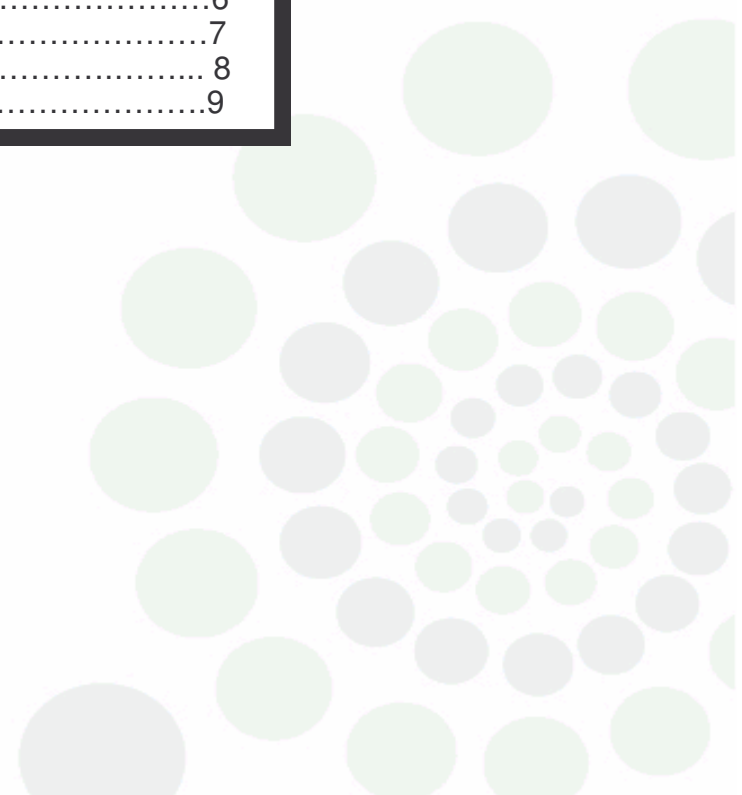


Table des matières

- Bilan et diagnostic en cas de suspicion.....2
- Elements de diagnostic et classification.....3
- Stade A.....4
- Stade B ou C.....5
- Cas particuliers.....6
- Traitement.....7
- Définition des réponses au traitement..... 8
- Surveillance.....9



LEUCEMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

Suspicion de leucémie lymphoïde chronique

BILAN INITIAL :

- Examen clinique :
 - Interrogatoire
 - Antécédents familiaux
 - Symptômes B
 - Recherche d'une splénomégalie
 - Nombre d'aires ganglionnaires atteintes (voir classification de Binet page 3)
 - ✎ si doute clinique sur syndrome de Richter : biopsie ganglionnaire
- Biologie :
 - Numération formule plaquettes + réticulocytes
 - Définition de l'aspect morphologique des lymphocytes : frottis sanguin
 - Immunophénotypage sur sang : définition du score de Matutes (voir page 3)
 - Ionogramme sanguin
 - Créatininémie, clairance de la créatinine
 - Uricémie, calcémie, glycémie
 - LDH, $\beta 2$ microglobuline
 - Bilan hépatique dont bilirubine libre et conjuguée, haptoglobine
 - Bilan sérologique : VIH 1,2 ; hépatite B,C
 - Test de Coombs direct
 - Electrophorèse des protéines
- Bilan morphologique :
 - Radio pulmonaire + échographie abdominale
 - ou TAP si patient jeune et ganglions périphériques

A discuter : détermination du caryotype selon les techniques d'hybridation in situ en fluorescence (FISH) 11q-, 17p, Trisomie12, 13q-

Diagnostic de leucémie lymphoïde chronique (LLC)

Définition du stade de Binet

page 3

Stade A

Stade B

Stade C

Cas particuliers

pages 4,5

ELEMENTS DE DIAGNOSTIC ET CLASSIFICATION

* **Définition d'une LLC** : hyperlymphocytose vraie > 4.000/mm³

** **Score de Matutes** : 5 critères

- Taux faible d'immunoglobuline de membrane monotypique
- Expression de la molécule CD5
- Expression de la molécule CD23
- Expression faible, voire inexistante de CD79b
- Absence d'expression de FMC7

