

Leucémie lymphoïde chronique



Flavia, atteinte de LLC

L'histoire de Flavia, atteinte de leucémie lymphoïde chronique

Mon nom est Flavia et j'ai reçu mon diagnostic de leucémie lymphoïde chronique (LLC) à l'automne 2002 par un test sanguin. Je travaillais dans une garderie quatre jours par semaine, je faisais du sport et je m'occupais de mes enfants jeunes adultes. Quand j'ai reçu mon diagnostic, j'ai eu un choc, parce que ni mon médecin de famille ni le premier spécialiste consulté ne m'ont donné beaucoup d'explications. Je ne savais pas à quoi m'attendre, et donc je me préparais au pire.

Au début, je n'ai pas informé beaucoup de personnes (mon mari, évidemment, et deux amies). Je ne voulais pas mettre au courant mes enfants encore jeunes; je ne l'ai fait que bien des années après. J'ai changé de médecin de famille et de spécialiste. Le deuxième hématologue m'a beaucoup rassurée.

Une fois le bon spécialiste trouvé, je m'en suis remise à lui et je n'ai pas cherché à en savoir plus en consultant d'autres sources. Par la suite, quand j'ai commencé mon bénévolat, j'ai beaucoup profité de l'information que je trouvais à la SLLC.

Aujourd'hui, j'ai une vie très facile et heureuse, et j'oublie ma maladie chronique, qui ne m'empêche pas de faire tout ce que je veux ou peux à mon âge. À part la LLC, je n'ai pas d'autres problèmes de santé et je continue donc mes sports préférés, je voyage, je passe de bons moments avec ma famille et mes amis.

Mon message aux gens qui soutiennent la SLLC : merci, merci, merci! Je sais qu'il y a beaucoup de personnes qui vivent des situations bien plus compliquées que moi et nous avons tous besoin de voir évoluer la recherche et la prise en charge.

**Flavia,
atteinte de LLC**

Sujets traités

- 2** Introduction
- 3** Ressources et information
- 4** La leucémie
- 5** La leucémie lymphoïde chronique
- 7** Signes et symptômes
- 7** Diagnostic
- 9** Planification du traitement
- 15** Traitement
- 26** Complications ou traitement de la LLC
- 29** Recherche et essais cliniques
- 32** Réponse au traitement et soins de suivi
- 35** Maladies apparentées
- 37** Le sang et la moelle osseuse à l'état normal
- 39** Le système lymphatique
- 40** Glossaire
- 47** Références

Remerciements

Pour son examen critique et ses contributions importantes à la matière présentée dans cette publication, la Société de leucémie et lymphome du Canada remercie :

Thomas J. Kipps, M. D., Ph. D.

Evelyn and Edwin Tasch Chair in Cancer Research

Professeur émérite

Centre d'oncologie Moores UC San Diego

Université de Californie, San Diego, La Jolla, Californie

Cette publication vise à fournir de l'information précise et fiable concernant le sujet traité. Elle est offerte à titre de service public par la Société de leucémie et lymphome du Canada (SLLC). À noter que la SLLC ne fournit pas de services médicaux ni d'autres services professionnels.

Introduction

Ce livret d'information fournit des renseignements sur la leucémie lymphoïde chronique (LLC) pour les patients et leur famille. Vous y trouverez de brèves descriptions du sang et de la moelle dans leur état normal, ainsi que du système lymphatique, et un glossaire de termes médicaux.

Le rapport Statistiques canadiennes sur le cancer (2016) a estimé que 9 904 personnes étaient touchées par la LLC et que 2 596 nouveaux cas avaient été diagnostiqués en 2016.

Au cours des dernières décennies, les médecins ont beaucoup appris sur la LLC. Les progrès réalisés en matière de traitement de la LLC ont donné lieu à une amélioration des taux de rémission et à de meilleurs résultats pour les patients. Le nombre de patients en rémission ne cesse d'augmenter. De nouveaux traitements sont à l'étude dans le cadre d'essais cliniques.

Ressources et information

Programmes d'information. La SLLC offre aux patients, aux proches aidants, aux membres de la famille et aux professionnels de la santé, des programmes d'information gratuits accessibles par téléphone ou sur le site Web. Pour en savoir plus, visitez le sllcanada.org/ressources-de-soutien.

Pour visionner cinq vidéos animées sur la LLC, visitez le sllcanada.org/parcours-llc.

Parlez à un spécialiste de l'information. N'hésitez pas à nous joindre afin de connaître les modalités d'accès à un spécialiste de l'information (travailleurs sociaux, diététistes, infirmières et éducateurs en matière d'oncologie hautement qualifiés). Ils peuvent notamment vous renseigner sur votre type de cancer du sang, sur les traitements ainsi que sur les essais cliniques et la façon d'y accéder. Ce service est offert sans frais, du lundi au vendredi de 9 h à 21 h (HNE).

- Clavardage : sllcanada.org
- Site Web : sllcanada.org/soutien/specialistes-de-linformation

Documentation gratuite. La SLLC publie de nombreux documents éducatifs et de soutien consultables en ligne ou que vous pouvez commander. Pour en savoir plus, consultez le sllcanada.org/centre-de-documentation. Visitez sllcanada.org/livrets-dinformation.

Premier contact. Il s'agit d'un programme de jumelage entre les patients, leur famille et des bénévoles qualifiés qui ont été directement touchés par un cancer du sang et ont donc vécu une expérience similaire.

Pour communiquer avec nous :

514 875-1000 (Montréal)

1 866 637-0281 (numéro sans frais)

La leucémie

La leucémie est un cancer du sang et de la moelle osseuse. Les quatre principaux types de leucémie sont la leucémie lymphoïde chronique (LLC), la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA), la leucémie myéloïde chronique (LMC) et la leucémie myéloïde aiguë (LMA).

La leucémie est dite lymphoïde (ou encore lymphocytaire ou lymphoblastique) si la mutation cancéreuse se produit dans l'un des types de cellules médullaires qui forment les lymphocytes (un type de globules blancs). Si la mutation a lieu dans une cellule médullaire qui sert normalement à former les globules rouges, certains types de globules blancs (autres que les lymphocytes) et les plaquettes, on parle alors de leucémie myéloïde (ou myélocytaire).

Les leucémies aiguës sont des maladies à évolution rapide qui attaquent les cellules qui ne sont pas complètement développées. Ces cellules ne peuvent pas exercer leurs fonctions normales. Les leucémies chroniques progressent généralement plus lentement, et on observe un plus grand nombre de cellules matures chez les patients. En général, ces cellules plus matures peuvent exercer certaines de leurs fonctions normales (voir *Le sang et la moelle osseuse à l'état normal* à la page 37).

Les quatre principaux types de leucémie sont classés en sous-types, lesquels sont fondés sur les caractéristiques particulières des cellules. Il importe que le patient connaisse le sous-type de sa maladie pour mieux cibler le traitement.

Leucémie lymphoïde chronique (LLC) et lymphome lymphocytaire à petites cellules (LLPC). Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la LLC et le LLPC sont considérés comme étant différentes manifestations de la même maladie. Les deux maladies résultent d'un changement dans une cellule qui était destinée à devenir un lymphocyte. La LLC et le LLPC correspondent à l'accumulation progressive et incontrôlée de ces cellules (leucémiques) anormales dans le sang, la moelle osseuse et les tissus lymphoïdes. Les lymphocytes leucémiques qui sont observés chez les personnes atteintes de LLPC sont identiques à ceux observés chez les patients atteints de LLC.

Dans le cas de la LLC, la maladie se manifeste comme des accumulations importantes de lymphocytes anormaux dans le sang, la moelle, la rate et les nœuds lymphoïdes. Dans le cas du LLPC, les lymphocytes se retrouvent principalement dans la moelle et les nœuds lymphoïdes.

Consultez votre médecin si vous avez des questions au sujet de votre diagnostic et traitement précis.

Pour obtenir de plus amples renseignements sur le LLPC, consultez le livret d'information gratuit de la SLLC intitulé *Le lymphome non hodgkinien*.

La leucémie lymphoïde chronique

Comment se développe la LLC. La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est causée par une mutation (changement) acquise (qui n'est pas présente à la naissance) à l'ADN (matériel génétique) d'une seule cellule de la moelle osseuse qui se transforme en lymphocyte. Les cellules se multiplient, ce qui donne lieu à une accumulation de cellules leucémiques dans le sang, la moelle, la rate et les nœuds lymphoïdes. Les cellules leucémiques prolifèrent et survivent plus facilement que les cellules saines; au fil du temps, elles prennent la place des cellules saines.

Chez les personnes atteintes de LLC, les cellules leucémiques ne fonctionnent pas normalement. Les globules blancs sains combattent les infections beaucoup plus efficacement. Cependant, les cellules leucémiques n'empêchent pas autant la production de cellules sanguines saines que chez les personnes atteintes de leucémie lymphoblastique aiguë (LLA). Cette distinction importante explique pourquoi le stade précoce de la LLC est généralement moins grave que celui de la LLA.

La LLC prend différentes formes. Certaines personnes sont atteintes d'une forme à évolution lente de la maladie. Les personnes qui présentent un changement minimal dans leur nombre de cellules sanguines peuvent avoir une maladie stable pendant des années. D'autres personnes sont atteintes d'une forme à évolution rapide de la LLC; les cellules leucémiques s'accumulent dans la moelle et le sang, et le nombre de globules rouges et de plaquettes diminue de façon importante.

Causes et facteurs de risque. Il existe quelques facteurs de risque connus pour la LLC.

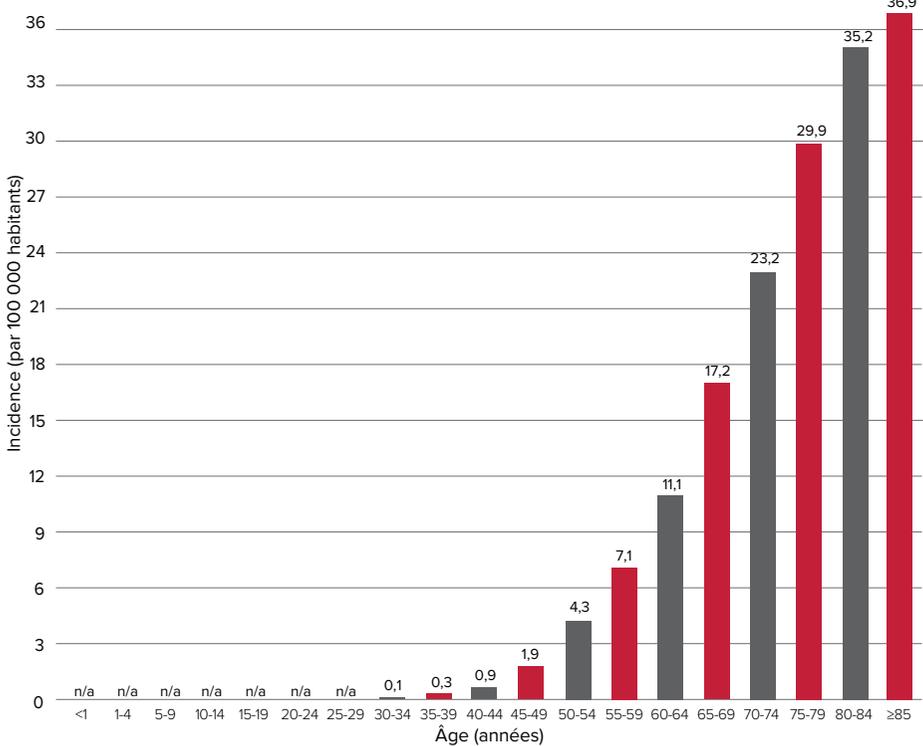
De façon générale, la LLC n'a été associée à aucun facteur environnemental ou externe. Cependant, certaines études ont associé l'exposition à l'agent orange, un herbicide utilisé durant la guerre du Vietnam, à un risque accru de LLC. La Health and Medicine Division (anciennement connue comme l'Institute of Medicine) de la National Academies of Sciences, Engineering and Medicine a publié le rapport *Veterans and Agent Orange: Update 2008*, lequel conclut qu'il y a une preuve suffisante qu'il existe un lien entre les herbicides utilisés au Vietnam et la LLC, la leucémie à tricholeucocytes et d'autres leucémies chroniques à cellules B.

Des facteurs génétiques joueraient probablement un rôle dans le développement de la LLC, car il arrive que plusieurs membres d'une même famille soient atteints de la maladie. Les parents au premier degré des patients atteints de LLC sont environ quatre fois plus susceptibles de développer la maladie que les personnes dont aucun parent n'en est atteint. Toutefois, le risque demeure faible. Par exemple, le frère ou la sœur de 60 ans ou l'enfant d'une personne atteinte de LLC aurait trois ou quatre chances sur 10 000 de développer la maladie, comparativement à une chance sur 10 000 pour une personne de 60 ans sans antécédents familiaux de la maladie.

Incidence. La LLC est le type de leucémie le plus courant en Occident. La maladie survient généralement chez les personnes de plus de 50 ans (voir la figure 1). L'âge médian est de 71 ans.

Il existe également une prédisposition du sexe masculin, car la LLC touche davantage les hommes que les femmes. La raison de cette prédisposition est inconnue.

Figure 1. Leucémie lymphoïde chronique : Taux d'incidence en fonction de l'âge (2009-2013)



L'axe horizontal indique les intervalles d'âge de 5 ans. L'axe vertical indique la fréquence des nouveaux cas de LLC par 100 000 personnes, selon le groupe d'âge. (Source : Surveillance, Epidemiology and End Results [SEER] Program; National Cancer Institute; 2016).

Signes et symptômes

De nombreuses personnes reçoivent un diagnostic de LLC, même si elles ne présentent aucun symptôme. Des résultats anormaux aux analyses sanguines commandées dans le cadre d'un examen physique annuel ou d'un examen médical pour une affection non associée peuvent laisser soupçonner la maladie. Un nombre élevé de globules blancs (lymphocytes) inexplicé est la constatation qui amène le plus souvent un médecin à envisager un diagnostic de LLC.

