serait mis à contribution : un médecin AMA ou un médecin prescripteur ? Ces hypothèses peuvent-être envisagées pour harmoniser les soins mais peuvent-être source de discordes entre les centres hospitaliers. Je ne pense pas qu'AMA puisse être, un jour centralisée mais l'export d'AMA vers différents centres hospitaliers (généralistes ou universitaires) me semble indispensable pour le suivi et l'amélioration du parcours de soins du patient.

Une approche centralisée est cependant, un outil indispensable, dans des zones moins développées. Par exemple, en Afrique, les centres hospitaliers spécialisés en hématologie, se comptent sur les doigts d'une main. Faire appel à une IDE référente, avec l'avis du spécialiste, dans le centre référent est une sécurité pour les soins du patient, et contribue à ne pas perdre l'information.

V.B AMA : quel objectif ?

AMA, dans notre étude pour les LLC, et dans celles pour LBDGC, a un rôle fondamental dans la prise en charge du patient. AMA améliore significativement la PFS dans les LLC et les LBDGC. Elle diminue le nombre de réhospitalisation.

Durant la phase active de traitement, AMA sécurise, amène de la confiance aux patients et contribue à l'amélioration de la qualité de vie.

Son rôle n'est plus à démontrer mais à proposer dans le parcours de soins des patients traités pour une hémopathie lymphoïde. Cependant, un étude avec un effectif plus grand (échelon national) et sur une période plus longue, apporterait la preuve définitive de l'efficacité et de la performance d'AMA.

L'IDE, responsable du projet AMA, a plusieurs compétences en soins techniques, soins physiques et psychologiques. Les soins techniques comprennent l'utilisation du cathéter, les surveillances physique et biologiques liées au traitement, etc. Les paramètres physiques surveillés sont la tolérance et l'efficacité de la chimiothérapie. AMA coordonne aussi les soins en organisant des examens complémentaires, en faisant intervenir le médecin généraliste, et en se référant au médecin prescripteur.

Hors, parmi ces actes, avons-nous choisi le bon « end-point » ? En effet, notre étude s'est intéressée à la PFS et à la survie des patients en fonction de la surveillance AMA ou non. Sur des mesures objectives, se pose la question d'une mesure moins palpable, le désordre psychologique. Ne peut-on pas affirmer de l'intérêt d'AMA juste sur l'amélioration des paramètres psychologiques du patient : l'humeur, l'entrain, la relation de patient avec autrui et même la poursuite d'une activité salariale même pendant en parcours de soins ? De plus,

après un cancer, plus 1/4 des patients ne reprennent pas une activité professionnelle en raison de maux physiques et psychologiques, dont la dépression secondaire (état de stress post-traumatique ?). AMA aurait, aussi, un rôle à jouer chez ces personnes jeunes, actives, d'une part pour leur bien-être physique et intellectuel et d'autre part dans le domaine socio-économique. Ainsi, une étude est en cours de projet chez des patients traités pour un cancer du sein, et mesure l'influence d'AMA sur le retour au travail (projet CASAPA).

V.C AMA : exportée vers d'autres pathologies ?

Le champ d'application AMA s'élargit dans le domaine lymphoïde : LBDGC, LLC et leucémie aiguë. AMA a pu montrer une supériorité dans la prise en charge des patients tant sur le suivi du patient et sur la prise en charge des effets secondaires du traitement que sur la ré-assurance du patient de ne pas se sentir seul face à la maladie. Ce système de soin AMA est apprécié de les patients suivis grâce à ce procédé.

Ainsi, à Toulouse, AMA est aussi impliquée dans le domaine des hémopathies myéloïdes telles que la prise en charge des leucémies aiguës, permettant la surveillance des contrôles biologiques et l'anticipation des transfusions et hospitalisation (aplasie). Elle permet de gérer le flux de patients en travaillant avec les centres hospitaliers périphériques.

AMA est un soutien et un outil indispensable dans la prise en charge de patient ambulatoire, d'autant plus si les effets secondaires au traitement sont graves et à risques pour le patient. L'extension d'AMA pour le myélome, dont les traitements oraux explosent, est une piste de prise en charge sécurisée.

Notre étude est la première étude randomisée étudiant AMA contre un suivi standard, toutes pathologies confondues. À l'heure actuelle, il n'existe pas d'autres études, en phase active de traitement traitant cette problématique. Dans le domaine des cancers solides, un projet similaire (Coach) se développe, chez des patientes traitées pour le cancer du sein, mais aucune étude n'a été mise en place pour évaluer l'impact de la surveillance téléphonique sur la PFS, la survie, la qualité de vie ...

Un autre partenariat avec le patient découle de cette prise en charge AMA : il existe un système de parcours de soins complexes géré par une IDE d'onco-hématologie référente. Les patients qui nécessitent plusieurs intervenants, ou en phase de soins palliatifs sont proposés dans ce parcours de soins. La centralisation des problèmes (sociaux, psychiatriques, physiques, transfusionnels ...) permet aux patients de se focaliser sur une personne et donc d'avoir un intervenant dédié au téléphone sans pertes d'informations, et aux soignants de se référer à une seule personne soignante.

En dehors de la cancérologie ou de l'hématologie, AMA pourrait-être appliquée pour l'accompagnement des patients en soins ambulatoires ; par exemple, la gestion du post opératoire, de la radiothérapie, du post transplantation d'organes solides. Quelques études ont

montré dans les services des urgences, une utilité du suivi des patients après leur séjour pour la gestion des prises des traitements.

AMA prend en charge toutes les catégories sociales de patients, mais la prise en charge AMA a un bénéfice plus marqué pour la population en situation précaire : le niveau d'éducation est généralement plus bas que la population générale, les patients vivent plus loin, en zone rurale par exemple. Ces régions, nommées « désert médicaux », sont des lieux où le patient est isolé, même du médecin généraliste, où AMA montre toute son importance. AMA s'adapte donc au profil socio-économique du patient.

AMA peut aussi jouer un rôle chez les patients dépressifs. La dépression est une pathologie très moderne, touchant toutes les tranches d'âge, toutes les catégories socio-professionnelles. Elle peut impacter sur le système économique. AMA, intégrée dans un suivi de ces patients sous traitement, serait une perspective de soins et peut-être une amélioration du système médico-économique.

V.D AMA : nouvelles molécules

Le traitement des patients atteints de LLC et notamment des patients atteints de la del(17p) et/ou des mutations TP53 a été nettement amélioré par l'introduction de nouveaux médicaments ciblant des kinases en aval de la voie de signalisation du BCR, à savoir la tyrosine-kinase de Bruton (BTK) et la phosphatidylinositol- 3 -kinase (PI3K).

L'ibrutinib s'est rapidement imposé comme une molécule de choix grâce à l'obtention d'une AMM, en octobre 2014, à la dose de 420mg/j dans le traitement des LLC en rechute ou réfractaires et en première ligne chez les patients porteurs d'une délétion 17p ou une mutation TP53 (*Byrd et al, NEJM 2014*). Les toxicités liées au traitement ne sont pas négligeables : la diarrhée a lieu chez 25% des patients, des évènements hémorragiques pour 33% patients, des nausées ou des vomissements chez 38% des patients, une asthénie pour 18% des patients et cinq patients (13%) ont eu des infections de grade 3 (*Burger JA et al. Lancet Oncol 2013*).

L'idélalisib associé au rituximab en première ligne pourrait représenter une alternative intéressante dans la prise en charge des patients « unfit » et challenger le nouveau standard Obinutuzumab-Chlorambucil (*Goede et al, NEJM 2014*) (*Furman RR et al. NEJM 2014*). Ainsi, l'Idélalisib a obtenu son AMM chez les patients traités pour une LLC en rechute ou réfractaire depuis septembre 2014. Concernant le profil de toxicité, les effets secondaires les plus fréquents étaient la cytolysé hépatique chez 67% des patients dont 23% de grade ≥ 3 , les diarrhées et/ou colite chez 64% des patients dont 42% de grade ≥ 3 . Cependant, une surveillance rapprochée reste car les toxicités sont parfois retardées (après 9 mois de traitement) et sévères.

Ces nouvelles molécules, d'avenir très prometteur, montrent un profil de toxicité plus important que le RFC. Ces patients auront besoin d'un accompagnement par AMA pour la

surveillance de ces événements indésirables et leur prise en charge, aider à l'observance des traitements et améliorer leur efficacité. La dose intensité est un paramètre important, dans ce but une étude observationnelle comparée au système de cohorte, non randomisée, ouverte, va évaluer l'efficacité du traitement avec une surveillance AMA (NSM AMA PKEiii).

V.E AMA et après-cancer

L'après-cancer, nécessite une période de suivi, à base de consultations dont l'objectif est de détecter précocement la rechute ou la progression de la maladie. Cependant, de nombreuses études mettent en doute l'efficacité du suivi et de détection précoce des récives en pratique de routine (*Schapira 1993, Bruinvels et al., 1994, Virgo et al.1995*).