Un score de 4 ou 5 est en faveur d'une Leucémie Lymphoïde Chronique

*** **Classification de Binet**

- Stade A : Hémoglobine >10 g/dl et (ou) plaquettes > 100.000/mm³
❖ Moins de 3 **aires palpables** à l'examen clinique
- Stade B : Hémoglobine >10 g/dl et (ou) plaquettes > 100.000/mm³
❖ 3 **aires palpables** ou plus
- Stade C : Hémoglobine < 10 g/dl et (ou) plaquettes < 100.000/mm³
Examen clinique indifférent

❖ **aires palpables** : chaînes ganglionnaires cervicales, axillaires, inguinales (que l'atteinte en soit unilatérale ou bilatérale), la rate, le foie

*** Critères de maladie active**

- Perte de poids $\geq 10\%$ en moins de 6 mois et/ou fatigue extrême (PS ≥ 2 , incapacité d'accomplir des activités professionnelles ou de la vie quotidienne), et/ou fièvre de plus de 38,5°C pendant 2 semaines ou plus, sans évidence d'infection, et/ou sueurs nocturnes sans évidence d'infection
- Progression de l'anémie et/ou thrombocytopénie
- Anémie autoimmune et/ou thrombocytopénie faiblement sensible(s) aux traitements corticostéroïdes
- Splénomégalie massive (plus de 6 cm au-dessous de la marge costale gauche) ou progressive
- Groupe massif de ganglions (plus de 10 cm dans le plus grand diamètre) ou lymphadénopathie progressive
- Lymphocytose progressive avec une augmentation de plus de 50% pendant plus de 2 mois, ou un temps de doublement de moins de 6 mois.

Stade A

Recommandation ONCORA :
 Abstention thérapeutique
 Inclusion dans essai

Présence de critère(s) de maladie active ?

Traitement
 ➔ page 7

Stade A avec critère(s) de maladie active

Pas de critère(s) de maladie active

Recommandation ONCORA :
 Inclusion dans un essai thérapeutique

A discuter en RCP :

Traitement à considérer en fonction de l'âge et/ou de l'état général :

- **70 ans et moins, PS: 0-1, fonction rénale normale**
6 cures de Fludarabine + cyclophosphamide (FC)
- **plus de 70 ans, PS: 0-1, fonction rénale normale**
- diminution de la dose de FC ou Fludarabine seule
- diminution du nombre de cure si réponse complète
- **PS ≥ 2 , fonction rénale altérée**
6 à 12 cures de Chlorambucil (CLB) : 6 mg/m²/jour, 10 jours/ mois

Surveillance
 ➔ page 9

Traitement
☞ page 7

Critères de maladie active
☞ page 4

Stade B ou C

Présence de symptômes ou maladie active ?

non

oui

Stade B ou C sans symptômes

Recommandation ONCORA :
Surveillance

Recommandation ONCORA :
Traitement en fonction de l'âge
et/ou de l'état général et de la fonction rénale

**Patients de 70 ans et moins,
PS : 0,1 et fonction rénale
normale**

**Patients entre 70 et 75 ans,
PS : 0,1 et fonction rénale
normale**

**Patients de plus de 75 ans,
PS ≥1 et fonction rénale
altérée**

Recommandation ONCORA :
• 6 cures de FC
• ou inclusion dans des essais

Recommandation ONCORA :
• FC avec adaptation des doses
et du nombre de cures
• ou inclusion dans des essais

Recommandation ONCORA :
• 6 à 12 cures de Chlorambucil
en discontinu, soit 6 mg/m²,
10 jours par mois
• ou inclusion dans des essais

Surveillance
☞ page 9

Traitement
page 7

Cas particuliers

Cytogénétique défavorable pour les stades A, B ou C

Contre-indication à la Fludarabine ou Anémie Hémolytique Auto-Immune ou Purpura Thrombopénique auto-immun Stades B ou C

Complications

Recommandation ONCORA :

- stade A : inclusion dans essai thérapeutique : R-FC vs abstention
- stade B ou C : R-FC puis discussion de Campath (anticorps monoclonal anti CD52) surtout si mutation du 17p