En général, les symptômes de la LLC apparaissent au fil du temps. Au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, une personne peut présenter les signes et les symptômes suivants :

- Fatigue
- Essoufflement durant une activité physique normale
- Anémie (diminution du nombre de globules rouges)
- Hypertrophie des nœuds lymphoïdes (en particulier dans le cou)
- Fièvre légère
- Perte de poids inexplicée
- Sueurs nocturnes
- Augmentation du volume de la rate ou du foie
- Infections de la peau, des poumons, des reins ou d'autres sites, en raison de faibles taux d'immunoglobulines et d'une diminution du nombre de neutrophiles

Diagnostic

Il importe d'obtenir un diagnostic précis pour connaître le type et le sous-type de leucémie. Ainsi, le médecin sera en mesure de :

- Déterminer l'évolution de la maladie
- Choisir le traitement approprié

Hémogramme et examen des cellules sanguines. Le diagnostic de la LLC est habituellement établi de façon manifeste par les résultats des hémogrammes et de l'examen des cellules sanguines. Une personne atteinte de LLC présentera un nombre accru de lymphocytes. Un faible nombre de plaquettes et de globules rouges peut aussi être observé; ces numérations présentent habituellement une légère baisse au stade précoce de la maladie.

Immunophénotypage. L'immunophénotypage des lymphocytes est un procédé important utilisé pour diagnostiquer la LLC et d'autres types de leucémie et lymphome, en comparant les cellules cancéreuses aux cellules immunitaires normales. Les résultats de cet examen indiquent si les lymphocytes d'une personne sont dérivés d'une seule cellule cancéreuse (leucémique) ou non, ou d'autres affections non cancéreuses. Cet examen est particulièrement important si le nombre de lymphocytes dans le sang est seulement légèrement augmenté. L'immunophénotypage permet aussi de déterminer si les cellules anormales proviennent d'un changement dans le développement des cellules B ou des cellules T. Si les cellules anormales sont du type B, il s'agit d'une LLC. Si les cellules anormales sont du type T, il s'agit d'une leucémie prolymphocytaire T (voir *LLC et leucémie prolymphocytaire* à la page 36).

L'immunophénotypage est effectué avec un instrument appelé « cytomètre en flux ». Cet examen peut mesurer le nombre de cellules dans un échantillon et distinguer les caractéristiques particulières des cellules, notamment la taille, la forme et la présence de marqueurs précis sur la surface cellulaire. Un échantillon de cellules provenant du sang ou de la moelle est marqué par un anticorps spécifique d'un site sur la surface cellulaire. Les cellules, teintes à l'aide d'un colorant photosensible, traversent le cytomètre en flux, en passant devant un faisceau lumineux; si elles possèdent la propriété particulière d'anticorps, elles émettent une lumière fluorescente. Elles peuvent alors être comptées. Le diagnostic de LLC repose sur un nombre de 5 000 cellules B anormales par microlitre de sang (5 000/ μ L).

Analyse de la moelle osseuse. En général, si les plaquettes et les globules rouges sont normaux, il n'est pas nécessaire d'effectuer une ponction et biopsie de moelle osseuse pour établir le diagnostic de LLC. Cependant, ces examens peuvent être recommandés avant le début du traitement. Les résultats peuvent aider à écarter d'autres maladies durant la phase de diagnostic et peuvent aussi être utilisés ultérieurement, durant le traitement, pour évaluer l'efficacité de ce dernier.

Taux d'immunoglobulines. La mesure de la concentration d'immunoglobulines dans le sang est un autre examen important. Les immunoglobulines sont des protéines appelées « anticorps » qui sont synthétisées par les lymphocytes B chez les personnes en bonne santé pour protéger l'organisme contre les infections. Les cellules leucémiques ne produisent pas des anticorps efficaces. Elles nuisent également à la capacité des lymphocytes normaux de produire des anticorps. Par conséquent, les personnes atteintes de LLC présentent souvent de faibles taux d'immunoglobulines, ce qui cause une déficience immunitaire et augmente le risque d'infections.

Planification du traitement

Un diagnostic de LLC est associé à un large éventail de résultats. Pour un résultat optimal, les patients sont encouragés à recevoir des soins médicaux dans un centre où les médecins sont expérimentés dans le traitement de la leucémie chronique.

Le traitement de la LLC change constamment en raison des nouveaux traitements et de la recherche des essais cliniques. Le pronostic pour les personnes atteintes de LLC continue à s'améliorer.

De nouvelles approches thérapeutiques sont à l'étude dans le cadre d'essais cliniques auprès de patients de tous les âges pour toutes les phases de traitement, et plusieurs nouveaux médicaments ont récemment été approuvés par Santé Canada pour le traitement des patients.

Stadification. La stadification de la LLC aide les médecins à déterminer l'évolution de la maladie au fil du temps et à mettre au point un plan de traitement. Deux systèmes de classification, les systèmes de Rai et de Binet, sont utilisés partout dans le monde dans le cadre de la pratique clinique et des essais cliniques. Les deux systèmes utilisent l'examen physique et les paramètres de laboratoire pour évaluer l'étendue de la maladie et classer les patients en trois grands groupes pronostiques.

Les systèmes de classification de la LLC tiennent compte des facteurs suivants :

- Augmentation anormale du nombre de lymphocytes (lymphocytose)
- Présence de nœuds lymphoïdes hypertrophiés
- Présence d'une rate ou d'un foie hypertrophié
- Présence d'anémie (diminution anormale du nombre de globules rouges)
- Présence de thrombocytopénie (diminution anormale du nombre de plaquettes)

Le système de classification original de Rai, créé dans les années 1970, proposait cinq différents groupes. Ce système a été par la suite révisé afin de regrouper les patients en trois catégories de risque distinctes. Le système de Binet est fondé sur le nombre de régions touchées (définies comme étant un nœud lymphoïde de plus de 1 cm), sur l'hypertrophie des organes (foie et rate) et sur la présence ou l'absence d'une diminution du nombre de globules rouges ou de plaquettes. (Voir le tableau 1 aux pages 10 et 11.)

Tableau 1. Systèmes de classification de la LLC couramment utilisés

Système de classification de Rai

Stade	Caractéristiques
Risque faible (Stade 0)	<ul style="list-style-type: none">• Augmentation anormale du nombre de lymphocytes dans le sang circulant et la moelle osseuse
Risque intermédiaire (Stades I et II)	<ul style="list-style-type: none">• Augmentation anormale du nombre de lymphocytes dans le sang circulant et la moelle osseuse• Nœuds lymphoïdes hypertrophiés <p>OU</p> <ul style="list-style-type: none">• Augmentation anormale du nombre de lymphocytes dans le sang circulant et la moelle osseuse• Rate ou foie hypertrophié
Risque élevé (Stades III et IV)	<ul style="list-style-type: none">• Augmentation anormale du nombre de lymphocytes dans le sang circulant et la moelle osseuse• Anémie (hémoglobine < 11 g/dL) <p>OU</p> <ul style="list-style-type: none">• Augmentation anormale du nombre de lymphocytes dans le sang circulant et la moelle osseuse• Thrombocytopenie (nombre de plaquettes <100 000/μL)

Système de classification de Binet

Stade	Caractéristiques
A	<ul style="list-style-type: none"> • Absence d'anémie (hémoglobine ≥ 10 g/dL) • Absence de thrombocytopénie (plaquettes $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$) • Moins de 3 régions de tissu lymphoïde hypertrophié
B	<ul style="list-style-type: none"> • Absence d'anémie (hémoglobine ≥ 10 g/dL) • Absence de thrombocytopénie (plaquettes $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$) • Au moins 3 régions de tissu lymphoïde hypertrophié
C	<ul style="list-style-type: none"> • Anémie (hémoglobine < 10 g/dL) • Thrombocytopénie (plaquettes $< 100\ 000/\text{mm}^3$) • Tout nombre de régions de tissu lymphoïde hypertrophié

Ce tableau présente les deux systèmes de classification de la LLC les plus couramment utilisés et les caractéristiques de chaque stade.

Adapté de : National Comprehensive Cancer Network. Practice Guidelines in Oncology—v.3.2016. *Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma*. Disponible à l'adresse : www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf. Consulté le 1^{er} juillet 2017; Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2015 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *American Journal of Hematology*. 2015;90(5):446-460. doi:10.1002/ajh.23979.

Facteurs pronostiques. Au cours de la dernière décennie, on a identifié de nombreux marqueurs qui peuvent aider à séparer les patients qui présentent différentes vitesses d'évolution de la maladie nécessitant un traitement. Certains de ces facteurs comprennent des marqueurs sériques, comme la bêta₂-microglobuline, des marqueurs génétiques, comme l'état mutationnel des gènes des régions variables des chaînes lourdes de l'immunoglobuline (IgHv), des anomalies génétiques détectées par hybridation in situ en fluorescence (FISH) ou cytogénétique en métaphase et des marqueurs protéiques, comme la protéine kinase 70 associée à la chaîne zêta (ZAP-70), de la classe de différenciation CD38 ou CD49d. Voir le tableau 2, à la page 12 et le tableau 3 aux pages 13 et 14 pour obtenir de plus amples renseignements sur ces facteurs.

Environ 80 pour cent des patients atteints de LLC qui se soumettent à une hybridation in situ fluorescente présentent des anomalies cytogénétiques dans leurs cellules leucémiques (voir le tableau 2 à la page 12). Ces anomalies cytogénétiques peuvent

aider les médecins à identifier les personnes atteintes de LLC dont la maladie est le plus susceptible de progresser et de devoir être traitée ou les personnes qui profiteraient le plus de certains types de traitement.

L'hybridation in situ fluorescente est un examen qui analyse les chromosomes dans les tissus à l'aide de sondes ADN marquées de molécules fluorescentes qui émettent de la lumière de différentes couleurs. Les sondes ADN se lient ensuite à des gènes ou à des zones en particulier dans les chromosomes à l'intérieur des cellules et émettent une lumière visible au microscope utilisant un éclairage particulier.

Tableau 2. Anomalies cytogénétiques courantes dans la LLC

Anomalie	Caractéristiques	Fréquence	Risque associé
Del(13q)	Délétion (del) du bras long du chromosome 13	55 %	Issue favorable si non associée à une autre anomalie
Trisomie 12	Trois copies du chromosome 12	16 %	<ul style="list-style-type: none"> • Seule, elle est associée à un risque intermédiaire de LLC • En présence d'autres anomalies, elle est associée à un risque élevé de LLC
Del(11q)	<ul style="list-style-type: none"> • Délétion du bras long du chromosome 11 • Souvent associée à une atteinte étendue des nœuds lymphoïdes 	18 %	Risque élevé
Del(17p)	<ul style="list-style-type: none"> • Délétion du bras court du chromosome 17 • Le gène essentiel <i>TP53</i> dans la région est absent • Ne répond pas bien au traitement initial standard 	<ul style="list-style-type: none"> • < 10 % au moment du diagnostic • Jusqu'à 30 % dans les cas réfractaires 	Risque élevé

Ce tableau présente certaines des anomalies cytogénétiques les plus courantes dans la LLC, leur fréquence et leur risque associé.

Adapté de : National Comprehensive Cancer Network. Practice Guidelines in Oncology—v.3.2016. *Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma*. Disponible à l'adresse : www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ll.pdf. Consulté le 1er juillet 2017; Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2015 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *American Journal of Hematology*. 2015;90(5):446-460. doi:10.1002/ajh.23979; Scarfo L, Ferreri AJ, Ghia P. Chronic lymphocytic leukemia (review). *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2016;104:169-82. doi:10.1016/j.critrevonc.2016.06.003.

Le tableau 3 présente d'autres facteurs qui peuvent indiquer une maladie à évolution rapide (LLC à risque plus élevé) et le besoin d'un suivi médical plus étroit.

Tableau 3. Certains facteurs associés à une LLC à risque plus élevé

Facteur	Caractéristiques et résultats associés
Doublement des lymphocytes dans le sang	<ul style="list-style-type: none"> • Les personnes atteintes de LLC dont le nombre de lymphocytes double en un an ont une forme de la maladie à risque plus élevé et peuvent avoir besoin de soins de suivi plus étroits. • Un nombre de lymphocytes qui demeure stable indique généralement un risque relativement faible.
CD38	<ul style="list-style-type: none"> • CD est le sigle de « classe de différenciation », un terme qui identifie une molécule en particulier sur la surface d'une cellule immunitaire. • L'expression de CD38 est un indicateur de LLC à risque plus élevé.
Bêta₂-microglobuline (B₂M)	<ul style="list-style-type: none"> • La bêta₂-microglobuline (B₂M) est une protéine provenant des cellules leucémiques. • Elle est associée à une maladie plus étendue.
CD49d	<ul style="list-style-type: none"> • CD est le sigle de « classe de différenciation », un terme qui identifie une molécule en particulier sur la surface d'une cellule immunitaire. • L'expression de CD49d est un indicateur de maladie à risque plus élevé.
IgHv	<ul style="list-style-type: none"> • Les gènes des régions variables des chaînes lourdes de l'immunoglobuline (IgHv) n'ayant pas subi une mutation sont associés à une maladie à risque plus élevé. • Environ 40 % des patients atteints de LLC présentent un gène IgHv non muté au moment du diagnostic, tandis que les 60 % restants présentent une maladie avec gène IgHv muté plus favorable. • Malgré sa valeur pronostique, l'évaluation du gène IgHv est très laborieuse et ne fait pas partie des examens de routine offerts par bon nombre de laboratoires cliniques.
ZAP-70	<ul style="list-style-type: none"> • ZAP-70 (protéine kinase 70 associée à la chaîne zêta) • Protéine exprimée près de la membrane de surface des lymphocytes T • Joue un rôle clé dans la transmission des signaux d'activation des lymphocytes T • Une expression élevée de ZAP-70 peut être associée à une maladie à risque plus élevé.