De plus, il a été largement identifié dans la littérature, qu'après un traitement anti-cancereux, de nombreux patients sont confrontés à une série de problèmes, de court à long terme, tels que la dépression, l'anxiété, la peur de la récive, la solitude, les changements de l'image du corps, les conséquences sur les relations familiales, l'environnement social et les finances (*Kumasaka & Dungan 1993, Kahn & Steeves 1995, Molassiotis et al., 2000*).

Basé sur des preuves provenant de plusieurs études de suivi, Brada suggère que cette surveillance est vraiment une source de réadaptation physique, sociale et psychologique pour les patients, et que leurs besoins pourraient être mieux servis par leur médecin généraliste ou une infirmière (*Brada et al. BMJ 1995*). Par exemple, il a été montré que des femmes atteintes d'un cancer du sein éprouaient plus d'anxiété et / ou de dépression et de peur de la récive juste avant les visites de suivi (*Broyn & Froyen. Acta Chir Scand 1982*).

Les causes d'anxiété évoquées sont la peur de la récive, les idées fausses au sujet de leur maladie et le traitement, et l'association en général entre l'hôpital et des sentiments négatifs. Toutefois, le suivi et la connaissance que l'on est « being kept an eye on » peuvent avoir un effet positif sur le sentiment de sécurité et la réduction de la détresse physique et psychologique (*Kiebert et al., 1993, Stiggelbout et al.1997*). Dans l'étude de Pennery et Mallet, 92% des femmes interrogées, traitées pour un cancer du sein, considéraient que la continuité des soins était pauvre, les consultations pressées. Beaucoup de patientes se sentaient mal à l'aise pour poser des questions. Et la majeure partie des patientes, préféraient être suivies par une IDE spécialisée et dédiée à leur suivi (*Pennery & Mallet Sur J Oncol Nurse 2000*). Le suivi peut aussi être assuré par les médecins généralistes. Cependant, ils sont souvent considérés comme étant surchargés de travail et manquant de connaissances spécialisées (*Adewuyi-Dalton et al. 1998*). L'attitude du médecin influence la satisfaction des patients, et se place entre les besoins émotionnels et d'information demandés par le patient.

AMA, en hématologie a un rôle prépondérant dans le suivi après cancer. Les pathologies lymphoïdes ont un très bon pronostic grâce à un taux de réponse excellent. AMA pourra

influencer positivement, sur la dépression, l'activité professionnelle, les questions de sexualité par exemple.

Cette étude amène à définir la priorité d'AMA. AMA est une méthode fiable, sûre, qui influence la PFS dans les LLC et LBDGC. Nos cohortes de patients concernent une part faible de la cancérologie globale. Ainsi, impliquer AMA dans le suivi, en phase active et dans l'après-cancer, dans la gestions des effets secondaires au traitement de cancer plus fréquents et touchant une population active serait un des objectif : AMA et cancer du sein, AMA et cancer du colon. AMA est correspond à une prise en charge multidisciplinaire centrée sur le patient dans une période fragile et parfois précaire d'une vie.

Conclusion

Le traitement standard de la leucémie lymphoïde chronique consiste en l'association de Rituximab-Fludarabine-Cyclophosphamide (RFC). En effet, par rapport à l'association de Fludarabine-Endoxan, le RFC améliore significativement la réponse globale, la survie globale et la survie sans progression, le taux d'éradication de la maladie résiduelle, chez des patients jeunes en bon état général. Cependant, le RFC entraîne une toxicité hématologique, qui provoque des réductions de doses et des arrêts prématurés du traitement, et compromet la Dose Intensité Relative (RDI). L'implémentation du schéma RFC dans un réseau régional de cancérologie est donc problématique, notamment chez les personnes vulnérables.

Nous avons développé dans notre département une procédure d'accompagnement type AMA (Assistance aux malades ambulatoires) reposant sur l'appel téléphonique hebdomadaire, à domicile par une infirmière de coordination. Dans les lymphomes agressifs, AMA constitue un facteur favorable à l'observance, mesurée par la RDI.

Dans notre étude prospective, randomisée, entre Février 2012 et Avril 2015, les patients ont été suivis avec AMA ou selon une surveillance classique, avec des doses de RFC, per os, choisies en fonction de la clairance de la créatinine et l'âge des patients.

Au total, 58 patients âgés, pour la majorité de plus de 65 ans, et avec un état général conservé. La survie sans progression est comparable aux autres études. Maintenir une dose intensité durant le traitement est primordial pour la PFS et la survie globale. Au seuil de 80%, la maladie résiduelle est corrélée significativement au taux de PFS. Grâce à l'utilisation systématique de Neulasta®, au huitième jour, nous avons amélioré le taux de neutropénie de grade 4 par cycle et son délai d'apparition. Cependant, la toxicité du RFC a provoqué un arrêt du traitement, prématuré, surtout après le quatrième cycle. Nous pensons qu'un nouveau standard de traitement par RFC est envisageable pour 4 cycles chez les personnes âgées de plus de 65 ans. AMA joue un rôle fondamental sur l'observance des patients, en améliorant la RDI. Son rôle est fondamentale au près du patient pour le conseiller ou programmer des examens complémentaires sans l'appui de l'oncologue. Elle est aussi le lien entre le médecin

généraliste et la pathologie hématologique. Son action est reconnue par les patients et utiles pour les prescripteurs non hématologues et dans les centres hospitaliers périphériques.

La procédure AMA facilite l'observance de la chimiothérapie par RFC, chez les malades porteurs de LLC. Dans la mesure où l'observance conditionne la PFS, la procédure AMA pourrait représenter un standard de suivi à l'échelle régionale et être appliquée à d'autres domaines en hématologie (leucémie aiguës, allogreffe).

Figures

I. Introduction	19
I.A La Leucémie Lymphoïde Chronique	19
Figure 1 : La cascade d'évolution des cellules progéniteurs hématopoïétiques dans la lymphogénèse	20
Figure 2 : Biopsie ostéo-médullaire de patients atteints de LLC.	20
Figure 3 : Présentation schématique de l'évolution de la LLC basée sur un modèle de transplantation xénogénique	21
Tableau 1 : Principales anomalies chromosomiques : fréquences et conséquences	22
Figure 4 : Implication de la tyrosine kinase de Burton dans la signalisation du BCR	26
Figure 5 : L'expression des récepteurs de chimiokines CLL, des chimiokines et leurs ligands respectifs	28
Figure 6 : Composants du micro-environnement	29
Courbe 1: Incidence par âge en 2012 dans la LLC en France	31
Tableau 2 : Taux d'incidence en France selon l'année	31
Tableau 3 : Données cliniques, cytogénétiques et FISH chez 106 patients non traités atteints de LLC	32
Tableau 4 : Association des traitements avec le développement d'un syndrome myéloïde secondaire	33
Tableau 5 : Survie à long terme incluant la neutropénie et les cancers secondaires	34
Figure 7 : Immunophénotypage sanguin	36
Tableau 6 : Score de Matutes	37
Figure 8 : Frottis cellulaires	38
Figure 9 : Les aires ganglionnaires	39
Tableau 7 : La classification de Binet	40
Tableau 8 : Stades de la Classification Rai	41
Figures 10 : Survie globale des patients avec une LLC selon les stades de Binet (a) et Rai (b)	41
Figure 11 : Durée sans traitement selon le Temps de doublement lymphocytaire	42
Tableau 9 : Pronostic et anomalies cytogénétiques	44
Figure 12: Probabilité de survie à partir de la date du diagnostic selon les anomalies cytogénétique	45
Figure 13 : Incidence cumulée du risque d'évolution clonale	46
Figure 14 : Survie globale chez des patients comparés par rapport à la survie globale de la population générale selon les anomalies cytogénétiques	47
Tableau 10 : Liste des anciens et nouveaux facteurs pronostiques chez des patients atteints de LLC	49

Figures

Tableau 11 : Un nouveau modèle pronostic intégré avec les analyses cytogénétiques	49
Figure 15 : Facteurs de risques de transformation d'une LLC en Syndrome de Richter	52
Tableau ... : Définition des critères de réponse après un traitement (Hallek et al. Blood 2008)	55
Figure 16 : La maladie résiduelle minimale est un facteur de prédictif indépendant sur la survie sans progression (PFS) et la survie globale (OS) dans la LLC	56
Tableau 12 : Taux de RC et de réponse globale chez des patients atteints de LLC	58
Figure 17 : Evolution de la survie des patients atteints de LLC selon les lignes de traitement de 1975 à 2003	59
Figure 18 : Survie globale des patients traités par RFC et FC	60
Figure 19 : Survie globale des patients traités par FC (A) et RFC (B) selon leurs anomalies cytogénétiques	61
Tableau 13 : Survie globale à 3 ans après randomisation selon les groupes pronostiques	61
Tableau 14 : Principales toxicités dans l'essai CCL8 entre le bras RFC et FC	63
Figure 20 : PFS entre RFC et R-Bendamustine	67
Tableau 15 : Impact de la première ligne de traitement sur la survie sans événements et la survie globale	68
Tableau 16 : Traitement de première ligne recommandé dans la LLC	69
I.B La Relative Dose Intensité (RDI)	70
Figure 28 : Impact de l'intensité de la dose sur la survie sans progression après RFC	73
I.C Le parcours de soins	75
Figure 21 : Parcours de soin du patient en onco-hématologie : exemple du lymphome	76
Tableau 17 : Analyse univariée de mortalité précoce, de réponse complète/incomplète et de survie globale	79
Figure 22 : Survie globale (courbe de Kaplan-Meier) selon (A) le temps entre le diagnostic et le traitement (avec un seuil à 5 jours), (B) l'âge,	80
Figure 23 : Consultation du médecin généraliste pendant la prise en charge du cancer	81
Tableau 18 : Données socio-démographiques de 412 patients avec un LBDGC avec les données sur la RDI, inclus dans l'étude de cohorte AMARE	82
Tableau 19 : Place du traitement des 412 patients avec un LBDGC avec les données de la RDI, inclus dans l'étude de cohorte AMARE	82
Figure 24 : Problématiques de l'après-Cancer	84
Figure 25 : Impact du Navigator sur le pourcentage de résolution des difficultés rencontrées lors de la phase diagnostique de prise en charge.	87