Facteur	Caractéristiques et résultats associés
Mutations du gène <i>NOTCH1</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>NOTCH1</i> est un gène qui joue un rôle dans le développement de différents types de cellules sanguines. • Environ 10 à 15 % des patients atteints de LLC ont cette mutation. • Les patients atteints de LLC qui ont des mutations du gène <i>NOTCH1</i> peuvent présenter une maladie à évolution plus rapide associée à une issue moins favorable. • Ces mutations sont associées à un risque accru de transformation en lymphome diffus à grandes cellules B (syndrome de Richter).
Mutations du gène <i>SF3B1</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Le gène <i>SF3B1</i> joue un rôle dans la formation de certaines protéines de la LLC et d'autres cancers du sang. • Environ 10 à 15 % des patients atteints de LLC ont cette mutation, qui entraîne un traitement dysfonctionnel des protéines. • Les patients atteints de LLC qui ont des mutations du gène <i>SF3B1</i> peuvent présenter une maladie à évolution plus rapide associée à une issue moins favorable. • Ces mutations sont associées à une résistance au traitement par la fludarabine.
Mutations du gène <i>TP53</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Le gène <i>TP53</i> est considéré comme le « gardien » qui protège l'ADN cellulaire contre les dommages. • Dans les cellules cancéreuses, cette mutation mène à une augmentation de la croissance cellulaire et à la résistance à la chimiothérapie. • La mutation du gène <i>TP53</i> est très souvent observée chez les patients qui présentent également une délétion 17p. • Les patients atteints de LLC qui ont cette mutation peuvent présenter une maladie à évolution plus rapide, associée à une résistance au traitement traditionnel et à une issue moins favorable. • Choisir les nouveaux traitements (venetoclax et ibrutinib) qui ont été approuvés pour le traitement des patients qui présentent une délétion 17p ou des mutations du gène <i>TP53</i>.

Ce tableau présente certains facteurs liés à une LLC à risque plus élevé (évolution plus rapide) et leurs résultats associés.

Adapté de : National Comprehensive Cancer Network. Practice Guidelines in Oncology—v.3.2016. *Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma*. Disponible à l'adresse : www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/lll.pdf. Consulté le 1^{er} juillet 2017; Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2015 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *American Journal of Hematology*. 2015;90(5):446-460. doi:10.1002/ajh.23979; Scarfo L, Ferreri AJ, Ghia P. Chronic lymphocytic leukemia. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2016;104:169-182. doi:10.1016/j.critrevonc.2016.06.003. Review; Parikh SA, Shanafelt TD. Prognostic factors and risk stratification in chronic lymphocytic leukemia. *Seminars in Oncology*. 2016; 43(2):233-240.

Traitement

Au cours des dernières décennies, les options de traitement pour la LLC ont évolué, passant de monothérapies à des traitements combinés. La mise au point de traitements ciblés a entraîné la création de nouveaux schémas plus efficaces, ce qui a permis d'obtenir de meilleurs résultats chez les patients. Parmi les exemples de traitements ciblés, il convient de noter les anticorps monoclonaux, qui ciblent les antigènes de surface cellulaire, et les agents immunomodulateurs, qui utilisent le système immunitaire du patient pour attaquer les cellules leucémiques.

Bien que les traitements actuels ne permettent pas de guérir la LLC, il existe maintenant un bon nombre d'options de traitement qui ont le potentiel de prolonger les périodes de rémission et d'améliorer la qualité de vie. Les traitements contre la LLC comprennent les suivants :

- Attente sous surveillance
- Monothérapie ou traitement combiné
- Traitements ciblés
- Traitements à base d'anticorps monoclonaux
- Facteurs de croissance de globules blancs (neutrophile)
- Radiothérapie (rarement utilisée)
- Splénectomie (rarement utilisée)
- Traitement dans le cadre d'un essai clinique (voir *Recherche et essais cliniques* à la page 29)

Les objectifs du traitement de la LLC sont les suivants :

- Ralentir la croissance des cellules leucémiques
- Offrir de longues périodes de rémission (c'est-à-dire des périodes où il n'y a aucun signe ou symptôme de LLC)
- Améliorer la survie
- Aider les gens à gérer les symptômes et les complications de la maladie

En règle générale, une personne atteinte de LLC est traitée par un hématologue ou un oncologue. On conseille aux gens de consulter un médecin qui se spécialise dans le traitement des personnes atteintes de leucémie afin de discuter des options de traitement les plus appropriées – y compris de si la participation à un essai clinique est recommandée ou non.

Attente sous surveillance. Les personnes atteintes de LLC qui présentent des changements minimes dans leur formule sanguine et qui ne présentent aucun symptôme sont habituellement prises en charge par attente sous surveillance uniquement. Cette approche comprend :

- Des examens médicaux réguliers
- Des examens réguliers visant à déterminer si la maladie est stable ou si elle commence à évoluer

Les patients sont souvent inquiets lorsqu'ils reçoivent un diagnostic de LLC et apprennent qu'ils n'entameront pas un traitement immédiatement. Lorsque les changements de la formule sanguine sont minimes et qu'il n'y a aucun symptôme, l'approche d'attente sous surveillance est le traitement de référence. De nombreuses études ont comparé l'approche d'attente sous surveillance avec une approche thérapeutique précoce chez les personnes atteintes de LLC à faible risque. Les résultats des études comprennent les suivants :

- Jusqu'à maintenant, le traitement précoce n'a procuré aucun avantage aux personnes atteintes de LLC à faible risque.
- Plusieurs études ont confirmé que l'utilisation d'agents alkylants ou d'une chimiothérapie agressive chez les patients atteints d'une maladie à un stade précoce ne prolonge pas la survie.
- Le traitement précoce présente des risques, notamment des effets secondaires possibles et des complications liées au traitement.
- Les patients peuvent développer une résistance aux médicaments utilisés; les médicaments ne pourraient alors plus être utilisés au moment du traitement de la maladie avancée.

Quand commencer le traitement. Certaines personnes atteintes de LLC peuvent être prises en charge par l'approche d'attente sous surveillance pendant des années avant que la maladie commence à évoluer. La décision de traiter une personne atteinte de LLC repose sur un certain nombre de facteurs qui indiquent l'évolution de la maladie. Selon les lignes directrices de l'International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL), les facteurs qui suivent indiquent une maladie active :

- Hypertrophie des nœuds lymphoïdes observée dans une série d'examen cliniques
- Hypertrophie du foie ou de la rate observée dans une série d'examen cliniques
- Diminution du nombre de globules rouges (concentration d'hémoglobine inférieure à 11 g/dL)
- Diminution du nombre de plaquettes (numération plaquettaire inférieure à 100 000/ μ L)
- Anémie auto-immune ou thrombocytopénie répondant mal au traitement standard
- Temps de doublement des lymphocytes inférieur à six mois (seulement chez les patients dont la numération lymphocytaire est supérieure à 30 g/L)

- Présence de symptômes de la LLC
 - Fatigue
 - Sueurs nocturnes
 - Perte de poids inexplicée
 - Fièvre légère

Voir le tableau 4 à la page 35 pour obtenir une liste de certains médicaments utilisés dans le traitement de la LLC.

Pharmacothérapie. Les médicaments chimiothérapeutiques sont conçus pour tuer les cellules cancéreuses. Ils agissent en attaquant les cellules qui se divisent rapidement. La chimiothérapie est généralement administrée par cycles, chaque période de traitement étant suivie d'une période de repos. Des corticostéroïdes peuvent aussi être administrés en association avec des médicaments chimiothérapeutiques.

- Antimétabolites
 - Fludarabine (Fludara^{MD})
 - Pentostatine (Nipent^{MD})
- Agents alkylants
 - Chlorhydrate de bendamustine (Bendeka^{MD})
 - Chlorambucil (Leukeran^{MD})
 - Cyclophosphamide (Cytosan^{MD})
- Corticostéroïdes
 - Prednisone
 - Dexaméthasone

Traitements ciblés. Les médicaments utilisés dans le cadre de ces traitements ciblent des parties précises sur la cellule cancéreuse. Dans la plupart des cas, ces médicaments sont administrés par voie orale et sont généralement mieux tolérés que ceux utilisés en chimiothérapie.

Inhibiteurs de kinases. Les kinases sont des enzymes que l'on retrouve dans les cellules normales et les cellules cancéreuses. Certaines cellules cancéreuses peuvent être ciblées par les inhibiteurs de kinases qui bloquent les voies de survie et de croissance des cellules cancéreuses. Les inhibiteurs de kinases peuvent être associés à un nombre moins élevé d'effets secondaires que les médicaments chimiothérapeutiques. Il existe de nombreuses kinases différentes dans les cellules leucémiques, y compris la phosphoinositide 3-kinase (PI3K) et la tyrosine kinase de Bruton (TKB), lesquelles sont la cible de plusieurs médicaments ciblés.

- **L'ibrutinib (Imbruvica^{MD})** est un médicament oral qui bloque l'activité de la TKB, une kinase qui aide les cellules leucémiques à se développer et à survivre. Ce médicament a été approuvé par Santé Canada comme traitement de première intention pour les patients atteints de LLC. L'ibrutinib est aussi approuvé pour le traitement de la maladie difficile à traiter, comme dans le cas des patients atteints de LLC qui présentent une délétion 17p. Voir la page 24.
- **L'idélalisib (Zydelig^{MD})** est un traitement ciblé qui bloque la protéine kinase connue sous le nom de PI3K. Ce médicament oral a été approuvé pour le traitement de la LLC récidivante ou réfractaire aux autres traitements. Voir la page 25.

Protéines BCL-2 et mort cellulaire. La protéine du lymphome à cellules B 2 (BCL-2) est une famille de protéines qui régulent la croissance cellulaire et la mort cellulaire. Dans la LLC, le fonctionnement anormal des protéines BCL-2 empêche la mort cellulaire, ce qui entraîne une croissance incontrôlée des cellules cancéreuses.

- Le **venetoclax (Venclexta^{MC})** cible les protéines BCL-2, ce qui aide les cellules leucémiques à éviter la mort cellulaire. Santé Canada a approuvé ce médicament oral pour les patients atteints de LLC qui présentent une délétion 17p et qui ont été traités antérieurement ou pour les patients pour lesquels aucune autre option de traitement n'est offerte.

Traitements à base d'anticorps monoclonaux. Les anticorps monoclonaux sont des protéines fabriquées en laboratoire qui réagissent ou se lient aux antigènes sur la surface des cellules ciblées. Les traitements à base d'anticorps approuvés pour la LLC comprennent notamment les suivants :

Les anticorps monoclonaux qui ciblent l'antigène CD52

- **Alemtuzumab (Campath^{MD})** – Cible l'antigène CD52 qui se trouve à la surface des cellules leucémiques. Il est utilisé pour traiter les patients atteints de LLC qui ne répondent pas aux traitements chimiothérapeutiques standard. Il peut également être utilisé plus tôt au cours de l'évolution de la maladie.

Les anticorps monoclonaux qui ciblent l'antigène CD20

- **Rituximab (Rituxan^{MD})** – Le rituximab est devenu l'un des traitements standard de la LLC. Il est généralement utilisé en association avec une chimiothérapie, soit dans le cadre d'un traitement de première ou de deuxième intention, et il peut aussi être administré seul.
- **Rituximab et hyaluronidase humaine (Rituxan s.c.)** – Santé Canada a approuvé l'administration sous-cutanée de ce médicament chez les patients atteints d'une LLC précédemment traitée ou non en association avec la fludarabine et le cyclophosphamide (FC). Le traitement par Rituxan s.c. doit seulement être administré aux patients qui ont reçu au moins une dose complète de rituximab par voie intraveineuse.

- **Ofatumumab (Arzerra^{MD})** – En général, l’ofatumumab est utilisé lorsque la LLC ne répond pas aux autres traitements, comme la chimiothérapie ou d’autres anticorps monoclonaux. Santé Canada a approuvé l’ofatumumab en association avec le chlorambucil chez les patients jamais traités auparavant pour qui un traitement à base de fludarabine est considéré comme inapproprié.
- **Obinutuzumab (Gazyva^{MD})** – Cet anticorps est utilisé en association avec le chlorambucil, un médicament chimiothérapeutique, dans le cadre du traitement initial de la LLC.

Radiothérapie. La radiothérapie utilise des rayons à haute énergie pour détruire les cellules cancéreuses. Elle ne fait généralement pas partie du traitement standard de la LLC, mais elle est parfois utilisée pour réduire la taille d’une rate hypertrophiée, de grandes masses de nœuds lymphoïdes ou de masses qui interfèrent avec des parties du corps adjacentes, comme les reins, le tractus gastro-intestinal ou la gorge. Elle peut aussi aider à atténuer la douleur des dommages osseux causés par l’évolution de la leucémie dans la moelle. Ce type de traitement est rarement utilisé dans la LLC.

Tableau 4. Médicaments utilisés pour traiter la LLC ou faisant l'objet d'essais cliniques

La plupart des médicaments antileucémiques agissent sur le matériel générique de la cellule (ADN).

Agents alkylants

- Chlorhydrate de bendamustine (Bendeka^{MD})
- Chlorambucil (Leukeran^{MD})

Antibiotique antitumoral

- Doxorubicine (Adriamycin^{MD})

Agent endommageant l'ADN

- Cyclophosphamide (Cytosan^{MD})

Inhibiteur de la tyrosine kinase

- Dasatinib (Sprycel^{MD})

Antimétabolites

- Fudarabine (Fludara^{MD})
- Pentostatine (Nipent^{MD})

Corticostéroïdes

- Prednisone
- Dexaméthasone

Traitements ciblés

- Ibrutinib (Imbruvica^{MD})
- Lénalidomide (Revlimid^{MD})
- Idélalisib (Zydelig^{MD})
- Venetoclax (Venclexta^{MC})

Anticorps monoclonaux

- Alemtuzumab (Campath^{MD})
- Obinutuzumab (Gazyva^{MD})
- Ofatumumab (Arzerra^{MD})
- Rituximab (Rituxan^{MD})
- Rituximab et hyaluronidase humaine (Rituxan Hycela^{MC})

Ce tableau présente certains médicaments utilisés dans le traitement standard de la LLC et certains médicaments à l'étude pour le traitement de la LLC. Diverses approches thérapeutiques pour la LLC font l'objet d'essais cliniques. Même s'il arrive qu'on administre des médicaments qui ne figurent pas dans ce tableau, le traitement demeure approprié et efficace.

Adapté de : National Comprehensive Cancer Network. Practice Guidelines in Oncology—v.3.2016; *Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma*. Disponible à l'adresse : www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf. Consulté le 1^{er} juillet 2017; PDQ® Adult Treatment Editorial Board. PDQ® Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment—Health professional version. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Mis à jour 07/05/2016. Disponible à l'adresse : <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/cll-treatment-pdq>. Consulté le 07/05/2016. [PMID:26389470]; Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2015 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *American Journal of Hematology*. 2015;90(5):446-460. doi:10.1002/ajh.23979.

Splénectomie. Chez certaines personnes atteintes de LLC, les cellules peuvent s'accumuler dans la rate. Parfois, la rate s'hypertrophie à un tel point qu'elle commence à exercer une pression sur les organes avoisinants, ce qui entraîne un inconfort. L'ablation chirurgicale (splénectomie) d'une rate très hypertrophiée peut augmenter la numération globulaire et réduire le besoin de transfusions. Cette approche est utilisée sélectivement chez les patients qui ont des accès graves récurrents de maladies auto-immunes ciblant les globules rouges (p. ex., l'anémie hémolytique par auto-immunisation [AHAI]) ou les plaquettes (p. ex., le purpura thrombopénique immunologique [PTI]). Dans de tels cas, l'ablation de la rate peut aider à réduire la gravité de l'anémie (dans l'AHAI) ou d'un faible taux de plaquettes (dans le PTI).

Traitement initial de la LLC symptomatique. Le traitement de la LLC commence lorsque des symptômes associés à une maladie active apparaissent.

Avant de commencer le traitement, il est important de procéder aux examens suivants :

- Analyse cytogénétique (test FISH) pour déterminer si une délétion 17p ou 11q est présente. Si cette analyse n'a pas été effectuée au moment du diagnostic initial, elle doit être réalisée à cette étape. Si l'analyse a été faite il y a plusieurs mois ou années, elle doit être répétée.
- Évaluation de l'état mutationnel du gène IgHv
- Test de dépistage de l'hépatite B
- Ponction et biopsie de moelle osseuse
- Épreuve directe d'anticorps (également connue sous le nom d'épreuve directe de Coombs) en présence d'anémie pour identifier une possible hémolyse (destruction des globules rouges).

Étant donné que la LLC est une maladie qui touche les patients âgés (l'âge médian au moment du diagnostic étant de 71 ans), il est très important de procéder à l'évaluation de la forme physique du patient et à l'identification d'autres troubles ou problèmes médicaux (comorbidités) qui peuvent influencer le traitement de la LLC. Les options de traitement de la LLC sont déterminées en fonction de l'âge du patient : traitement des patients âgés de moins de 65 à 70 ans (en forme) par rapport au traitement des patients âgés de plus de 70 ans (moins en forme).

Un autre facteur important dans le choix de traitement est le profil de risque génétique de LLC du patient. Par exemple, la délétion du bras court du chromosome 17 (del[17p]) est associée à un pronostic moins favorable et à une résistance à la chimiothérapie. Par conséquent, la présence ou l'absence de del(17p) est une information essentielle qui doit être prise en considération au moment de choisir le traitement.

Patients atteints de LLC âgés de moins de 65 à 70 ans sans del(17p) – la catégorie « en forme ». Les patients plus jeunes de la catégorie « en forme » ne présentent généralement aucune comorbidité importante et sont admissibles à une chimiothérapie intensive. Ces patients sont généralement traités par polychimiothérapie associant fludarabine et cyclophosphamide, et l'anticorps anti-CD20 (Rituximab) (voir *Traitements à base d'anticorps monoclonaux* à la page 18). Ce traitement est très efficace pour freiner l'activité de la maladie et est tolérable, pour la majorité des patients, comme il entraîne très peu d'effets secondaires.

Des études comparant le traitement par chimiothérapie (fludarabine seule ou fludarabine et cyclophosphamide [FC]) avec la chimio-immunothérapie (fludarabine et rituximab [FR] ou fludarabine, cyclophosphamide et rituximab [FCR]) ont montré que le traitement par FR ou FCR améliore de façon significative :

- La fréquence de réponse complète
- La durée de la rémission
- La survie globale chez les personnes atteintes de LLC jamais traitées auparavant

Par conséquent, le traitement par FCR est devenu le traitement de référence pour ce groupe de patients. Les résultats d'études de suivi à plus long terme montrent que la maladie demeure indétectable chez un nombre important de patients recevant ce traitement 10 ans après la fin du traitement. Cependant, certaines complications sont associées à ce traitement. Certaines études ont indiqué une incidence accrue de neutropénie et une fréquence plus élevée d'infections virales et bactériennes jusqu'à deux ans après la fin du traitement. À la lumière de ces données, FCR est le traitement standard de première intention pour les patients de moins de 65 ans.

Une autre option, le chlorhydrate de bendamustine (Treanda), un agent alkylant administré par voie intraveineuse, a été approuvé par Santé Canada pour le traitement des patients atteints de LLC.

Patients atteints de LLC âgés de plus de 65 à 70 ans sans del(17p). Pour certains patients plus âgés, l'association bendamustine et rituximab (BR) peut être une bonne option, notamment en présence d'insuffisance rénale ou de complications auto-immunes durant le traitement par FCR.

Les adultes plus âgés (de plus de 70 ans) ou les patients ayant des comorbidités importantes sont considérés comme faisant partie de la catégorie « moins en forme ». Les études n'ont pas démontré que le traitement à base de fludarabine aide particulièrement ces patients plus âgés, qui constituent le plus important groupe de patients atteints de LLC. Ce traitement devient même moins efficace au fur et à mesure que les patients avancent en âge (70 ans et plus).

La chimio-immunothérapie est encore utilisée. Généralement, la polychimiothérapie utilise un agent oral comme la chlorambucil (Leukeran), lequel est administré en association avec un anticorps CD-20, comme le rituximab (Rituxan), l'ofatumumab (Arzerra) ou l'obinutuzumab (Gazyva). Ces associations de médicaments améliorent le taux de réponse et la durée de la rémission; les deux dernières combinaisons entraînent les meilleurs résultats en ce qui concerne la prolongation de la survie. À la lumière de ces résultats, l'ofatumumab et la chlorambucil ainsi que l'obinutuzumab et la chlorambucil ont été approuvés par Santé Canada pour le traitement de première intention des patients atteints de LLC.

Patients atteints de LLC avec une del(17p) ou des mutations du gène TP53 – la catégorie à risque élevé. Les patients plus jeunes et plus âgés avec une délétion 17p ou des mutations TP53 ne répondent bien à aucun type de chimio-immunothérapie ou sont susceptibles de présenter une rechute précoce après un traitement de première intention. Le rituximab en association avec de la méthylprednisolone à forte dose est un schéma efficace pour freiner l'activité de la LLC dans ce groupe de patients. Cependant, il est préférable d'orienter ces patients vers des essais cliniques ou des nouveaux traitements, comme l'ibrutinib (Imbruvica^{MD}) et le venetoclax (Venclexta^{MC}). Il convient d'envisager tôt une greffe allogénique pour ce groupe de patients.

LLC récidivante ou réfractaire. « LLC récidivante » est le terme utilisé pour désigner une maladie qui répond au traitement, mais qui, après six mois ou plus, cesse de répondre au traitement. « LLC réfractaire » est le terme utilisé pour désigner une LLC qui n'évolue pas vers une rémission (mais qui peut être stable) ou une maladie qui s'aggrave dans les six mois suivants le dernier traitement.

Les personnes qui sont traitées pour une LLC récidivante ou réfractaire ont souvent de bonnes années de rémission après plusieurs traitements. Les lignes directrices pour le traitement des personnes atteintes de LLC récidivante sont généralement les mêmes que celles pour le traitement des personnes qui viennent de recevoir un diagnostic. Lorsque des symptômes apparaissent, des traitements semblables à ceux utilisés initialement peuvent être envisagés.

Les pharmacothérapies pouvant être utilisées pour traiter la LLC récidivante ou réfractaire comprennent les suivantes :

- Alemtuzumab (Campath^{MD})
- Ibrutinib (Imbruvica^{MD})
- Idélalisib (Zydelig^{MD})
- Ofatumumab (Arzerra^{MD})
- Rituximab (Rituxan^{MD})
- Venetoclax (Venclexta^{MC})

Vous trouverez à la page 18 de plus amples renseignements sur ces traitements.

L'ibrutinib (Imbruvica^{MD}) est approuvé pour le traitement des patients atteints de LLC récidivante. L'idélalisib (Zydelig^{MD}), administré en association avec du rituximab, un anticorps monoclonal, est une autre option de traitement pour les patients atteints de LLC récidivante. Ce médicament, administré en association avec du rituximab, est approuvé pour le traitement des patients atteints de LLC récidivante ou réfractaire qui ont reçu au moins une forme de traitement antérieur. L'idélalisib est une pilule administrée par voie orale deux fois par jour, tandis que le rituximab est administré par voie intraveineuse (IV) de façon intermittente. L'idélalisib est administré indéfiniment, tant que le patient répond bien au traitement.

Information sur l'ibrutinib (Imbruvica^{MD})

- Il s'agit d'un traitement oral ciblé.
- Il est approuvé par Santé Canada pour le traitement des patients atteints de LLC et les patients atteints de LLC avec la délétion 17p.
- Il s'agit du meilleur traitement pour la maladie récidivante, peu importe les différents groupes génétiques. Les patients ayant la délétion 17p ou un caryotype complexe présentent toujours un risque plus élevé de récurrence que les patients d'autres groupes génétiques.
- Les patients symptomatiques atteints de LLC récidivante prennent trois capsules d'ibrutinib une fois par jour de façon continue, jusqu'à ce que le médicament ne soit plus efficace. Jusqu'à présent, les patients ont pris de l'ibrutinib pendant plus de quatre ans sans présenter d'effets secondaires à long terme.
- Contrairement à la chimiothérapie, l'ibrutinib entraîne initialement une augmentation du nombre de cellules leucémiques, car les nœuds lymphoïdes désenflent et d'autres composantes de la LLC diminuent. Chez la plupart des patients, cette phase est suivie d'une diminution, au fil du temps, du nombre de cellules leucémiques dans le sang.
- Les effets secondaires précoces courants de l'ibrutinib sont les suivants : éruptions cutanées, selles molles, brûlures d'estomac, fatigue, infections et douleurs articulaires. Ces symptômes disparaissent généralement avec le temps.
- L'ibrutinib peut augmenter le risque d'hémorragie et ne doit pas être utilisé en association avec Coumadin^{MD}, un anticoagulant. En outre, pour les interventions chirurgicales mineures, l'ibrutinib doit être interrompu trois jours avant et après l'intervention. Dans le cas des interventions chirurgicales majeures, il doit être interrompu sept jours avant et après l'intervention. Ces précautions diminuent le risque d'hémorragie lié à l'ibrutinib.

Les patients ayant une délétion 17p répondent à l'ibrutinib, mais peuvent présenter un taux de rechute plus élevé que les autres patients. On conseille à ces patients de demander à leurs médecins si un traitement suivi dans le cadre d'un essai clinique

leur convient. Les essais cliniques portant sur des pharmacothérapies ou la greffe allogénique de cellules souches peuvent être des options de traitement plus appropriées (voir *Recherche et essais cliniques* à la page 29).

Information sur l'idélalisib (Zydelig^{MD})

- Il s'agit d'un traitement oral ciblé.
- Il est approuvé par Santé Canada pour le traitement de la LLC récidivante, en association avec du rituximab.
- Il s'agit d'un traitement efficace pour la maladie récidivante, peu importe les différents groupes génétiques. Les patients ayant la délétion 17p ou un caryotype complexe présentent toujours un risque plus élevé de récurrence que les patients d'autres groupes génétiques.
- Les patients symptomatiques atteints de LLC récidivante prennent de l'idélalisib deux fois par jour de façon continue, jusqu'à ce que le médicament ne soit plus efficace ou jusqu'à l'apparition d'effets secondaires nécessitant l'arrêt du traitement.
- Contrairement à la chimiothérapie, l'idélalisib entraîne initialement une augmentation du nombre de cellules leucémiques, car les nœuds lymphoïdes désenflent et d'autres composantes de la LLC diminuent. Chez la plupart des patients, cette phase est suivie par une diminution, au fil du temps, des cellules leucémiques dans le sang.
- Les effets secondaires précoces courants de l'idélalisib peuvent comprendre les suivants : fatigue, anomalies dans les résultats des tests de la fonction hépatique, selles molles, brûlures d'estomac et infection. Les anomalies de la fonction hépatique peuvent être très graves; il est donc important de surveiller la fonction hépatique en procédant à des analyses sanguines durant les premiers mois de traitement.
- L'idélalisib peut provoquer une colite immunitaire associée à la diarrhée qui se manifeste souvent après neuf à douze mois (ou plus) de traitement. En présence de diarrhée, les patients doivent consulter leur médecin.
- L'idélalisib n'est pas connu pour provoquer des saignements excessifs. Il peut être administré en association avec d'autres anticoagulants, comme Coumadin^{MD}. Il s'agit probablement du meilleur traitement initial pour les patients atteints de LLC récidivante qui doivent prendre des anticoagulants ou qui présentent un facteur de risque de saignements excessifs (p. ex., hémophilie).

Pour déterminer si un traitement par l'ibrutinib ou l'idélalisib doit être administré, les médecins tiendront compte des effets secondaires de chaque médicament et adapteront le traitement à chaque patient.

Les patients qui présentent des signes d'évolution de la maladie pendant qu'ils prennent l'un de ces médicaments doivent poursuivre leur traitement jusqu'à ce qu'un nouveau traitement soit ajouté. La tumeur peut croître rapidement chez certains patients qui cessent de prendre les médicaments avant l'ajout d'un nouveau traitement.

Greffe de cellules souches. La greffe allogénique de cellules souches est une option de traitement pour les personnes atteintes de LLC récidivante ou réfractaire à risque élevé. Il peut s'agir d'un traitement approprié pour les patients plus jeunes soigneusement sélectionnés qui sont atteints de LLC et pour lesquels il n'existe aucun donneur de cellules souches compatible.

Une forme dérivée de greffe allogénique de cellules souches, qualifiée « d'intensité réduite » ou de « non myéloablative », peut constituer une autre option pour les patients atteints de LLC qui ne répondent pas aux autres traitements. Ce type de greffe est habituellement pratiquée chez les patients atteints de LLC à risque élevé ayant la délétion 17p ou des mutations du gène *TP53*, lesquelles sont détectées tôt au cours de l'évolution de la maladie. Elle est également réalisée chez les patients en rechute qui ont reçu plusieurs traitements. Même si la greffe n'est pas retenue, il est important de l'envisager relativement tôt au cours de l'évolution de la maladie chez les patients atteints de LLC à risque élevé qui ont besoin d'un traitement et chez les patients atteints de LLC récidivante.