Figures

Figure 26 : Raisons pour les appels téléphoniques; pourcentage en service clinique	90
Figure 27 : Pourcentage d'appels téléphoniques pour les diagnostics	91
Tableau 20 : Traitement par R-CHOP chez des patients avec un LBDGC	96
II. Méthodologie	98
II.A Les patients	98
II.B Le traitement	100
Tableau 21 : Abaques d'adaptation des posologies selon la clairance de créatinine	100
II.C Description de l'étude	101
II.D La randomisation	101
II.E Quels sont les objectifs ?	102
II.F Les Critères de jugement	103
II.G Méthodologie statistique	103
Figure 29 : Abaques du protocole FORTIS	104
III. Résultats	105
III.A Description de la cohorte	105
Flowchart des patients inclus dans l'analyse	105
Figure 30: FORTIS: Facing Obstacles to RDI through Telephone Intervention Strategy (NCT01393366)	106
Tableau 22 : Analyse en intention de traiter : Caractéristiques de la population	107
Flowchart des interventions IDE AMA	108
Tableau ... : Interventions AMA pendant les cycles	109
Tableau 23 : Caractéristiques des patients selon AMA ou non-AMA	110
III.B Résultats	111
Figure 33 : Taux de Rémission complète à trois mois (M3) et six mois (M6)	111
Figure 34 : Maladie Résiduelle minimale en fin de traitement	111
Figure 35 : Estimation de la PFS (en mois)	112
Figure 36 : PFS et caryotype	113
Figure 37 : PFS selon l'âge	113
Figure 38 : PFS selon la clairance de la créatinine	114
Figure 39 : PFS selon le score CIRS (seuil à 2)	114
Figure 42 : PFS selon AMA	115
Figure 32 : Survie Globale des patients traités par RFC dans le protocole FORTIS	116
III.C La Relative Dose Intensité	116

<u>Figures</u>	
Figure 40 : PFS selon la Dose Intensité (seuil à 80%)	117
Figure 41 : PFS selon la Dose intensité : seuil à 85%	117
Tableau 30 : AMA et Dose Intensité	118
Tableau 29: Concessions posologiques et arrêt des traitements pendant les cycles	118
III.D Les toxicités du RFC	119
Tableau 24 : Évolution du taux de plaquettes	119
Tableau 25 : Délai d'apparition des neutropénies	120
Tableau 26 : Taux de neutropénie fébrile (NF) et fièvre selon les cycles	121
Tableau 27 : Évolution de la clairance de la créatinine	122
III.E Évaluation de la qualité de vie	123
Tableau 31 : EORTC QLQ-30	123
<u>IV. Discussion</u>	<u>124</u>
IV.A RFC	124
IV.B Neutropénies fébriles et impact du G-CFS	126
IV. C AMA	127
<u>V.PERSPECTIVES</u>	<u>132</u>
V.A AMA : centre national ou régional ?	132
V.B AMA : quel objectif ?	133
V.C AMA : exportée vers d'autres pathologies ?	134
V.D AMA : nouvelles molécules	135
V.E AMA et après-cancer	136

1. Adewuyi-Dalton R, Ziebland S, Grunfeld E, Hall A. Patients' views of routine hospital follow-up: a qualitative study of women with breast cancer in remission. *Psychooncology*. 1998 Oct;7(5):436–9.
2. Ali SS, Elliott WH. Bile acids. XLVII. 12 α -Hydroxylation of precursors of allo bile acids by rabbit liver microsomes. *Biochim Biophys Acta*. 1975 Nov 21;409(2):249–57.
3. Anaissie EJ, Kontoyiannis DP, O'Brien S, Kantarjian H, Robertson L, Lerner S, et al. Infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine. *Ann Intern Med*. 1998 Oct 1;129(7):559–66.
4. Andersen MA, Vojdeman FJ, Andersen MK, Brown P de N, Geisler CH, Weis Bjerrum O, et al. Hypogammaglobulinemia in newly diagnosed chronic lymphocytic leukemia is a predictor of early death. *Leuk Lymphoma*. 2016 Feb 5;1–8.
5. Badoux XC, Keating MJ, Wang X, O'Brien SM, Ferrajoli A, Faderl S, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab chemoimmunotherapy is highly effective treatment for relapsed patients with CLL. *Blood*. 2011 Mar 17;117(11):3016–24.
6. Badoux XC, Keating MJ, Wen S, Wierda WG, O'Brien SM, Faderl S, et al. Phase II study of lenalidomide and rituximab as salvage therapy for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2013 Feb 10;31(5):584–91.
7. Basch E, Abernethy AP, Mullins CD, Reeve BB, Smith ML, Coons SJ, et al. Recommendations for incorporating patient-reported outcomes into clinical comparative effectiveness research in adult oncology. *J Clin Oncol*. 2012 Dec 1;30(34):4249–55.
8. Bernués M, Durán MA, Puget G, Iglesias J, Galán P, Vercher FJ, et al. Genetics of lymphocytes influences the emergence of second cancer in chronic lymphocytic leukemia. *Anticancer Res*. 2014 May;34(5):2311–4.
9. Bertoli S, Bérard E, Huguet F, Huynh A, Tavitian S, Vergez F, et al. Time from diagnosis to intensive chemotherapy initiation does not adversely impact the outcome of patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2013 Apr 4;121(14):2618–26.
10. Biese K, Lamantia M, Shofer F, McCall B, Roberts E, Stearns SC, et al. A randomized trial exploring the effect of a telephone call follow-up on care plan compliance among older adults discharged home from the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2014 Feb;21(2):188–95.
11. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguet H, Goasguen J, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981 Jul 1;48(1):198–206.
12. Boissard F, Fournié J-J, Quillet-Mary A, Ysebaert L, Poupot M. Nurse-like cells mediate ibrutinib resistance in chronic lymphocytic leukemia patients. *Blood*

Cancer J. 2015;5:e355.

13. Boissard F, Laurent C, Ramsay AG, Quillet-Mary A, Fournié J-J, Poupot M, et al. Nurse-like cells impact on disease progression in chronic lymphocytic leukemia. *Blood Cancer J.* 2016;6:e381.
14. Boissard F, Fournié J-J, Laurent C, Poupot M, Ysebaert L. Nurse like cells: chronic lymphocytic leukemia associated macrophages. *Leuk Lymphoma.* 2015 May;56(5):1570–2.
15. Borel C, Lamy S, Compaci G, Récher C, Jeanneau P, Nogaro JC, et al. A longitudinal study of non-medical determinants of adherence to R-CHOP therapy for diffuse large B-cell lymphoma: implication for survival. *BMC Cancer* [Internet]. 2015 Dec [cited 2016 Jan 28];15(1). Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/15/288>
16. Bosly A, Bron D, Van Hoof A, De Bock R, Berneman Z, Ferrant A, et al. Achievement of optimal average relative dose intensity and correlation with survival in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with CHOP. *Ann Hematol.* 2008 Apr;87(4):277–83.
17. Bossard N, Velten M, Remontet L, Belot A, Maarouf N, Bouvier AM, et al. Survival of cancer patients in France: a population-based study from The Association of the French Cancer Registries (FRANCIM). *Eur J Cancer.* 2007 Jan;43(1):149–60.
18. Böttcher S, Ritgen M, Fischer K, Stilgenbauer S, Busch RM, Fingerle-Rowson G, et al. Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial. *J Clin Oncol.* 2012 Mar 20;30(9):980–8.
19. Bouvet E, Borel C, Oberic L, Compaci G, Cazin B, Michallet A-S, et al. Impact of dose intensity on outcome of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen given in the first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica.* 2013 Jan 1;98(1):65–70.
20. Brøyn T, Frøyen J. Evaluation of routine follow-up after surgery for breast carcinoma. *Acta Chir Scand.* 1982;148(5):401–4.
21. Bruera E, Yennurajalingam S, Palmer JL, Perez-Cruz PE, Frisbee-Hume S, Allo JA, et al. Methylphenidate and/or a nursing telephone intervention for fatigue in patients with advanced cancer: a randomized, placebo-controlled, phase II trial. *J Clin Oncol.* 2013 Jul 1;31(19):2421–7.
22. Burger JA, Ghia P, Rosenwald A, Caligaris-Cappio F. The microenvironment in mature B-cell malignancies: a target for new treatment strategies. *Blood.* 2009 Oct 15;114(16):3367–75.
23. Burger JA, Keating MJ, Wierda WG, Hartmann E, Hoellenriegel J, Rosin NY, et al. Safety and activity of ibrutinib plus rituximab for patients with high-risk chronic lymphocytic leukaemia: a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.*