Complications ou traitement de la LLC

Infection. Les patients atteints de LLC peuvent être plus vulnérables aux infections en raison de la LLC même ou de son traitement. Le risque plus élevé de contracter une infection est dû :

- À l'incapacité des cellules leucémiques du patient à produire les anticorps servant à combattre les infections.
- À l'effet de la chimiothérapie, qui entraîne une diminution de la numération de certains globules blancs qui combattent les infections, en particulier les neutrophiles et les monocytes.

En raison du risque accru d'infection, le vaccin contre la pneumonie pneumococcique (répété tous les cinq ans) et le vaccin annuel contre la grippe sont recommandés. Les patients atteints de LLC ne doivent jamais recevoir de vaccins vivants (comme le vaccin contre le zona).

Une antibiothérapie est habituellement nécessaire pour traiter les infections bactériennes ou fongiques au cours de la maladie. Les personnes qui présentent des infections récurrentes peuvent aussi recevoir des injections d'immunoglobulines

(gammaglobuline) sur une base quotidienne pour corriger l'immunodéficience. Ce traitement est dispendieux, mais il permet de réduire la fréquence des infections chez les patients atteints de LLC qui ont de faibles taux sériques d'immunoglobulines.

La réactivation d'un cytomégalovirus (CMV) peut survenir chez environ 10 à 25 pour cent des patients atteints de LLC récidivante ou réfractaire qui sont traités avec de l'alemtuzumab. Il est important de surveiller l'apparition de ce problème potentiel durant un traitement par l'alemtuzumab. Une prophylaxie anti-infectieuse appropriée et une surveillance régulière visant à relever les signes précoces d'infection doivent être envisagées chez les patients traités par ce médicament en particulier.

Faible nombre de cellules sanguines. Les soins de soutien pour la LLC peuvent comprendre l'administration de facteurs de croissance des cellules sanguines pour augmenter le nombre de cellules en présence d'un faible nombre de cellules sanguines. L'utilisation de facteurs de croissance des globules blancs peut être bénéfique chez les patients qui présentent une baisse prolongée du nombre de globules blancs après le traitement. Voici des exemples de facteurs de croissance des globules blancs :

- Facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) (le filgrastim [Neupogen^{MD}] ou le pegfilgrastim [Neulasta^{MD}]) qui peut augmenter le nombre de neutrophiles.
- Facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages (GM-CSF) (le sargramostim [Leukine^{MD}]) qui peut augmenter le nombre de neutrophiles et de monocytes.

Syndrome de Richter. Chez environ deux à dix pour cent des personnes atteintes de LLC, la maladie se transforme en lymphome diffus à grandes cellules B ou en lymphome hodgkinien au cours de son évolution et de son traitement. On parle alors de « syndrome de Richter » ou de « transformation de Richter ». Ce syndrome est beaucoup plus fréquent chez les patients atteints de LLC ayant un gène IgHv non muté. Les patients peuvent présenter une hypertrophie importante des nœuds lymphoïdes ainsi que de la fièvre et une perte de poids. Des masses de lymphocytes peuvent aussi se développer dans des parties de l'organisme autres que les nœuds lymphoïdes.

Les patients atteints du syndrome de Richter doivent être traités au moyen de schémas de chimio-immunothérapie conçus pour le lymphome diffus à grandes cellules B. La greffe allogénique de cellules souches peut aussi être envisagée après une réponse au traitement initial. L'issue est généralement défavorable chez les patients atteints de ce syndrome, à moins que ce dernier ne soit diagnostiqué avant le commencement du traitement contre la LLC.

Le traitement standard du lymphome hodgkinien est utilisé pour les patients atteints du syndrome de Richter chez lesquels la LLC s'est transformée en lymphome hodgkinien. Avec un traitement agressif, ces patients ont tendance à aller mieux et peuvent être guéris de ce syndrome (mais pas de la LLC sous-jacente).

Cytopénies auto-immunes. L'anémie hémolytique par auto-immunisation (AHAI), la thrombocytopénie à médiation immunitaire (également connue sous le nom de « purpura thrombopénique immunologique » [PTI]) et l'érythroblastopénie sont les cytopénies auto-immunes les plus fréquentes chez les patients atteints de LLC. Des analyses de la moelle osseuse sont utilisées pour confirmer la présence de ces troubles.

L'anémie hémolytique par auto-immunisation est la forme la plus courante de cytopénie auto-immune. Les patients qui souffrent d'AHAH produisent des anticorps qui agissent contre leurs propres cellules. Ces « autoanticorps » sont habituellement dirigés contre les globules rouges du patient et provoquent leur élimination rapide du sang. La perte de ces globules rouges peut aggraver les effets d'une numération érythrocytaire déjà faible. Le test direct d'anticorps (également connue sous le nom de test direct de Coombs) sert à identifier les autoanticorps; cependant, la plupart des patients souffrant d'AHAH obtiennent un résultat négatif à cette épreuve. Dans un tel cas, d'autres marqueurs sériques, comme un taux faible d'haptoglobine (une protéine sanguine) et un taux élevé de réticulocyte (globules rouges immatures), sont requis pour poser le diagnostic. Les patients ayant une maladie avancée, des facteurs de risque élevé, comme un gène non muté, des taux sériques élevés de bêta₂-microglobuline et une expression élevée de ZAP-70, sont plus susceptibles de développer une AHAI. Moins souvent, l'anticorps agit contre les plaquettes. Ce trouble, appelé purpura thrombopénique immunologique (PTI), provoque une diminution importante de la numération plaquettaire.

La prednisone, le rituximab et la cyclosporine sont parfois utilisés pour traiter l'AHAH et le PTI. La splénectomie doit être envisagée lorsque le patient ne répond pas à la stéroïdothérapie. Le romiplostim (Nplate^{MD}) et l'eltrombopag (Revolade^{MD}) sont deux médicaments approuvés par Santé Canada pour le traitement de la thrombocytopénie chez les patients atteints de PTI qui ne répondent pas aux autres traitements.

Poussées tumorales. Une poussée tumorale est une hypertrophie douloureuse des nœuds lymphoïdes qui peut être accompagnée d'une numération lymphocytaire élevée, d'une hypertrophie de la rate, d'une légère fièvre, d'éruptions cutanées et de douleurs osseuses. Ces réactions sont fréquemment observées chez les patients atteints de LLC qui sont traités par de la lénalidomide. Il est recommandé d'utiliser des corticostéroïdes pour contrôler l'inflammation et des antihistaminiques pour prendre en charge l'éruption cutanée.

Deuxièmes cancers. Les personnes atteintes de LLC présentent un risque plus élevé de développer un deuxième cancer que les personnes de la population générale. Cela peut être dû aux anomalies de la fonction immunitaire liées à la

maladie et à l'utilisation de médicaments chimiothérapeutiques, lesquels peuvent possiblement entraîner des rémissions de longue durée, mais sont également associés à une immunosuppression prolongée.

Les deuxièmes cancers les plus couramment observés chez les patients atteints de LLC sont la leucémie myéloïde aiguë, les syndromes myélodysplasiques, le mélanome, le cancer gastro-intestinal, le cancer du sein, le cancer du poumon, le cancer de la peau non-mélanome, le cancer de la prostate, le cancer du rein, le cancer de la vessie ainsi que les cancers de la tête et du cou.

Les personnes atteintes de LLC traitées et non traitées peuvent développer une leucémie myéloïde aiguë ou des syndromes myélodysplasiques. Ces complications sont plus courantes après le traitement par la fludarabine et la cyclophosphamide (FC) ou la fludarabine, la cyclophosphamide et le rituximab (FCR).

Bien que tous les patients atteints de LLC doivent être informés du risque accru qu'ils présentent de développer un deuxième cancer, des études indiquent que certains facteurs peuvent aider à prédire le développement d'autres affections malignes chez les patients atteints de LLC. Ces facteurs comprennent les suivants :

- Âge avancé (plus de 60 ans)
- Sexe masculin
- Concentrations élevées de certains marqueurs sériques, comme la bêta₂-microglobuline, la lactodéshydrogénase et la créatinine sérique

Il est important de consulter régulièrement votre oncologue en raison du risque accru de développer un deuxième cancer associé à la LLC.

Recherche et essais cliniques

De nouvelles approches thérapeutiques à l'étude dans le cadre d'essais cliniques pour le traitement de la LLC sont prometteuses pour augmenter les taux de rémission et vaincre la LLC.

Essais cliniques. Chaque nouveau traitement médicamenteux ou plan de traitement doit d'abord faire l'objet d'une série d'études appelées « essais cliniques » avant qu'il ne soit intégré au plan de traitement usuel. Les essais cliniques sont conçus avec soin et examinés rigoureusement par des experts cliniciens et des chercheurs pour assurer une sécurité et une précision scientifiques optimales. La participation à un essai clinique mené avec soin peut offrir le meilleur traitement possible pour un patient. La participation de patients aux essais cliniques passés est à la base des traitements d'aujourd'hui.

Les spécialistes de l'information de la SLLC, que vous pouvez joindre au 1 866 637-0281, offrent des conseils sur la façon dont les patients peuvent collaborer avec leur professionnel de la santé pour déterminer si un essai clinique en particulier offre une option de traitement appropriée. Les spécialistes de l'information font des recherches personnalisées d'essais cliniques pour les patients, les membres de leur famille et les professionnels de la santé. Au besoin, des infirmières qualifiées peuvent vous orienter dans votre recherche d'essais cliniques.

Stratégies de recherche. Un certain nombre de stratégies sont aussi à l'étude pour le traitement de patients atteints de LLC.

Nouveaux traitements ciblés. Les nouveaux traitements ciblés précis qui sont à l'étude dans le cadre d'essais cliniques pour les personnes atteintes de LLC comprennent les suivants :

- **Traitement par inhibiteur de kinases.** Certains types de cancer peuvent être traités par des médicaments inhibiteurs de kinases qui ciblent des enzymes précis dans les cellules cancéreuses, intervenant dans la croissance et la mort cellulaires. Ces médicaments peuvent être associés à un nombre moins élevé d'effets secondaires que les médicaments chimiothérapeutiques traditionnels. L'acalabrutinib (ACP-196) est l'un des traitements inhibiteurs de kinases présentement à l'étude dans le cadre d'essais cliniques. L'acalabrutinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) administré par voie orale. Ce médicament est à l'étude dans le cadre d'essais cliniques pour les patients atteints de LLC récidivante ou réfractaire, y compris ceux avec une délétion 17p.
- **Anticorps monoclonaux.**
 - **Veltuzumab (IMMU-106).** Cet anticorps monoclonal anti-CD20 a donné des résultats prometteurs dans le traitement de la LLC chez les patients jamais traités auparavant et chez les patients ayant fait une rechute.
 - **Lucatumumab.** Cet anticorps anti-CD40 est présentement à l'étude chez les patients atteints de LLC ayant fait une rechute ou dont la maladie est réfractaire au traitement par la fludarabine.
 - **Cirmtuzumab.** Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé qui se lie à ROR1, une protéine qui se trouve à la surface des cellules leucémiques.
- **Associations d'anticorps avec d'autres médicaments ciblés (à l'étude dans le cadre d'essais cliniques)**
 - **Associations avec des inhibiteurs de la BTK et de la phosphatidylinositol kinase (PIK).** L'association ibrutinib et rituximab est présentement à l'étude dans le traitement des patients atteints de LLC à risque élevé ayant une délétion 17p.
 - **Associations avec des médicaments immunomodulateurs.** Une étude portant sur la lénalidomide, le rituximab et l'ibrutinib évalue l'efficacité de cette association chez les patients atteints de LLC récidivante ou réfractaire.

- **Associations avec des inhibiteurs de BCL-2.** Le venetoclax (Venclexta^{MC}) est un inhibiteur de BCL-2 approuvé pour le traitement des patients atteints de LLC ayant une délétion 17p. Il est à l'étude, en association avec le rituximab, dans le traitement des patients atteints de LLC récidivante ou réfractaire ou des patients plus âgés atteints de LLC et de LLPC qui ne reçoivent pas de traitement.
- **Immunotoxine.** Une immunotoxine connue sous le nom de « BL22 » a donné de résultats très prometteurs dans le traitement de la leucémie à tricholeucocytes. Une version plus récente de ce médicament, HA22 (CAT-8015), est maintenant à l'étude comme traitement de la LLC récidivante ou réfractaire.
- **Médicament immunomodulateur.** La lénalidomide (Revlimid^{MD}) est un médicament oral ciblé qui est utilisé pour traiter les patients atteints d'un myélome. Elle stimule le système immunitaire d'une personne pour qu'il attaque les cellules cancéreuses. Ce médicament est évalué dans le cadre de plusieurs essais cliniques sur la LLC qui visent à déterminer s'il peut être utilisé comme traitement d'entretien et s'il est sécuritaire et efficace pour améliorer davantage la qualité et la durée de la réponse au traitement. Les essais cliniques examinent aussi l'utilisation de la lénalidomide avec diverses associations de médicaments, comme le rituximal, pour le traitement de première intention de la LLC et en association avec les inhibiteurs de la BTK chez les patients atteints de LLC récidivante ou réfractaire.
- **Immunothérapie fondée sur les cellules CAR-T** – Ce type d'immunothérapie consiste en la modification génique des cellules immunitaires d'un patient afin de reconnaître, puis d'attaquer les tumeurs cancéreuses. Cette approche a donné des résultats très prometteurs chez les patients atteints de cancers du sang. Les cellules T sont génétiquement modifiées afin de produire des récepteurs sur leur surface appelés « récepteurs d'antigènes chimériques (CAR) ». Ces récepteurs reconnaissent une cible spécifique à la surface des cellules cancéreuses et s'y fixent. Des essais cliniques sont en cours afin d'étudier l'utilisation de l'immunothérapie fondée sur les cellules CAR-T, dirigée contre CD19, dans le traitement de la LLC résistante à la chimiothérapie ou récidivante. Les résultats des récents essais ont démontré que cette nouvelle approche peut entraîner des rémissions à long terme chez les patients atteints de LLC.

Pour obtenir de plus amples renseignements sur ce traitement, consultez le livret d'information gratuit intitulé *Nouvel horizon de traitement : cellules T porteuses de récepteurs d'antigènes chimériques (CAR-T)*.

- **Inhibiteurs du point de contrôle PD-1.** Une partie essentielle du système immunitaire est sa capacité à différencier les cellules saines de l'organisme de celles qui sont étrangères ou nuisibles. Le système immunitaire dépend de plusieurs « points de contrôle » : des molécules sur certaines cellules immunitaires qui doivent être activées ou inactivées pour déclencher une réponse immunitaire. Les cellules cancéreuses tirent parfois parties de ces points

de contrôle pour échapper à la détection des cellules immunitaires actives. La mort cellulaire programmée 1 (PD-1) est une protéine de contrôle qui se trouve à la surface des cellules T. Elle agit normalement comme un type d'« interrupteur » qui empêche les cellules immunitaires d'attaquer les cellules saines de l'organisme. Elle accomplit cette fonction lorsqu'elle se lie à la protéine Pd-L1 que l'on retrouve sur certaines cellules normales et dans certaines cellules cancéreuses. Lorsque la protéine Pd-1 se lie à la protéine Pd-L1, un message est envoyé au lymphocyte T lui indiquant de ne pas toucher à l'autre cellule. Certaines cellules cancéreuses ont une grande quantité de récepteurs PD-L1, ce qui les aide à éviter une attaque immunitaire. Les inhibiteurs de points de contrôle sont des médicaments conçus pour cibler les protéines PD-1 ou PD-L1, bloquer leurs actions et permettre au système immunitaire de reconnaître et d'éliminer les cellules cancéreuses. Le nivolumab (Opdivo^{MD}) est un exemple de ce type de médicament qui a obtenu des résultats positifs dans d'autres cancers comme le mélanome. Il est présentement à l'étude en association avec l'ibrutinib pour le traitement des patients atteints de LLC récidivante ou réfractaire et des patients atteints de LLC à risque élevé jamais traités auparavant.

Nous encourageons les patients à communiquer avec nos spécialistes de l'information et à consulter le site www.sllcanada.org/trouver-un-essai-clinique pour en savoir plus sur des traitements particuliers à l'étude dans le cadre d'essais cliniques.

Réponse au traitement et soins de suivi

Résultats des traitements. Les résultats des traitements varient grandement chez les personnes atteintes de LLC, et les résultats attendus dépendent du stade de la maladie, de la présence ou de l'absence de divers facteurs associés à une maladie à risque élevé, de l'état de santé général du patient et d'autres éléments. Les recherches en cours portent à croire que les récentes approches et combinaisons de traitements permettraient de prolonger la durée de la survie. Les personnes atteintes de LLC doivent discuter avec leurs médecins des résultats individuels possibles.

Maladie résiduelle minime. Après le traitement, il est possible que certaines personnes atteintes de LLC présentent un faible taux de cellules leucémiques ne pouvant être détectées par les analyses cliniques habituelles, comme les examens du sang et de la moelle osseuse. On parle alors de « maladie résiduelle minime (MRM) ». Des analyses plus poussées peuvent être menées pour déceler la présence de cellules anormales. Les méthodes généralement utilisées pour détecter une MRM chez les personnes atteintes de LLC sont la cytométrie en flux avec marquage multicolore et la réaction en chaîne de la polymérase (PCR).

Un résultat négatif pour la maladie résiduelle minimale après la fin du traitement émerge comme un facteur important qui peut permettre de prédire l'efficacité du traitement reçu. En outre, l'évaluation de la maladie résiduelle minimale permet d'obtenir des renseignements qui aident le médecin à reconnaître une rechute et à décider si le traitement doit être poursuivi. Un autre objectif proposé de l'évaluation de la maladie résiduelle minimale est de pouvoir élaborer des stratégies de traitement adaptées au risque pour les patients atteints de LLC. Les patients qui ont une MRM après la fin du traitement peuvent être candidats pour des stratégies d'intensification du traitement, de consolidation et d'entretien. Ceux qui obtiennent un résultat précoce négatif pour la MRM peuvent être des candidats à une désescalade thérapeutique. Cependant, pour atteindre cet objectif à long terme, une méthodologie de détection de la MRM très sensible et spécifique doit être offerte; des études plus approfondies sur la capacité prédictive de ces méthodes devront être menées.

Voir le tableau 5 à la page 34 pour obtenir une description des divers types de réponses au traitement de la LLC.

Tableau 5. Réponses au traitement de la LLC

Critères	Réponse complète (RC)	Réponse partielle (RP)	Maladie évolutive (ME)
Atteinte des nœuds lymphoïdes	Aucun > 1,5 cm	Diminution ≥ 50 %	Augmentation ≥ 50 %
Hypertrophie du foie	Aucune	Diminution ≥ 50 %	Augmentation ≥ 50 %
Hypertrophie de la rate	Aucune	Diminution ≥ 50 %	Augmentation ≥ 50 %
Moelle osseuse	< 30 % lymphocytes Aucun nodule de lymphoïdes B	Diminution de 50 % des cellules anormales dans la moelle osseuse ou nodules de lymphoïdes B	
Lymphocytes sanguins	< 4 000/μL	Diminution ≥ 50 % p/r aux valeurs de départ	Augmentation ≥ 50 % p/r aux valeurs de départ
Numération plaquettaire (sans facteur de croissance)	> 100 000/μL	> 100 000/μL ou augmentation ≥ 50 % p/r aux valeurs de départ	Diminution ≥ 50 % p/r aux valeurs de départ secondaire à la LLC
Hémoglobine (sans transfusion ou facteur de croissance)	> 11,0 g/dL	11 g/dL augmentation ≥ 50 % p/r aux valeurs de départ	Diminution > 2 g/dL p/r aux valeurs de départ secondaire à la LLC
Nombre de neutrophiles (sans facteur de croissance)	> 1 500/μL	> 1 500/μL ou augmentation > 50 % p/r aux valeurs de départ	

Ce tableau présente et définit les critères des différentes réponses au traitement de la LLC.

Adapté de : Comprehensive Cancer Network. Practice Guidelines in Oncology—v.3.2016. Chronic Lymphocytic Leukemia/ Small Lymphocytic Lymphoma. Disponible à l'adresse : www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf. Consulté le 1^{er} juillet 2017; Scarfò L, Ferreri AJ, Ghia P. Chronic lymphocytic leukaemia (review). *Critical Reviews in Oncology/ Hematology*. 2016;104:169-82. doi:10.1016/j.critrevonc.2016.06.003.

Soins de suivi. Après le traitement, le patient qui est en rémission continue d'être suivi régulièrement par son médecin. Une évaluation périodique minutieuse de l'état de santé du patient, un hémogramme et, au besoin, d'autres examens peuvent être requis pour évaluer le plein effet du traitement ainsi que pour identifier une rechute de la maladie. Avec le temps, les évaluations peuvent être moins fréquentes, mais doivent continuer tant et aussi longtemps qu'elles sont indiquées par le professionnel de la santé.

Les personnes traitées pour la LLC sont encouragées à :

- Tenir un dossier des traitements qu'elles ont reçus. Cette information peut aider le médecin à assurer un suivi des effets tardifs qui peuvent y être associés, et à établir un calendrier de suivi.

Ce dossier doit comprendre le diagnostic du patient, le nom des médicaments chimiothérapeutiques, les détails de la radiothérapie, de l'intervention chirurgicale ou de la greffe subies, les détails de tout autre traitement reçu ainsi que les dates d'apparition des complications importantes et les traitements reçus pour celles-ci.

- Faire l'objet d'un dépistage et d'une surveillance périodiques visant à relever des cancers de la peau, gastro-intestinaux, du rein, de la vessie, de la prostate, du sein, du poumon, de la tête et du cou, et d'autres types de cancers, en raison du risque accru de deuxièmes cancers associés à la LLC (voir *Deuxièmes cancers* à la page 28).
- Envisager des stratégies de réduction du risque de cancer, comme l'abandon du tabagisme, la protection de la peau contre l'exposition prolongée au soleil, une alimentation saine et l'exercice.

Maladies apparentées

Les maladies apparentées à la LLC, comme la leucémie polymphocytaire, résultent de la transformation d'un type de lymphocyte; l'accumulation de ces cellules cancéreuses se produit principalement dans la moelle osseuse, le sang et la rate.

Certaines caractéristiques distinctives permettent à l'hématologue ou à l'oncologue d'identifier chaque maladie, y compris l'apparence et l'immunophénotype des cellules cancéreuses, les différents effets des cellules sur la moelle osseuse et le développement des cellules sanguines, les différents effets des cellules sur d'autres parties de l'organisme, comme les reins, les intestins et le système nerveux.

Les maladies apparentées énumérées au tableau 6 (page 36) sont de diverse gravité clinique. À une extrémité, on retrouve les maladies qui peuvent être stables et de faible gravité depuis des mois ou des années ou, occasionnellement, depuis toujours. À l'autre extrémité, on retrouve les maladies associées à des complications

qui peuvent être présentes au moment du diagnostic et qui peuvent s'aggraver en l'absence d'une intervention rapide; ces maladies nécessitent un traitement immédiat et un suivi régulier.

Tableau 6. Maladies apparentées

Maladies à évolution plus lente

Leucémie à tricholeucocytes

Leucémie à grands lymphocytes granuleux³

Lymphome lymphocytaire à petites cellules²

Macroglobulinémie de Waldenström¹

Maladies à évolution plus rapide

Leucémie prolymphocytaire

Lymphome à cellules du manteau¹

Maladie dont l'évolution est la plus rapide

Leucémie lymphoblastique aiguë¹

1. Pour en savoir plus, veuillez consulter le livret d'information gratuit de la SLLC sur cette maladie.
2. Pour en savoir plus sur le lymphome lymphocytaire à petites cellules, veuillez consulter le livret d'information gratuit de la SLLC intitulé *Le lymphome non hodgkinien*.
3. Pour en savoir plus, veuillez consulter la page Web www.sllcanada.org/leucemie/leucemie-a-grands-lymphocytes-granuleux.

Ce tableau présente plusieurs maladies apparentées à la LLC.

LLC et leucémie prolymphocytaire. Environ 15 pour cent des personnes atteintes de LLC ont des cellules leucémiques qui sont un mélange de lymphocytes et d'un autre type de globule blanc, appelé « prolymphocyte ». La plupart des personnes atteintes de ce type de LLC présentent une évolution de la maladie semblable à celle de la LLC typique. Cependant, pour un groupe relativement petit de patients atteints de ce type de LLC, les cellules sanguines peuvent se composer principalement de prolymphocytes, la rate peut s'hypertrophier davantage et la maladie peut devenir plus agressive et moins répondre au traitement. Dans de tels cas, les patients sont encouragés à discuter avec leur médecin de la possibilité de participer à un essai clinique.

Le sang et la moelle osseuse à l'état normal

Sang. Le sang est le liquide biologique qui circule dans les artères et les veines de l'organisme. Il transporte l'oxygène et les éléments nutritifs dans l'ensemble de l'organisme et transporte les déchets pour les éliminer. Le sang est composé de plasma et de cellules.

Plasma. Le plasma est composé en grande partie d'eau, dans laquelle sont dissoutes de nombreuses substances chimiques qui jouent chacune un rôle particulier. En voici quelques exemples :

- Protéines
 - Albumine. Il s'agit de la principale protéine circulant dans le sang.
 - Protéines de coagulation sanguine (facteurs de coagulation). Elles sont fabriquées par le foie.
 - Érythropoïétine. Protéine produite par les reins qui stimule la production de globules rouges.
 - Immunoglobulines. Cellules qui combattent l'infection.
- Hormones (comme l'hormone thyroïdienne et le cortisol)
- Minéraux (comme le fer et le magnésium)
- Vitamines (comme l'acide folique et la vitamine B₁₂)
- Électrolytes (comme le calcium, le potassium et le sodium)

Cellules sanguines. Les cellules sanguines sont en suspension dans le plasma. Elles sont produites dans la moelle osseuse, un tissu spongieux où elles se développent et évoluent. Au départ, les cellules sanguines sont des cellules souches. Le processus de maturation des cellules souches en cellules sanguines est appelé « hématopoïèse ». Voir la figure 2 à la page 38.

Après sa création, la cellule se développe et se spécialise pour devenir l'un des trois types de cellules sanguines suivants.

1. Globules rouges (transportant l'oxygène);
 - Ils représentent un peu moins de la moitié du volume sanguin total de l'organisme.
 - Ils contiennent de l'hémoglobine, une protéine qui capte l'oxygène dans les poumons pour la transporter dans tout l'organisme; l'hémoglobine se lie au dioxyde de carbone (CO₂) et l'élimine des cellules, puis le réachemine vers les poumons, où il est éliminé lors de l'expiration. Lorsqu'une personne expire, le CO₂ est éliminé des poumons.

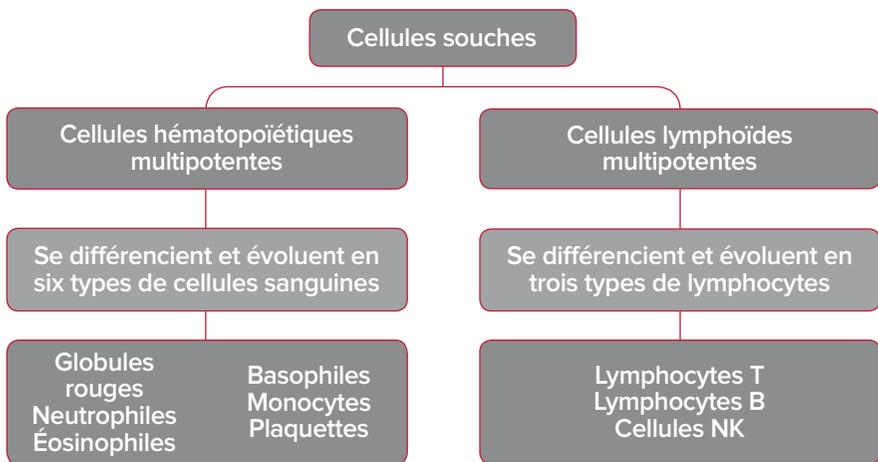
2. Plaquettes (aident à la coagulation);

- Ce sont des petites cellules (dix fois plus petites que les globules rouges).
- Elles aident à arrêter le saignement causé par une blessure ou une coupure.
- Elles s'attachent à la surface déchirée du vaisseau, s'agglomèrent et bloquent l'endroit du saignement. Avec l'aide de protéines, comme la fibrine, et d'électrolytes, comme le calcium, elles forment un caillot.