2014 Sep;15(10):1090–9.

24. Burger JA. Chemokines and chemokine receptors in chronic lymphocytic leukemia (CLL): from understanding the basics towards therapeutic targeting. *Semin Cancer Biol.* 2010 Dec;20(6):424–30.
25. Byrd JC, Flynn JM, Kipps TJ, Boxer M, Kolibaba KS, Carlile DJ, et al. Randomized phase 2 study of obinutuzumab monotherapy in symptomatic, previously untreated chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2016 Jan 7;127(1):79–86.
26. Byrd JC, Rai K, Peterson BL, Appelbaum FR, Morrison VA, Kolitz JE, et al. Addition of rituximab to fludarabine may prolong progression-free survival and overall survival in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: an updated retrospective comparative analysis of CALGB 9712 and CALGB 9011. *Blood.* 2005 Jan 1;105(1):49–53.
27. Calin GA, Cimmino A, Fabbri M, Ferracin M, Wojcik SE, Shimizu M, et al. MiR-15a and miR-16-1 cluster functions in human leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008 Apr 1;105(13):5166–71.
28. Chavez JC, Dalia S, Sandoval-Sus J, Kharfan-Dabaja MA, Al-Ali N, Komrokji R, et al. Second Myeloid Malignancies in a Large Cohort of Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: A Single Institution Experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2015 Jun;15 Suppl:S14–8.
29. Chiorazzi N, Rai KR, Ferrarini M. Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2005 Feb 24;352(8):804–15.
30. Cimmino A, Calin GA, Fabbri M, Iorio MV, Ferracin M, Shimizu M, et al. miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005 Sep 27;102(39):13944–9.
31. Cirillo M, Venturini M, Ciccarelli L, Coati F, Bortolami O, Verlato G. Clinician versus nurse symptom reporting using the National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events during chemotherapy: results of a comparison based on patient's self-reported questionnaire. *Ann Oncol.* 2009 Dec;20(12):1929–35.
32. Clavio M, Miglino M, Spriano M, Pietrasanta D, Vallebella E, Celesti L, et al. First line Fludarabine treatment of symptomatic chronic lymphoproliferative diseases: clinical results and molecular analysis of minimal residual disease. *Eur J Haematol.* 1998 Sep;61(3):197–203.
33. Coleman EA, Tulman L, Samarel N, Wilmoth MC, Rickel L, Rickel M, et al. The effect of telephone social support and education on adaptation to breast cancer during the year following diagnosis. *Oncol Nurs Forum.* 2005 Jul;32(4):822–9.
34. Compaci G, Rueter M, Lamy S, Oberic L, Recher C, Lapeyre-Mestre M, et al. Ambulatory Medical Assistance - After Cancer (AMA-AC): A model for an early trajectory survivorship survey of lymphoma patients treated with anthracycline-based chemotherapy. *BMC Cancer [Internet].* 2015 Dec [cited

2016 Jan 28];15(1). Available from:
<http://www.biomedcentral.com/1471-2407/15/781>

35. Compaci G, Ysebaert L, Obéric L, Derumeaux H, Laurent G. Effectiveness of telephone support during chemotherapy in patients with diffuse large B cell lymphoma: The Ambulatory Medical Assistance (AMA) experience. *International Journal of Nursing Studies*. 2011 Aug;48(8):926–32.
36. Cooley ME, Lin EM, Hunter SW. The ambulatory oncology nurse's role. *Semin Oncol Nurs*. 1994 Nov;10(4):245–53.
37. Cox K, Wilson E. Follow-up for people with cancer: nurse-led services and telephone interventions. *J Adv Nurs*. 2003 Jul;43(1):51–61.
38. Cox K, Wilson E. Follow-up for people with cancer: nurse-led services and telephone interventions. *J Adv Nurs*. 2003 Jul;43(1):51–61.
39. Cramer P, Hallek M. Prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia—what do we need to know? *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2011 Jan;8(1):38–47.
40. Cramer P, Isfort S, Bahlo J, Stilgenbauer S, Döhner H, Bergmann M, et al. Outcome of advanced chronic lymphocytic leukemia following different first-line and relapse therapies: a meta-analysis of five prospective trials by the German CLL Study Group (GCLLSG). *Haematologica*. 2015 Nov;100(11):1451–9.
41. Cramer P, Langerbeins P, Eichhorst B, Hallek M. Advances in first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia: current recommendations on management and first-line treatment by the German CLL Study Group (GCLLSG). *Eur J Haematol*. 2016 Jan;96(1):9–18.
42. Crawford J. Moving forward with myeloid growth factors. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013 Oct 1;11(10):1181–2.
43. Culakova E, Thota R, Poniewierski MS, Kuderer NM, Wogu AF, Dale DC, et al. Patterns of chemotherapy-associated toxicity and supportive care in US oncology practice: a nationwide prospective cohort study. *Cancer Med*. 2014 Apr;3(2):434–44.
44. Cusack M, Taylor C. A literature review of the potential of telephone follow-up in colorectal cancer. *J Clin Nurs*. 2010 Sep;19(17-18):2394–405.
45. D'Arena G, Guariglia R, La Rocca F, Trino S, Condelli V, De Martino L, et al. Autoimmune cytopenias in chronic lymphocytic leukemia. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:730131.
46. Dartigeas C, Van Den Neste E, Berthou C, Maisonneuve H, Leprêtre S, Dilhuydy M-S, et al. Evaluating abbreviated induction with fludarabine, cyclophosphamide, and dose-dense rituximab in elderly patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2015 Sep 28;1–7.
47. Denduluri N, Patt DA, Wang Y, Bhor M, Li X, Favret AM, et al. Dose Delays, Dose Reductions, and Relative Dose Intensity in Patients With Cancer Who

Received Adjuvant or Neoadjuvant Chemotherapy in Community Oncology Practices. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015 Nov;13(11):1383–93.

48. Despas F, Roche H, Laurent G. [Anticancer drug adherence]. *Bull Cancer*. 2013 May;100(5):473–84.
49. Diccico-Bloom B, Cunningham RS. The experience of information sharing among primary care clinicians with cancer survivors and their oncologists. *J Cancer Surviv*. 2013 Mar;7(1):124–30.
50. Dierick-van Daele ATM, Metsemakers JFM, Derckx EWCC, Spreeuwenberg C, Vrijhoef HJM. Nurse practitioners substituting for general practitioners: randomized controlled trial. *J Adv Nurs*. 2009 Feb;65(2):391–401.
51. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Kröber A, Bullinger L, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000 Dec 28;343(26):1910–6.
52. Döhner H, Stilgenbauer S, James MR, Benner A, Weilguni T, Bentz M, et al. 11q deletions identify a new subset of B-cell chronic lymphocytic leukemia characterized by extensive nodal involvement and inferior prognosis. *Blood*. 1997 Apr 1;89(7):2516–22.
53. Donnelly P, Hiller L, Bathers S, Bowden S, Coleman R. Questioning specialists' attitudes to breast cancer follow-up in primary care. *Ann Oncol*. 2007 Sep;18(9):1467–76.
54. Dreger P, Corradini P, Kimby E, Michallet M, Milligan D, Schetelig J, et al. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia*. 2007 Jan;21(1):12–7.
55. Dudas V, Bookwalter T, Kerr KM, Pantilat SZ. The impact of follow-up telephone calls to patients after hospitalization. *Am J Med*. 2001 Dec 21;111(9B):26S – 30S.
56. DuHamel KN, Mosher CE, Winkel G, Labay LE, Rini C, Meschian YM, et al. Randomized clinical trial of telephone-administered cognitive-behavioral therapy to reduce post-traumatic stress disorder and distress symptoms after hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2010 Aug 10;28(23):3754–61.
57. Dyer MJS, Oscier DG. The configuration of the immunoglobulin genes in B cell chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2002 Jun;16(6):973–84.
58. Earnshaw JJ, Stephenson Y. First two years of a follow-up breast clinic led by a nurse practitioner. *J R Soc Med*. 1997 May;90(5):258–9.
59. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26 Suppl 5:v78–84.
60. Eichhorst B, Fink A-M, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, et al. 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. *Lancet Oncol.* 2016 May 20;

61. Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G, Pasold R, Hensel M, Steinbrecher C, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2006 Feb 1;107(3):885–91.
62. Eichhorst BF, Fischer K, Fink A-M, Elter T, Wendtner CM, Goede V, et al. Limited clinical relevance of imaging techniques in the follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia: results of a meta-analysis. *Blood.* 2011 Feb 10;117(6):1817–21.
63. El-Galaly TC, Jakobsen LH, Hutchings M, de Nully Brown P, Nilsson-Ehle H, Székely E, et al. Routine Imaging for Diffuse Large B-Cell Lymphoma in First Complete Remission Does Not Improve Post-Treatment Survival: A Danish-Swedish Population-Based Study. *J Clin Oncol.* 2015 Dec 1;33(34):3993–8.
64. El-Galaly TC, Jakobsen LH, Hutchings M, de Nully Brown P, Nilsson-Ehle H, Székely E, et al. Routine Imaging for Diffuse Large B-Cell Lymphoma in First Complete Remission Does Not Improve Post-Treatment Survival: A Danish-Swedish Population-Based Study. *J Clin Oncol.* 2015 Dec 1;33(34):3993–8.
65. Fallowfield L, Atkins L, Catt S, Cox A, Coxon C, Langridge C, et al. Patients' preference for administration of endocrine treatments by injection or tablets: results from a study of women with breast cancer. *Ann Oncol.* 2006 Feb;17(2):205–10.
66. Filip AA, Ciseł B, Koczkodaj D, Wąsik-Szczepanek E, Piersiak T, Dmoszyńska A. Circulating microenvironment of CLL: are nurse-like cells related to tumor-associated macrophages? *Blood Cells Mol Dis.* 2013 Apr;50(4):263–70.
67. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, Herling CD, Cramer P, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood.* 2016 Jan 14;127(2):208–15.
68. Fischer K, Cramer P, Busch R, Böttcher S, Bahlo J, Schubert J, et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol.* 2012 Sep 10;30(26):3209–16.
69. Fischer K, Cramer P, Busch R, Stilgenbauer S, Bahlo J, Schweighofer CD, et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol.* 2011 Sep 10;29(26):3559–66.

70. Flannery M, Phillips SM, Lyons CA. Examining Telephone Calls in Ambulatory Oncology. *J Oncol Pract.* 2009 Mar;5(2):57–60.
71. Flannery M, Phillips SM, Lyons CA. Examining telephone calls in ambulatory oncology. *J Oncol Pract.* 2009 Mar;5(2):57–60.
72. Foon KA, Boyiadzis M, Land SR, Marks S, Raptis A, Pietragallo L, et al. Chemoimmunotherapy with low-dose fludarabine and cyclophosphamide and high dose rituximab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2009 Feb 1;27(4):498–503.
73. Foon KA, Mehta D, Lentzsch S, Kropf P, Marks S, Lenzner D, et al. Long-term results of chemoimmunotherapy with low-dose fludarabine, cyclophosphamide and high-dose rituximab as initial treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2012 Mar 29;119(13):3184–5.
74. Forconi F, Fabbri A, Lenoci M, Sozzi E, Gozzetti A, Tassi M, et al. Low-dose oral fludarabine plus cyclophosphamide in elderly patients with untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic Leukaemia. *Hematol Oncol.* 2008 Dec;26(4):247–51.
75. Formica V, Fossile E, Pellegrino R, Fatale M, Mari M, Rabuffetti M, et al. The Medical Care Continuity (MCC) project. A pilot study of video-assisted home care within the eTEN European Community program. The Italian experience. *Support Care Cancer.* 2009 May;17(5):471–8.
76. Freeman HP. Poverty, culture, and social injustice: determinants of cancer disparities. *CA Cancer J Clin.* 2004 Apr;54(2):72–7.
77. Freeman HP. Patient navigation: a community based strategy to reduce cancer disparities. *J Urban Health.* 2006 Mar;83(2):139–41.
78. Freeman HP. The history, principles, and future of patient navigation: commentary. *Semin Oncol Nurs.* 2013 May;29(2):72–5.
79. Freeman HP, Muth BJ, Kerner JF. Expanding access to cancer screening and clinical follow-up among the medically underserved. *Cancer Pract.* 1995 Feb;3(1):19–30.
80. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2014 Mar 13;370(11):997–1007.
81. Gajra A, Klepin HD, Feng T, Tew WP, Mohile SG, Owusu C, et al. Predictors of chemotherapy dose reduction at first cycle in patients age 65 years and older with solid tumors. *J Geriatr Oncol.* 2015 Mar;6(2):133–40.
82. Gentile M, Cutrona G, Neri A, Molica S, Ferrarini M, Morabito F. Predictive value of beta2-microglobulin (beta2-m) levels in chronic lymphocytic leukemia since Binet A stages. *Haematologica.* 2009 Jun;94(6):887–8.
83. Gentile M, Zirlik K, Ciolli S, Mauro FR, Di Renzo N, Mastrullo L, et al.

- Combination of bendamustine and rituximab as front-line therapy for patients with chronic lymphocytic leukaemia: multicenter, retrospective clinical practice experience with 279 cases outside of controlled clinical trials. *Eur J Cancer*. 2016 Jun;60:154–65.
84. Ghia P, Ferreri AM, Caligaris-Cappio F. Chronic lymphocytic leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007 Dec;64(3):234–46.
 85. Girgis A, Breen S, Stacey F, Lecathelinais C. Impact of two supportive care interventions on anxiety, depression, quality of life, and unmet needs in patients with nonlocalized breast and colorectal cancers. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 20;27(36):6180–90.
 86. Gleason K, O'Neill EB, Goldschmitt J, Horigan J, Moriarty L. Ambulatory oncology nurses making the right call: assessment and education in telephone triage practices. *Clin J Oncol Nurs*. 2013 Jun;17(3):335–6.
 87. Gotay CC, Moinpour CM, Unger JM, Jiang CS, Coleman D, Martino S, et al. Impact of a peer-delivered telephone intervention for women experiencing a breast cancer recurrence. *J Clin Oncol*. 2007 May 20;25(15):2093–9.
 88. Gozzetti A, Candi V, Fabbri A, Schiattone L, Cencini E, Lauria F, et al. Chemoimmunotherapy with oral low-dose fludarabine, cyclophosphamide and rituximab (old-FCR) as treatment for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Leuk Res*. 2014 Aug;38(8):891–5.
 89. Gruber M, Fleiss K, Porpaczy E, Skrabs C, Hauswirth AW, Gaiger A, et al. Prolonged progression-free survival in patients with chronic lymphocytic leukemia receiving granulocyte colony-stimulating factor during treatment with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab. *Ann Hematol*. 2011 Oct;90(10):1131–6.
 90. Guppy AE, Tebbutt NC, Norman A, Cunningham D. The role of surveillance CT scans in patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2003 Jan;44(1):123–5.
 91. Haeusler GM, Slavin MA, Seymour JF, Lingaratnam S, Teh BW, Tam CS, et al. Late-onset *Pneumocystis jirovecii* pneumonia post-fludarabine, cyclophosphamide and rituximab: implications for prophylaxis. *Eur J Haematol*. 2013 Aug;91(2):157–63.
 92. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010 Oct 2;376(9747):1164–74.
 93. Hallek M, Langenmayer I, Nerl C, Knauf W, Dietzfelbinger H, Adorf D, et al. Elevated serum thymidine kinase levels identify a subgroup at high risk of disease progression in early, nonsmoldering chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999 Mar 1;93(5):1732–7.
 94. Hallek M, Schmitt B, Wilhelm M, Busch R, Kröber A, Fostitsch HP, et al.

Fludarabine plus cyclophosphamide is an efficient treatment for advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL): results of a phase II study of the German CLL Study Group. *Br J Haematol*. 2001 Aug;114(2):342–8.

95. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H, 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.
96. Hamblin TJ, Orchard JA, Ibbotson RE, Davis Z, Thomas PW, Stevenson FK, et al. CD38 expression and immunoglobulin variable region mutations are independent prognostic variables in chronic lymphocytic leukemia, but CD38 expression may vary during the course of the disease. *Blood*. 2002 Feb 1;99(3):1023–9.
97. Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK. Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999 Sep 15;94(6):1848–54.
98. Han T, Ezdinli EZ, Shimaoka K, Desai DV. Chlorambucil vs. combined chlorambucil-corticosteroid therapy in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*. 1973 Mar;31(3):502–8.
99. Hanada M, Delia D, Aiello A, Stadtmauer E, Reed JC. bcl-2 gene hypomethylation and high-level expression in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1993 Sep 15;82(6):1820–8.
100. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011 Mar 4;144(5):646–74.
101. Hawkes AL, Chambers SK, Pakenham KI, Patrao TA, Baade PD, Lynch BM, et al. Effects of a telephone-delivered multiple health behavior change intervention (CanChange) on health and behavioral outcomes in survivors of colorectal cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2013 Jun 20;31(18):2313–21.
102. Hayat A, O'Brien D, O'Rourke P, McGuckin S, Fitzgerald T, Conneally E, et al. CD38 expression level and pattern of expression remains a reliable and robust marker of progressive disease in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2006 Nov;47(11):2371–9.
103. Heath J, Dancel R, Stephens JR. Postdischarge phone calls after pediatric hospitalization: an observational study. *Hosp Pediatr*. 2015 May;5(5):241–8.
104. Heintel D, Schwarzinger I, Chizzali-Bonfadin C, Thalhammer R, Schwarzmeier J, Fritzer-Szekeres M, et al. Association of CD38 antigen expression with other prognostic parameters in early stages of chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2001 Dec;42(6):1315–21.
105. Hendriks RW, Yuvaraj S, Kil LP. Targeting Bruton's tyrosine kinase in B cell malignancies. *Nat Rev Cancer*. 2014 Apr;14(4):219–32.

106. Hillmen P, Cohen DR, Cocks K, Pettitt A, Sayala HA, Rawstron AC, et al. A randomized phase II trial of fludarabine, cyclophosphamide and mitoxantrone (FCM) with or without rituximab in previously treated chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2011 Mar;152(5):570–8.
107. Hisada M, Biggar RJ, Greene MH, Fraumeni JF, Travis LB. Solid tumors after chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2001 Sep 15;98(6):1979–81.
108. Hoffbrand AV, Panayiotidis P, Reittie J, Ganeshaguru K. Autocrine and paracrine growth loops in chronic lymphocytic leukemia. *Semin Hematol*. 1993 Oct;30(4):306–17.
109. Howard DR, Munir T, McParland L, Rawstron A, Chalmers A, Gregory W, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness results from the randomised, phase IIB trial in previously untreated patients with Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL) to compare fludarabine, cyclophosphamide and rituximab (FCR) with fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone and low dose rituximab (FCM-miniR): the Attenuated dose Rituximab with ChemoTherapy In CLL (ARCTIC) trial. *Health Technology Assessment [Internet]*. 2015 Jun 19 [cited 2016 May 22]; Available from: <http://eprints.whiterose.ac.uk/88372/>
110. Huang L, Lequin M, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink MM. The clinical value of follow-up examinations in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia and T-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Apr;48(4):468–72.
111. Jean-Pierre P, Cheng Y, Wells KJ, Freund KM, Snyder FR, Fiscella K, et al. Satisfaction with cancer care among underserved racial-ethnic minorities and lower-income patients receiving patient navigation. *Cancer*. 2016 Apr 1;122(7):1060–7.
112. Jelinek DF, Tschumper RC, Geyer SM, Bone ND, Dewald GW, Hanson CA, et al. Analysis of clonal B-cell CD38 and immunoglobulin variable region sequence status in relation to clinical outcome for B-chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2001 Dec;115(4):854–61.
113. Kahn DL, Steeves RH. The significance of suffering in cancer care. *Semin Oncol Nurs*. 1995 Feb;11(1):9–16.
114. Kav S, Johnson J, Rittenberg C, Fernandez-Ortega P, Suominen T, Olsen PR, et al. Role of the nurse in patient education and follow-up of people receiving oral chemotherapy treatment: an international survey. *Support Care Cancer*. 2008 Sep;16(9):1075–83.
115. Kearney N, McCann L, Norrie J, Taylor L, Gray P, McGee-Lennon M, et al. Evaluation of a mobile phone-based, advanced symptom management system (ASyMS) in the management of chemotherapy-related toxicity. *Support Care Cancer*. 2009 Apr;17(4):437–44.
116. Kiebert GM, Welvaart K, Kievit J. Psychological effects of routine follow up on cancer patients after surgery. *Eur J Surg*. 1993 Dec;159(11-12):601–7.

117. Kikushige Y, Ishikawa F, Miyamoto T, Shima T, Urata S, Yoshimoto G, et al. Self-renewing hematopoietic stem cell is the primary target in pathogenesis of human chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Cell*. 2011 Aug 16;20(2):246–59.
118. Kröber A, Bloehdorn J, Hafner S, Bühler A, Seiler T, Kienle D, et al. Additional genetic high-risk features such as 11q deletion, 17p deletion, and V3-21 usage characterize discordance of ZAP-70 and VH mutation status in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2006 Feb 20;24(6):969–75.
119. Kröber A, Bloehdorn J, Hafner S, Bühler A, Seiler T, Kienle D, et al. Additional genetic high-risk features such as 11q deletion, 17p deletion, and V3-21 usage characterize discordance of ZAP-70 and VH mutation status in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2006 Feb 20;24(6):969–75.
120. Kroenke K, Theobald D, Wu J, Norton K, Morrison G, Carpenter J, et al. Effect of telecare management on pain and depression in patients with cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2010 Jul 14;304(2):163–71.
121. Kumasaka LM, Dungan JM. Nursing strategy for initial emotional response to cancer diagnosis. *Cancer Nurs*. 1993 Aug;16(4):296–303.
122. Lee JS, Dixon DO, Kantarjian HM, Keating MJ, Talpaz M. Prognosis of chronic lymphocytic leukemia: a multivariate regression analysis of 325 untreated patients. *Blood*. 1987 Mar;69(3):929–36.
123. Leporrier M, Chevret S, Cazin B, Boudjerra N, Feugier P, Desablens B, et al. Randomized comparison of fludarabine, CAP, and ChOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients. *Blood*. 2001 Oct 15;98(8):2319–25.
124. Loberiza FR, Cannon AJ, Weisenburger DD, Vose JM, Moehr MJ, Bast MA, et al. Survival disparities in patients with lymphoma according to place of residence and treatment provider: a population-based study. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 10;27(32):5376–82.
124. Victoria C. Lucia, PhD,¹ Veronica B. Decker, APRN, BC, MBA, Cynthia E. Israel, RN, OCN,² and David A. Decker, MD Telephone contacts between triage nurse and cancer patients - an integral part of a community oncology practice. *Community oncology* 2007 may. DOI: 10.1016/S1548-5315(11)70130-9
125. Luckey CJ, Bhattacharya D, Goldrath AW, Weissman IL, Benoist C, Mathis D. Memory T and memory B cells share a transcriptional program of self-renewal with long-term hematopoietic stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006 Feb 28;103(9):3304–9.
126. Lyman GH, Dale DC, Crawford J. Incidence and predictors of low dose-intensity in adjuvant breast cancer chemotherapy: a nationwide study of community practices. *J Clin Oncol*. 2003 Dec 15;21(24):4524–31.
127. Lyman GH, Dale DC, Friedberg J, Crawford J, Fisher RI. Incidence and predictors of low chemotherapy dose-intensity in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a nationwide study. *J Clin Oncol*. 2004 Nov 1;22(21):4302–11.

128. Magnac C, Porcher R, Davi F, Nataf J, Payelle-Brogard B, Tang RP, et al. Predictive value of serum thymidine kinase level for Ig-V mutational status in B-CLL. *Leukemia*. 2003 Jan;17(1):133–7.
129. Maguire R, McCann L, Miller M, Kearney N. Nurse's perceptions and experiences of using of a mobile-phone-based Advanced Symptom Management System (ASyMS) to monitor and manage chemotherapy-related toxicity. *Eur J Oncol Nurs*. 2008 Sep;12(4):380–6.
130. Malcikova J, Smardova J, Rocnova L, Tichy B, Kuglik P, Vranova V, et al. Monoallelic and biallelic inactivation of TP53 gene in chronic lymphocytic leukemia: selection, impact on survival, and response to DNA damage. *Blood*. 2009 Dec 17;114(26):5307–14.
131. Marotta G, Bigazzi C, Lenoci M, Tozzi M, Bocchia M, Lauria F. Low-dose fludarabine and cyclophosphamide in elderly patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia refractory to conventional therapy. *Haematologica*. 2000 Dec;85(12):1268–70.
132. Martindale L. Renal urate synthesis in the fowl (*Gallus domesticus*). *Comp Biochem Physiol A Comp Physiol*. 1976;53(4):389–91.
133. Martin-Misener R, Harbman P, Donald F, Reid K, Kilpatrick K, Carter N, et al. Cost-effectiveness of nurse practitioners in primary and specialised ambulatory care: systematic review. *BMJ Open*. 2015;5(6):e007167.
134. Martín-Subero JI, Ibbotson R, Klapper W, Michaux L, Callet-Bauchu E, Berger F, et al. A comprehensive genetic and histopathologic analysis identifies two subgroups of B-cell malignancies carrying a t(14;19)(q32;q13) or variant BCL3-translocation. *Leukemia*. 2007 Jul;21(7):1532–44.
135. Matutes E, Owusu-Ankomah K, Morilla R, Garcia Marco J, Houlihan A, Que TH, et al. The immunological profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL. *Leukemia*. 1994 Oct;8(10):1640–5.
136. Maurer MJ, Ghesquières H, Jais J-P, Witzig TE, Haioun C, Thompson CA, et al. Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *J Clin Oncol*. 2014 Apr 1;32(10):1066–73.
137. McCann L, Maguire R, Miller M, Kearney N. Patients' perceptions and experiences of using a mobile phone-based advanced symptom management system (ASyMS) to monitor and manage chemotherapy related toxicity. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2009 Mar;18(2):156–64.
138. McPherson CJ, Higginson IJ, Hearn J. Effective methods of giving information in cancer: a systematic literature review of randomized controlled trials. *J Public Health Med*. 2001 Sep;23(3):227–34.
139. Melo JV, Catovsky D, Galton DA. The relationship between chronic lymphocytic leukaemia and prolymphocytic leukaemia. I. Clinical and laboratory features of 300 patients and characterization of an intermediate group. *Br J*