3. Globules blancs (combattent les infections). Il existe plusieurs types de globules blancs :

- Neutrophiles et monocytes. Ce sont des « phagocytes » (cellules mangeuses). Elles ingèrent des bactéries ou des champignons et les tuent. Contrairement aux globules rouges et aux plaquettes, les monocytes sortent du sang et pénètrent dans les tissus pour attaquer les organismes étrangers et lutter contre l'infection.
- Éosinophiles et basophiles. Ces deux types de globules blancs réagissent aux allergènes ou aux parasites.
- Lymphocytes. Ce type de globules blancs se trouve principalement dans les nœuds lymphoïdes, la rate et les canaux lymphatiques. Quelques-uns pénètrent dans le sang. Ils sont un élément essentiel du système immunitaire. Il existe trois principaux types de lymphocytes :
 - les lymphocytes T (cellules T),
 - les lymphocytes B (cellules B),
 - les cellules tueuses naturelles (natural killer ou NK).

Figure 2. Formation des cellules sanguines et des lymphocytes



Les **cellules souches** se transforment en cellules sanguines (hématopoïèse) et en cellules lymphoïdes.

Chez les personnes en santé, les cellules souches dans la moelle fabriquent continuellement des cellules sanguines. Quand les cellules sanguines sont matures, elles pénètrent dans le sang, qui circule dans la moelle, puis dans tout l'organisme.

Tous les os des nouveau-nés contiennent de la moelle active, mais quand une personne atteint l'âge adulte, les os des mains, des pieds, des bras et des jambes ne contiennent plus de moelle fonctionnelle. On ne la trouve alors que dans la colonne vertébrale, les os des hanches et des épaules, les côtes, le sternum et le crâne.

Les cellules responsables de l'hématopoïèse (cellules hématopoïétiques) se trouvent dans la moelle osseuse. Ces cellules souches sont importantes parce qu'elles peuvent être greffées. Un petit nombre de cellules souches pénètrent dans le sang et y circulent. On les retrouve en si faible quantité qu'il est impossible de les compter dans un hémogramme standard. Les médecins stimulent leur production dans la moelle pour les porter à migrer vers le sang. On peut alors les séparer du sang circulant par une technique spéciale appelée « apherèse ». Puis on les recueille et les conserve pour les utiliser ultérieurement. Les cellules souches du placenta et du cordon ombilical d'un nouveau-né peuvent également être prélevées et utilisées pour une greffe ultérieure.

Le système lymphatique

La moelle consiste en deux organes en un. Le premier est l'organe qui produit les cellules sanguines. Le second est l'organe qui produit les lymphocytes et qui fait partie du système immunitaire.

La moelle osseuse produit trois grands types de lymphocytes, soit :

- Les lymphocytes B (cellules B), qui produisent des anticorps en réponse aux substances étrangères (antigènes), en particulier les microbes.
- Les lymphocytes T (cellules T), qui se développent dans le thymus. Les lymphocytes T ont plusieurs fonctions, dont celle d'aider les lymphocytes B à produire des anticorps contre les bactéries, les virus et les autres microbes envahisseurs. L'anticorps se lie au microbe, ce qui permet à d'autres globules blancs de reconnaître l'anticorps et de le faire pénétrer à l'intérieur de la cellule avec le microbe qui y est associé (c'est-à-dire l'ingérer). Le globule blanc tue ensuite le microbe et le digère.
- Les cellules tueuses naturelles (natural killer ou NK), qui attaquent les cellules infectées par un virus ou les cellules tumorales sans l'aide d'un anticorps ou d'autres éléments. Les cellules T et les cellules NK ont aussi d'autres fonctions et constituent des éléments importants des efforts de recherche visant à mettre au point des immunothérapies contre le lymphome et d'autres cancers.

Les lymphocytes circulent dans des canaux appelés « vaisseaux lymphatiques », qui relient entre eux les nœuds lymphoïdes dans tout l'organisme. Les vaisseaux lymphatiques se réunissent pour former de gros canaux, qui se déversent dans les vaisseaux sanguins. Les lymphocytes entrent dans le sang par l'intermédiaire de ces canaux. La plupart des lymphocytes se trouvent dans les nœuds lymphoïdes et dans d'autres parties du système lymphatique comme la peau, la rate, les amygdales et les adénoïdes (des nœuds lymphoïdes particuliers), la paroi intestinale et, chez les jeunes personnes, le thymus.

Glossaire

Analyse cytogénétique. Processus d'analyse du nombre et de la taille des chromosomes des cellules. Cette analyse est utilisée fréquemment dans le traitement du cancer et est utile pour repérer des mutations cellulaires avant et après le traitement.

Anémie. Trouble de santé caractérisé par un nombre anormalement faible de globules rouges. Comme le taux d'hémoglobine est aussi très bas, il est difficile pour le sang de transporter l'oxygène. Si l'anémie est grave, elle peut provoquer un teint pâle, de la faiblesse, de la fatigue et un essoufflement à l'effort.

Anticorps. Type de protéines créées par les cellules sanguines quand elles sont attaquées par des bactéries, des virus ou d'autres organismes nuisibles appelés « antigènes ». Les anticorps aident l'organisme à lutter contre les envahisseurs (particules étrangères) qui causent la maladie. Les anticorps peuvent aussi être produits en laboratoire. Ils aident à déceler divers types de cancer et sont employés pour traiter les cancers.

Aphérèse. Opération consistant à prélever à l'aide d'un appareil certains éléments sanguins du donneur et à lui réinjecter les éléments non requis. Cette technique permet de prélever et de séparer les éléments voulus (globules rouges, globules blancs et plaquettes) de grandes quantités de sang. Voir Transfusion de plaquettes.

Basophile. Type de globules blancs qui contribue à certaines réactions allergiques.

Bêta₂-microglobuline (B₂M). Protéine libérée par les cellules leucémiques. Le degré d'augmentation des concentrations sériques de B₂M semble être en corrélation avec l'état mutationnel du gène IgHv et la protéine ZAP-70. Un patient ayant une expression ZAP-70 élevée ou un gène IgHv non muté est plus susceptible de présenter une concentration élevée de B₂M. Le test utilisé pour mesurer la concentration de B₂M est offert dans la plupart des laboratoires aux États-Unis.

Biopsie de moelle osseuse. Acte médical réalisé pour examiner les cellules de la moelle afin d'y déceler des anomalies. On administre au patient un anesthésique pour engourdir la région de l'os de la hanche, puis, à l'aide d'une aiguille conçue spécialement pour les biopsies, on aspire un morceau d'os contenant de la moelle. Cet acte est généralement effectué en même temps que la ponction de moelle osseuse.

Caryotypage de bandes G. Méthode d'analyse qui permet de mieux voir une certaine caractéristique des chromosomes. Un « caryotype » est un arrangement systématique, au moyen d'images, des 46 chromosomes humains d'une cellule. Les caryotypes sont examinés afin de relever les changements dans l'arrangement, le nombre, la taille, la forme et d'autres caractéristiques des chromosomes. Chaque paire de chromosomes a une combinaison de bandes caractéristique. Un colorant appelé Giemsa peut être utilisé pour mettre en évidence les bandes des paires de chromosomes. Ce processus est aussi appelé « marquage en bandes G ». Certaines anomalies chromosomiques sont associées à des sous-types précis de LLC. Le caryotypage de bandes G et d'autres analyses cytogénétiques donnent aux médecins des informations qui les aident à déterminer la meilleure approche thérapeutique pour un patient en particulier. Cette analyse est plus longue à réaliser que le test FISH, mais permet de détecter tous les changements qui sont visibles comme elle ne repose pas sur des sondes précises. Habituellement, les deux analyses sont réalisées sur des échantillons de moelle osseuse, particulièrement au moment du diagnostic.

Caryotype. Ordre, nombre et apparence des chromosomes dans une cellule. Il y a 46 chromosomes humains dans chaque cellule, soit 22 paires appelées « autosomes », et la 23^e paire formée des chromosomes sexuels (soit XX, soit XY). Voir Hybridation in situ en fluorescence (FISH); caryotype de bandes G.

CD38. Antigène à la surface des cellules leucémiques et d'autres cellules. L'expression de CD38 peut être un marqueur pour aider à prédire l'évolution de la LLC. Voir Classe de différenciation (CD).

Cellule souche. Cellule primitive présente principalement dans la moelle, et qui est à l'origine de la production des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes. Certaines migrent vers le sang et intègrent la circulation sanguine. Les cellules souches du sang peuvent être recueillies et conservées en les congelant, puis être décongelées ultérieurement pour un traitement à base de cellules souches. Voir Hématopoïèse.

Chimiothérapie. Traitement médicamenteux à base d'agents chimiques utilisé pour détruire les cellules cancéreuses.

Chromosome. Structure filiforme qui se trouve dans les cellules et qui porte les gènes dans un ordre linéaire. Les humains comptent 23 paires de chromosomes, soit 22 paires de chromosomes numérotés de 1 à 22, et une paire de chromosomes sexuels (XX chez la femme et XY chez l'homme). Voir Translocation.

Classe de différenciation (CD). Terme couramment utilisé dans sa forme abrégée CD, suivie d'un chiffre pour identifier une molécule particulière sur la surface d'une cellule immunitaire, par exemple, « CD20 » (cible du traitement à base de l'anticorps monoclonal rituximab [Rituxan^{MD}]) et « CD52 » (cible du traitement à base de l'anticorps monoclonal alemtuzumab [Campath^{MD}]).

Clonal. Description d'une population de cellules dérivées d'une seule cellule mère. Presque tous les cancers ont à l'origine une seule cellule portant une lésion à l'ADN (mutation). On dit alors qu'il s'agit de cancers monoclonaux. La leucémie, le lymphome, le myélome et les syndromes myélodysplasiques sont des exemples de cancers monoclonaux (c'est-à-dire dérivés d'une cellule anormale unique).

Cytogénéticien. Expert en soins de santé qui utilise des types précis de tests pour examiner les cellules et les chromosomes.

Cytométrie en flux. Test qui permet de détecter des types cellulaires particuliers dans un échantillon de cellules. Pendant ce test, les cellules défilent à travers un instrument appelé « cytomètre en flux ». Lorsqu'elles passent devant le faisceau lumineux (faisceau laser), les cellules possédant des propriétés particulières d'anticorps émettent une lumière fluorescente. Elles peuvent alors être comptées. Ce test peut être utilisé pour examiner les cellules sanguines, les cellules de la moelle osseuse ou des cellules prélevées par une biopsie.

Différenciation. Processus par lequel les cellules souches se développent pour devenir des cellules matures qui rempliront de nouvelles fonctions. À maturité, les cellules souches deviendront des globules rouges, des plaquettes ou des globules blancs. Voir Hématopoïèse.

Effet du greffon contre la tumeur (effet du greffon contre la leucémie). Réaction immunitaire potentielle des lymphocytes T greffés (du donneur) qui reconnaissent les cellules cancéreuses du receveur (hôte) comme étant des corps étrangers et les attaquent.

Éosinophile. Type de globules blancs qui aide à combattre certaines infections parasitaires et joue un rôle dans les réactions allergiques.

Érythrocyte. Voir Globule rouge.

Facteur de croissance. Substance utilisée pour augmenter le nombre de neutrophiles après la chimiothérapie. Le facteur de stimulation des colonies de granulocytes (granulocyte-colony stimulating factor ou G-CSF) et le facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages (granulocyte macrophage-colony stimulating factor ou GM-CSF) sont des exemples de facteurs de croissance produits en laboratoire.

Facteur stimulant les colonies. Voir Facteur de croissance.

Gènes des régions variables des chaînes lourdes de l'immunoglobuline (IgHv). Marqueur permettant de différencier les sous-types de LLC (gène IgHv n'ayant pas subi une mutation et gène IgHv ayant subi une mutation). Les personnes atteintes de LLC dont les gènes IgHv n'ont subi aucune mutation peuvent souffrir d'une forme plus évolutive de la maladie.

Globule blanc. Cellule sanguine, également appelée « leucocyte », qui combat l'infection dans le sang. On distingue cinq types de globules blancs : les neutrophiles, les éosinophiles, les basophiles, les monocytes et les lymphocytes.

Globule rouge. Cellule sanguine (érythrocyte) qui transporte l'hémoglobine, recueille l'oxygène et en assure le transport aux tissus de l'organisme. Chez les personnes en santé, les globules rouges constituent environ 40 à 45 % du sang.

Granulocyte. Type de globule blanc dont le corps cellulaire contient un grand nombre de granules. Les neutrophiles, les éosinophiles et les basophiles sont des types de granulocytes.

Greffe allogénique de cellules souches. Traitement qui consiste à transfuser les cellules souches d'un donneur en santé à un receveur (patient) afin de rétablir sa moelle osseuse et la production de cellules sanguines saines. Le patient subit d'abord une chimiothérapie à forte dose, seule ou en association avec une radiothérapie, pour « neutraliser » son système immunitaire et favoriser la prise de la greffe de cellules souches du donneur. Voir le livret d'information gratuit de la SLLC intitulé *La greffe de cellules souches de sang et de moelle osseuse*.

Greffe allogénique de cellules souches non myéloablativ. Voir Greffe de cellules souches d'intensité réduite.

Greffe de cellules souches. Voir Greffe allogénique de cellules souches.

Greffe de cellules souches d'intensité réduite. Forme de greffe allogénique où le patient reçoit des doses plus faibles de chimiothérapie ou de radiothérapie (ou les deux) en préparation à la greffe. Ce type de greffe peut être plus sûr qu'une greffe allogénique standard, en particulier pour les patients âgés. Voir le livret d'information gratuit de la SLLC intitulé *La greffe de cellules souches de sang et de moelle osseuse*.

Greffe de moelle osseuse. Voir Greffe allogénique de cellules souches.

Hématologue. Médecin spécialisé dans le traitement des maladies du sang.

Hématopathologiste. Médecin ou scientifique spécialisé dans l'analyse des cellules sanguines et des tissus pour poser un diagnostic.

Hématopoïèse. Processus de développement des cellules sanguines dans la moelle osseuse. Pour le processus de développement des cellules sanguines, voir la section *Le sang et la moelle osseuse à l'état normal* à la page 37.

Hybridation in situ en fluorescence (FISH). Technique utilisée pour analyser les chromosomes dans les tissus à l'aide de sondes marquées de molécules fluorescentes, qui émettent de la lumière de diverses longueurs d'onde et de différentes couleurs.

Ces sondes s'apparient aux chromosomes à l'intérieur des cellules et les chromosomes émettent de la couleur fluorescente. La technique FISH peut être utile pour évaluer les risques et les besoins en matière de traitement, ainsi que pour faire le suivi de l'efficacité du traitement. Cette méthode très perfectionnée permet de voir les cellules anormales, telles que des cellules avec délétion 17p.

Immunophénotypage. Technique utilisée pour repérer des types particuliers de cellules dans un échantillon sanguin. On examine les antigènes ou marqueurs à la surface de la cellule pour identifier les anticorps.

Lymphocyte. Type de globules blancs essentiel au fonctionnement du système immunitaire. Il existe trois grands types de lymphocytes : les lymphocytes B, qui produisent des anticorps pour aider à combattre les agents infectieux comme les bactéries, les virus et les champignons; les lymphocytes T, qui ont plusieurs fonctions, dont celle d'aider les lymphocytes B à produire des anticorps; et les cellules NK (pour Natural Killer) qui peuvent attaquer les cellules infectées par des virus ou les cellules cancéreuses.

Macrophage. Monocyte en action. Lorsque les monocytes quittent le sang pour passer dans les tissus, ils deviennent des macrophages, c'est-à-dire des cellules mangeuses de particules étrangères. Les macrophages luttent contre l'infection dans les tissus, ingèrent des cellules mortes (dans ce cas, on les appelle « phagocytes ») et aident les lymphocytes à accomplir leurs fonctions immunitaires. Voir Monocyte/Macrophage.

Maladie du greffon contre l'hôte (MGCH). Attaque immunitaire qui survient lorsque les globules blancs d'un patient identifient les cellules de moelle osseuse ou de sang du donneur (greffon) comme des cellules ennemies, et essaient de les combattre et de les détruire. Les principaux sites d'attaque sont la peau, le foie, l'estomac et le tractus gastro-intestinal.

Maladie réfractaire. Maladie qui n'entre pas en rémission ou ne régresse pas de façon notable après le traitement initial.

Maladie résiduelle minime (MRM). Nombre infime de cellules cancéreuses qui ont survécu au traitement. Ces cellules ne sont repérées qu'avec des techniques moléculaires très sensibles.

Mise en évidence des bandes chromosomiques. Technique, également appelée « technique de marquage des bandes G », utilisant des colorants pour mettre en évidence les cellules. Voir Hybridation in situ en fluorescence (FISH).

Moelle osseuse. Tissu spongieux qui occupe la cavité centrale creuse des os et constitue le lieu de formation des cellules sanguines. À la puberté, c'est dans les vertèbres, les côtes, le sternum, les hanches, les épaules et le crâne que la moelle osseuse est la plus active dans la formation de cellules sanguines. Chez l'adulte, les os des mains, des pieds, des jambes et des bras ne contiennent pas de moelle osseuse productrice de cellules sanguines. La moelle osseuse de ces os est remplacée par des cellules

adipeuses (de gras). Lorsque les cellules souches de la moelle osseuse se sont développées en cellules sanguines, elles pénètrent dans le sang, qui circule dans la moelle osseuse, et sont transportées dans tout l'organisme.

Monoclonal. Voir Clonal.

Monocyte/Macrophage. Type de globule blanc qui représente environ 5 à 10 % des cellules sanguines humaines normales.

Mutation. Altération de l'ADN qui constitue un gène.

Neutropénie. Nombre inférieur à la normale de neutrophiles (type de globules blancs) dans le sang.

Neutrophile. Type de globules blancs et principal type de cellules qui combattent les infections. Le nombre de neutrophiles est souvent faible chez les personnes atteintes de certains cancers du sang ou ayant reçu un traitement anticancéreux (comme la chimiothérapie). Un faible taux de neutrophiles rend plus vulnérable aux infections.

Nœuds lymphoïdes. Petites glandes, de la taille de haricots, contenant de grandes quantités de lymphocytes et reliées les unes aux autres par de petits vaisseaux appelés « vaisseaux lymphatiques ». Ces nœuds sont répartis partout dans le corps. Chez les patients atteints d'un lymphome et de certains types de leucémie lymphoïde, les lymphocytes cancéreux grossissent et gonflent les nœuds lymphoïdes de sorte qu'ils s'hypertrophient.

Oncologue. Médecin spécialisé dans le traitement des cancers.

Pathologiste. Médecin qui analyse des tissus et des fluides au microscope en vue de déterminer l'origine d'une maladie.

Phagocytes. Cellules qui protègent l'organisme contre les infections en ingérant et en tuant des micro-organismes comme les bactéries et les champignons. Les deux principaux types de phagocytes sont les neutrophiles et les monocytes. Lorsqu'une infection se développe, les phagocytes migrent du sang aux tissus infectés. La chimiothérapie et la radiothérapie peuvent réduire le nombre de ces cellules, ce qui rend le patient plus vulnérable aux infections.

Plaquette. Aussi connue sous le nom de thrombocyte, la plaquette est un petit fragment cellulaire incolore (environ le dixième du volume des globules rouges). Elle se rend jusqu'aux plaies et s'y accumule. Elle s'active ensuite et sa surface « agglutinante » l'aide à adhérer au site de la lésion et à former un caillot pour arrêter le saignement.

Ponction de moelle osseuse. Acte médical réalisé pour examiner les cellules de la moelle afin d'y déceler des anomalies. On administre au patient un anesthésique pour engourdir la région de l'os de la hanche, puis, à l'aide d'une aiguille spéciale

insérée dans l'os jusqu'à la moelle, on aspire un échantillon de moelle osseuse liquide. Cet acte est généralement effectué en même temps que la biopsie de moelle osseuse.

Rate. Organe servant à filtrer le sang qui est situé dans la partie supérieure gauche de l'abdomen, juste sous le côté gauche du diaphragme. L'hypertrophie de la rate est appelée « splénomégalie ». L'ablation chirurgicale de la rate est appelée « splénectomie ».

Réaction en chaîne de la polymérase (RCP). Technique qui permet, à partir de traces d'ADN ou d'ARN, d'en augmenter la quantité de façon à pouvoir analyser ou déterminer le type exact d'ADN ou d'ARN.

Rechute/récidive. Retour de la maladie après une rémission résultant d'un traitement.

Rémission. Disparition d'une maladie, habituellement à la suite d'un traitement. Les adjectifs « complète » et « partielle » sont employés pour préciser le type de rémission dont il s'agit. Une rémission complète signifie que les signes de la maladie ont complètement disparu. Une rémission partielle signifie que l'état du patient s'est nettement amélioré, mais que des signes résiduels de la maladie sont toujours présents.

Résistance au traitement. Capacité des cellules cancéreuses de continuer à croître malgré l'administration de médicaments puissants ou de traitements intensifs.

Syndrome de Richter. Chez un petit nombre de patients, on observe une évolution de la maladie. Chez ces patients, la LLC s'apparente à un lymphome agressif. Ce changement n'est pas un deuxième cancer, mais plutôt une transformation des cellules leucémiques.

Système lymphatique. Système constitué des nœuds lymphoïdes, du thymus (au cours des premières décennies de vie), des vaisseaux lymphatiques, du tissu lymphatique de la moelle, du tractus gastro-intestinal, de la peau, de la rate, et qui comprend les lymphocytes T, les lymphocytes B et les cellules tueuses naturelles (NK) se trouvant dans ces sites.

Thrombocytopénie. Trouble caractérisé par un nombre de plaquettes (thrombocytes) inférieur à la normale.

Transfusion de plaquettes. Opération qui consiste à transfuser des plaquettes sanguines d'un ou de plusieurs donneurs au patient. Il faut environ six unités de sang pour fournir suffisamment de plaquettes pour augmenter de façon considérable le nombre de plaquettes chez un receveur. Les transfusions de plaquettes peuvent aider à la prise en charge de certains patients atteints de LLC. Voir Aphérèse.

Translocation. Anomalie des chromosomes de la moelle ou des nœuds lymphoïdes qui survient lorsqu'un fragment de chromosome se sépare (clivage) et s'attache à l'extrémité d'un autre chromosome. Lors d'une translocation équilibrée, deux chromosomes différents s'échangent du matériel génétique sans qu'il y ait perte d'information génétique. Lorsqu'une translocation survient, le gène où le clivage s'est produit est altéré. La translocation est une forme de mutation somatique pouvant transformer un gène en oncogène (gène causant le cancer). Voir Mutation.

ZAP-70. Abréviation pour la protéine cellulaire appelée « protéine kinase 70 associée à la chaîne zêta ». Une expression ZAP-70 élevée sur les cellules de patients atteints de LLC de type B est l'un des nombreux facteurs pouvant permettre de prédire une maladie plus évolutive. À l'extérieur d'un laboratoire de recherche, cet examen n'est généralement pas très fiable et ne doit pas être utilisé.

Références

Baliakas P, Hadzidimitriou A, et collab. Recurrent mutations refine prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2015;29:329-336.

Bulian P, Shanafelt TD, Fegan C et collab. CD49d is the strongest flow cytometry-based predictor of overall survival in chronic lymphocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(9):897-904.

Eichhorst B, Cramer P, Hallek M. Initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Seminars in Oncology*. 2016;43:241-250.

Fraietta JA, Schwab RD, Maus MV. Improving therapy of chronic lymphocytic leukemia with chimeric antigen receptor cells. *Seminars in Oncology*. 2016;43:291-299.

Fuerst ML. Look at patient needs prior to CLL initial therapy. *Oncology Times*. 2016;38(11):16-17. *Oncology Times*. www.oncology-times.com. Consulté le 1^{er} juillet 2017.

Fuerst M. Optimal therapy for high-risk CLL. *Oncology Times*. 2016;38(12):1,10,41. www.oncology-times.com. Consulté le 1^{er} juillet 2017.

Hallek M. CME information: chronic lymphocytic leukemia: 2015 update on diagnosis, risk stratification and treatment [review]. *American Journal of Hematology*. 2015;90(5):446-460. doi:10.1002/ajh.23979.

Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et collab. (éd.). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/, d'après la soumission de données de novembre 2015 de SEER, affichée sur le site Web de SEER en avril 2016.

Jain N, O'Brien S. Targeted therapies for CLL: practical issues with the changing treatment paradigm. *Blood Reviews*. 2016;30:233-244.

Maly J, Blachly J. Chronic lymphocytic leukemia: exploiting vulnerabilities with targeted agents. *Current Hematologic Malignancy Reports*. 2016;11:52-60.

National Comprehensive Cancer Network. Practice Guidelines in Oncology—v.3.2016. Non-Hodgkin's Lymphomas. www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf. Consulté le 1^{er} juillet 2017.

O'Brien S. Information for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. Webcast presented by The Leukemia and Lymphoma Society. 19 mai 2016. www.lls.org/patient-education-webcasts/information-for-patients-with-chronic-lymphocytic-leukemia. Consulté le 1^{er} juillet 2017.

Parikh SA, Shanafelt TD. Prognostic factors and risk stratification in chronic lymphocytic leukemia. *Seminars in Oncology*. 2016;43:233-240.

PDQ[®] Adult Treatment Editorial Board. Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment (PDQ[®])—Health Professional Version. Bethesda, MD: National Cancer Institute. <https://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/cll-treatment-pdq>. Mis à jour le 20 janvier 2017. Consulté le 1^{er} juillet 2017.

PDQ[®] Adult Treatment Editorial Board. Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment (PDQ[®])—Patient Version. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Mis à jour le 28 juillet 2016. <https://www.cancer.gov/types/leukemia/patient/cll-treatment-pdq>. Consulté le 1^{er} juillet 2017.

Robak T, Blonski J, Robak P. Antibody therapy alone and in combination with targeted drugs in chronic lymphocytic leukemia. *Seminars in Oncology*. 2016;43:280-290.

Scarfò L, Ferreri A, Ghia P. Chronic lymphocytic leukaemia (Accepted Manuscript). *Critical Reviews in Oncology and Hematology*. 2016;104:169-182. doi:10.106/j.critrevonc.2016.06.003. Epub, 16 juin 2016.

Slager S, Kay NE. Familial CLL: what does it mean to me? *Clinical Lymphoma and Myeloma*. 2009;9(suppl 3):S194-S197. doi:10.3816/CLM.2009.s.011.

Streu E. Second malignancies in chronic lymphocytic leukemia. *Oncology Nursing Forum*. 2014;41(1):95-98.

Thompson PA, Wierda WG. Eliminating minimal residual disease as a therapeutic end point: working toward cure for patients with CLL. *Blood*. 2016;127:279-286.

Vitale C, Ferrajoli A. Richter syndrome in chronic lymphocytic leukemia. *Current Hematologic Malignancy Reports*. 2016;11:43-51.

Wilson WH. Progress in chronic lymphocytic leukemia with targeted therapy. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(4):386-388.

Parlez à un spécialiste de l'information. N'hésitez pas à nous joindre afin de connaître les modalités d'accès à un spécialiste de l'information (travailleurs sociaux, infirmières et éducateurs en matière d'oncologie hautement qualifiés). Ils peuvent notamment vous renseigner sur votre type de cancer du sang, sur les traitements ainsi que sur les essais cliniques et la façon d'y accéder. Ce service est offert sans frais, du lundi au vendredi de 9 h à 21 h (HNE).

Pour communiquer avec nous :

- 514 875-1000 (Montréal)
- 1 866 637-0281 (numéro sans frais)

Pour plus d'information
1 866 637-0281
sllcanada.org

Bureau régional (Québec)
740, rue St-Maurice, bureau 602
Montréal QC H3C 1L5
PatientQuebec@lls.org

Notre mission :

Trouver un remède contre la leucémie, le lymphome, la maladie de Hodgkin et le myélome, tout en améliorant la qualité de vie des patients et de leur famille.