- Haematol. 1986 Jun;63(2):377–87.
140. Mistiaen P, Francke AL, Poot E. Interventions aimed at reducing problems in adult patients discharged from hospital to home: a systematic meta-review. *BMC Health Serv Res.* 2007;7:47.
 141. Molassiotis A, Chan CW, Yam BM, Chan SJ. Quality of life in Chinese women with gynaecological cancers. *Support Care Cancer.* 2000 Sep;8(5):414–22.
 142. Molica S, Alberti A. Prognostic value of the lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer.* 1987 Dec 1;60(11):2712–6.
 143. Molica S, Giannarelli D, Gentile M, Cutrona G, Di Renzo N, Di Raimondo F, et al. The utility of two prognostic models for predicting time to first treatment in early chronic lymphocytic leukemia patients: results of a comparative analysis. *Leuk Res.* 2013 Aug;37(8):943–7.
 144. Moore S. Facilitating oral chemotherapy treatment and compliance through patient/family-focused education. *Cancer Nurs.* 2007 Apr;30(2):112–22; quiz 123–4.
 145. Moreau EJ, Matutes E, A'Hern RP, Morilla AM, Morilla RM, Owusu-Ankomah KA, et al. Improvement of the chronic lymphocytic leukemia scoring system with the monoclonal antibody SN8 (CD79b). *Am J Clin Pathol.* 1997 Oct;108(4):378–82.
 146. Morton LM, Curtis RE, Linet MS, Bluhm EC, Tucker MA, Caporaso N, et al. Second malignancy risks after non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia: differences by lymphoma subtype. *J Clin Oncol.* 2010 Nov 20;28(33):4935–44.
 147. Mulligan S P, Gill D , Turner P , e t a l. A randomised dose de-escalation study of oral fludarabine, oral cyclophosphamide and intravenous rituximab as first line therapy of fit patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) aged 65 years: final analysis of response and toxicity . *ASH Annual Meeting Abstracts, Blood 2014 ; 124:Abstract 3325.*
 147. Murray F, Darzentas N, Hadzidimitriou A, Tobin G, Boudjogra M, Scielzo C, et al. Stereotyped patterns of somatic hypermutation in subsets of patients with chronic lymphocytic leukemia: implications for the role of antigen selection in leukemogenesis. *Blood.* 2008 Feb 1;111(3):1524–33.
 148. Nail LM, Greene D, Jones LS, Flannery M. Nursing care by telephone: describing practice in an ambulatory oncology center. *Oncol Nurs Forum.* 1989 Jun;16(3):387–95.
 149. Nail LM, Greene D, Jones LS, Flannery M. Nursing care by telephone: describing practice in an ambulatory oncology center. *Oncol Nurs Forum.* 1989 Jun;16(3):387–95.
 150. Nauright LP, Moneyham L, Williamson J. Telephone triage and consultation: an emerging role for nurses. *Nurs Outlook.* 1999 Oct;47(5):219–26.

151. Noens L, van Lierde M-A, De Bock R, Verhoef G, Zachée P, Berneman Z, et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood*. 2009 May 28;113(22):5401–11.
152. O'Brien SM, Kantarjian HM, Cortes J, Beran M, Koller CA, Giles FJ, et al. Results of the fludarabine and cyclophosphamide combination regimen in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2001 Mar 1;19(5):1414–20.
153. Oscier DG, Gardiner AC, Mould SJ, Glide S, Davis ZA, Ibbotson RE, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in CLL: clinical stage, IGVH gene mutational status, and loss or mutation of the p53 gene are independent prognostic factors. *Blood*. 2002 Aug 15;100(4):1177–84.
154. Palumbo GA, Parrinello N, Fargione G, Cardillo K, Chiarenza A, Berretta S, et al. CD200 expression may help in differential diagnosis between mantle cell lymphoma and B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Res*. 2009 Sep;33(9):1212–6.
155. Pedersen IM, Kitada S, Leoni LM, Zapata JM, Karras JG, Tsukada N, et al. Protection of CLL B cells by a follicular dendritic cell line is dependent on induction of Mcl-1. *Blood*. 2002 Sep 1;100(5):1795–801.
156. Pennery E, Mallet J. A preliminary study of patients' perceptions of routine follow-up after treatment for breast cancer. *Eur J Oncol Nurs*. 2000 Sep;4(3):138–45; discussion 146–7.
157. Plunkett W, Gandhi V, Huang P, Robertson LE, Yang LY, Gregoire V, et al. Fludarabine: pharmacokinetics, mechanisms of action, and rationales for combination therapies. *Semin Oncol*. 1993 Oct;20(5 Suppl 7):2–12.
158. Poole-Wilson PA, Langer GA. Effect of pH on ionic exchange and function in rat and rabbit myocardium. *Am J Physiol*. 1975 Sep;229(3):570–81.
159. Puente XS, Pinyol M, Quesada V, Conde L, Ordóñez GR, Villamor N, et al. Whole-genome sequencing identifies recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia. *Nature*. 2011 Jul 7;475(7354):101–5.
160. Put N, Van Roosbroeck K, Konings P, Meeus P, Brusselmans C, Rack K, et al. Chronic lymphocytic leukemia and prolymphocytic leukemia with MYC translocations: a subgroup with an aggressive disease course. *Ann Hematol*. 2012 Jun;91(6):863–73.
161. Quesada V, Conde L, Villamor N, Ordóñez GR, Jares P, Bassaganyas L, et al. Exome sequencing identifies recurrent mutations of the splicing factor SF3B1 gene in chronic lymphocytic leukemia. *Nat Genet*. 2012 Jan;44(1):47–52.
162. Rai KR, Jain P. Chronic lymphocytic leukemia (CLL)-Then and now. *Am J Hematol*. 2016 Mar;91(3):330–40.
163. Rai KR, Jain P. Chronic lymphocytic leukemia (CLL)-Then and now. *Am J Hematol*. 2016 Mar;91(3):330–40.

164. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, Kolitz J, Elias L, Shepherd L, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000 Dec 14;343(24):1750–7.
165. Rao K, Darrington DL, Schumacher JJ, Devetten M, Vose JM, Loberiza FR. Disparity in survival outcome after hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies according to area of primary residence. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007 Dec;13(12):1508–14.
166. Regan TW, Lambert SD, Girgis A, Kelly B, Kayser K, Turner J. Do couple-based interventions make a difference for couples affected by cancer? A systematic review. *BMC Cancer*. 2012;12:279.
167. Reinart N, Nguyen P-H, Boucas J, Rosen N, Kvasnicka H-M, Heukamp L, et al. Delayed development of chronic lymphocytic leukemia in the absence of macrophage migration inhibitory factor. *Blood*. 2013 Jan 31;121(5):812–21.
168. Robak T, Dmoszynska A, Solal-Céligny P, Warzocha K, Loscertales J, Catalano J, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 1;28(10):1756–65.
169. Rodday AM, Parsons SK, Snyder F, Simon MA, Llanos AAM, Warren-Mears V, et al. Impact of patient navigation in eliminating economic disparities in cancer care. *Cancer*. 2015 Nov 15;121(22):4025–34.
170. Rossi D, Rasi S, Spina V, Brusca A, Monti S, Ciardullo C, et al. Integrated mutational and cytogenetic analysis identifies new prognostic subgroups in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2013 Feb 21;121(8):1403–12.
171. Royle JA, Baade PD, Joske D, Girschik J, Fritschi L. Second cancer incidence and cancer mortality among chronic lymphocytic leukaemia patients: a population-based study. *Br J Cancer*. 2011 Sep 27;105(7):1076–81.
172. Rozman C, Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 1995 Oct 19;333(16):1052–7.
173. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010 Nov 11;116(19):3724–34.
174. Schleifer SJ, Bhardwaj S, Lebovits A, Tanaka JS, Messe M, Strain JJ. Predictors of physician nonadherence to chemotherapy regimens. *Cancer*. 1991 Feb 15;67(4):945–51.
175. Schöllkopf C, Rosendahl D, Rostgaard K, Pipper C, Hjalgrim H. Risk of second cancer after chronic lymphocytic leukemia. *Int J Cancer*. 2007 Jul 1;121(1):151–6.
176. Schulmeister L. Establishing a cancer patient education system for ambulatory patients. *Semin Oncol Nurs*. 1991 May;7(2):118–24.

177. Schwartz GG, Klug MG. Incidence rates of chronic lymphocytic leukemia in US states are associated with residential radon levels. *Future Oncol*. 2016 Jan;12(2):165–74.
178. Shah N, Tam C, Seymour JF, Rule S. How applicable is fludarabine, cyclophosphamide and rituximab to the elderly? *Leuk Lymphoma*. 2015 Jun;56(6):1599–610.
179. Sorigue M, Junca J, Granada I. CD200 in High-Grade Lymphoma, Chronic Lymphocytic Leukemia, and Chronic Lymphocytic Leukemia-Phenotype Monoclonal B-Cell Lymphocytosis. *Am J Clin Pathol*. 2015 Oct;144(4):677–9.
180. Speedy HE, Di Bernardo MC, Sava GP, Dyer MJS, Holroyd A, Wang Y, et al. A genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for chronic lymphocytic leukemia. *Nat Genet*. 2014 Jan;46(1):56–60.
181. Stiggelbout AM, de Haes JC, Vree R, van de Velde CJ, Bruijninckx CM, van Groningen K, et al. Follow-up of colorectal cancer patients: quality of life and attitudes towards follow-up. *Br J Cancer*. 1997;75(6):914–20.
182. Stilgenbauer S, Sander S, Bullinger L, Benner A, Leupolt E, Winkler D, et al. Clonal evolution in chronic lymphocytic leukemia: acquisition of high-risk genomic aberrations associated with unmutated VH, resistance to therapy, and short survival. *Haematologica*. 2007 Sep;92(9):1242–5.
183. Strati P, Wierda W, Burger J, Ferrajoli A, Tam C, Lerner S, et al. Myelosuppression after frontline fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia: analysis of persistent and new-onset cytopenia. *Cancer*. 2013 Nov 1;119(21):3805–11.
184. Tam CS, O'Brien S, Wierda W, Kantarjian H, Wen S, Do K-A, et al. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2008 Aug 15;112(4):975–80.
185. Tavitian S, Denis A, Vergez F, Berard E, Sarry A, Huynh A, et al. Impact of obesity in favorable-risk AML patients receiving intensive chemotherapy. *Am J Hematol*. 2016 Feb;91(2):193–8.
186. Taylor JA, Winter L, Geyer LJ, Hawkins DS. Oral outpatient chemotherapy medication errors in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2006 Sep 15;107(6):1400–6.
187. Ten Hacken E, Burger JA. Microenvironment interactions and B-cell receptor signaling in Chronic Lymphocytic Leukemia: Implications for disease pathogenesis and treatment. *Biochim Biophys Acta*. 2016 Mar;1863(3):401–13.
188. Terada Y, Nakamae H, Aimoto R, Kanashima H, Sakamoto E, Aimoto M, et al. Impact of relative dose intensity (RDI) in CHOP combined with rituximab (R-CHOP) on survival in diffuse large B-cell lymphoma. *J Exp Clin Cancer Res*. 2009;28:116.
189. Towle E. Telephone Triage in Today's Oncology Practice. *J Oncol Pract*. 2009

Mar;5(2):61.

190. Tsukada N, Burger JA, Zvaifler NJ, Kipps TJ. Distinctive features of “nurselike” cells that differentiate in the context of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2002 Feb 1;99(3):1030–7.
191. Twelves C, Gollins S, Grieve R, Samuel L. A randomised cross-over trial comparing patient preference for oral capecitabine and 5-fluorouracil/leucovorin regimens in patients with advanced colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2006 Feb;17(2):239–45.
192. Twelves C, Gollins S, Grieve R, Samuel L. A randomised cross-over trial comparing patient preference for oral capecitabine and 5-fluorouracil/leucovorin regimens in patients with advanced colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2006 Feb;17(2):239–45.
193. Van Den Neste E, Letestu R, Aurran-Schleinitz T, Ysebaert L, Feugier P, Leprêtre S, et al. Post-remission intervention with alemtuzumab or rituximab to eradicate minimal residual disease in chronic lymphocytic leukemia: where do we stand? *Leuk Lymphoma*. 2012 Mar;53(3):362–70.
194. Venning P, Durie A, Roland M, Roberts C, Leese B. Randomised controlled trial comparing cost effectiveness of general practitioners and nurse practitioners in primary care. *BMJ*. 2000 Apr 15;320(7241):1048–53.
195. Vickers AJ, Salz T, Basch E, Cooperberg MR, Carroll PR, Tighe F, et al. Electronic patient self-assessment and management (SAM): a novel framework for cancer survivorship. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2010;10:34.
196. Virgo KS, Vernava AM, Longo WE, McKirgan LW, Johnson FE. Cost of patient follow-up after potentially curative colorectal cancer treatment. *JAMA*. 1995 Jun 21;273(23):1837–41.
197. Vuillier F, Claisse JF, Vandenvelde C, Travade P, Magnac C, Chevret S, et al. Evaluation of residual disease in B-cell chronic lymphocytic leukemia patients in clinical and bone-marrow remission using CD5-CD19 markers and PCR study of gene rearrangements. *Leuk Lymphoma*. 1992 Jun;7(3):195–204.
198. Wang L, Lawrence MS, Wan Y, Stojanov P, Sougnez C, Stevenson K, et al. SF3B1 and other novel cancer genes in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2011 Dec 29;365(26):2497–506.
199. Weaver A, Young AM, Rowntree J, Townsend N, Pearson S, Smith J, et al. Application of mobile phone technology for managing chemotherapy-associated side-effects. *Ann Oncol*. 2007 Nov;18(11):1887–92.
200. Weigert O, Weinstock DM. The evolving contribution of hematopoietic progenitor cells to lymphomagenesis. *Blood*. 2012 Sep 27;120(13):2553–61.
201. Wennberg DE, Marr A, Lang L, O'Malley S, Bennett G. A randomized trial of a telephone care-management strategy. *N Engl J Med*. 2010 Sep 23;363(13):1245–55.

202. Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, Stilgenbauer S, Williams CD, Hellmann A, et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 1;28(10):1749–55.
203. Wijermans PW, Gerrits WB, Haak HL. Severe immunodeficiency in patients treated with fludarabine monophosphate. *Eur J Haematol*. 1993 May;50(5):292–6.
204. Wildiers H, Reiser M. Relative dose intensity of chemotherapy and its impact on outcomes in patients with early breast cancer or aggressive lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011 Mar;77(3):221–40.
205. Wilson R, Hubert J. Resurfacing the care in nursing by telephone: lessons from ambulatory oncology. *Nurs Outlook*. 2002 Aug;50(4):160–4.
206. Yamaguchi H, Hirakawa T, Inokuchi K. Importance of relative dose intensity in chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Exp Hematop*. 2011;51(1):1–5.
207. Young JM, Butow PN, Walsh J, Durcinoska I, Dobbins TA, Rodwell L, et al. Multicenter randomized trial of centralized nurse-led telephone-based care coordination to improve outcomes after surgical resection for colorectal cancer: the CONNECT intervention. *J Clin Oncol*. 2013 Oct 1;31(28):3585–91.
208. Zent CS, Ding W, Reinalda MS, Schwager SM, Hoyer JD, Bowen DA, et al. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: changes in clinical presentation and prognosis. *Leuk Lymphoma*. 2009 Aug;50(8):1261–8.
209. Zent CS. Time to test CLL p53 function. *Blood*. 2010 May 27;115(21):4154–5.
210. Zenz T, Benner A, Döhner H, Stilgenbauer S. Chronic lymphocytic leukemia and treatment resistance in cancer: the role of the p53 pathway. *Cell Cycle*. 2008 Dec 15;7(24):3810–4.
212. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 / 2013 / Maladies chroniques et traumatismes / Rapports et synthèses/ <http://www.invs.sante.fr/>

Impact de la procédure AMA (Assistance aux Malades Ambulatoires) sur l'observance de la chimiothérapie par Rituximab Fludarabine et Cyclophosphamide (RFC) des patients atteints de Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) : une étude prospective randomisée

RESUME EN FRANÇAIS :

Le traitement standard de la LLC consiste en l'association de RFC. Dans notre département, la procédure d'accompagnement type AMA repose sur l'appel téléphonique hebdomadaire par une infirmière de coordination. Dans les lymphomes agressifs, AMA constitue un facteur favorable à l'observance, mesurée par la Dose Intensité Relative (RDI). Le RFC entraîne une toxicité hématologique, des réductions de doses et des arrêts prématurés du traitement, en compromettant la RDI. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'impact d'AMA sur l'observance des patients au domicile, par une infirmière clinicienne, le critère de non observance étant la RDI inférieure à 80%. Dans notre étude prospective, randomisée, entre Février 2012 et Avril 2015, les patients ont été randomisés entre un suivi AMA ou une surveillance classique. Une baisse de dose de RFC supérieure à 20% a un impact sur la PFS. AMA joue un rôle fondamental sur l'observance des patients, en améliorant la RDI. Grâce à AMA, la PFS est améliorée. La procédure AMA facilite l'observance de la chimiothérapie par RFC, chez les malades porteurs de LLC. Dans la mesure où l'observance conditionne la PFS, la procédure AMA pourrait représenter un standard de suivi à l'échelle régionale.

TITRE EN ANGLAIS : Title in english

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée en hématologie clinique

MOTS-CLÉS : Leucémie Lymphoïde Chronique - Assistance aux Malades Ambulatoires - RFC - Dose Intensité - Toxicité - Survie

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :
Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Guy LAURENT