A discuter en RCP :

- 6 cures de R-mini CHOP ou R-CHOP
- + corticothérapie : pour le traitement de l'hémolyse

Recommandation ONCORA :

- cas des infections récidivantes et hypogammaglobulinémie : Immunoglobulines polyvalentes : toutes les 3 à 4 semaines pour atteindre un taux de 5 g/l
- si fludarabine : traitement prophylactique avec :
 - Bactrim fort ou Pentamidine si contre-indication ou intolérance + Zelitrex
 - et irradiation des poches de sang

TRAITEMENT

Recommandation ONCORA :

1/ Traitement de base : Fludarabine + Cyclophosphamide :
A favoriser en ambulatoire per os

• en IV :

Fludarabine : 25 mg/m² J1 à J3

Endoxan : 250 mg/m² J1 à J3

• per os : sur 3 ou 5 jours

* Fludarabine : 40 mg/m²/j sur 3 jours

Endoxan : 250 mg/m² sur 3 jours

* Fludarabine : 25 mg/m²/j sur 5 jours

Endoxan : 150 mg/m²/j sur 5 jours

2/ Traitements supplémentaires :

* hypouricémiant à débiter avant le traitement

* antiémétiques type Sétron

* Bactrim fort : 1 cp L, M, V

ou Pentamidine : 1 aérosol / 3 semaines

ou Zelitrex : 1-0-1 / j

* Rituximab (+FC) : 1ère cure à 375 mg/m² puis 500 mg/m²

* Chlorambucil : chez le patient âgé : 6 mg/m²/j, 10 jours/mois

Définition des réponses au traitement

☞ page 8

Surveillance

☞ page 9

DEFINITION DES REPONSES AU TRAITEMENT

Définition de la Réponse Complète (RC)

- à l'examen clinique et au scanner : absence de lymphadénopathies et d'hépatomégalie ou splénomégalie
- absence de symptômes B
- CBC normal :
 - plaquettes $> 100 \times 10^9 / L$
 - leucocytes polynucléaires $> 1.5 \times 10^9 / L$
 - Hb $> 11,0 \text{ g} / dL$ (non transfusé)
- 2 mois après validation de tous les critères précédents, confirmation de cette RC par une biopsie de la moëlle osseuse
 - cet examen doit être normocellulaire (selon l'âge) avec moins de 30% de cellules lymphocytaires. S'il est hypocellulaire, refaire un prélèvement 4 semaines plus tard
 - absence de nodules lymphoïdes

Définition de la Réponse Partielle (RP)

- diminution de 50% ou plus du taux de lymphocytes par rapport à la visite de sélection
- diminution de 50% ou plus des lymphadénopathies et de la taille du foie et de la rate (si hépatomégalie ou splénomégalie au screening)
- et au moins l'un des paramètres suivants :
 - plaquettes $> 100 \times 10^9 / L$ ou 50 % d'amélioration par rapport au screening
 - leucocytes polynucléaires $> 1.5 \times 10^9 / L$ ou 50 % d'amélioration par rapport au screening
 - Hb $> 11,0 \text{ g} / dL$ (non transfusé) ou 50 % d'amélioration par rapport au screening

Définition de la progression de la maladie

- augmentation de 50 % ou plus du produit d'au moins 2 lymphadénopathies ou apparition de nouvelles adénopathies
- augmentation de 50 % ou plus de la taille du foie ou de la rate ou apparition à l'examen clinique d'une hépatomégalie ou splénomégalie
- augmentation de 50 % ou plus du taux de lymphocytes circulants à au moins $5.10^9 / L$
- transformation de la maladie (syndrome de Richter ou leucémie prolymphocytaire avec plus de 55 % de prolymphocytes)

SURVEILLANCE

	Examen	Fréquence
Stade A	<ul style="list-style-type: none">- Examen clinique- NF Plaquettes- Imagerie si point d'appel clinique	Tous les 6 mois
Stade B ou C	<ul style="list-style-type: none">- Examen clinique- NF Plaquettes - Imagerie en fonction de l'examen de référence :<ul style="list-style-type: none">* RP + échographie abdominale* TAP CT	<p>Tous les 3 mois</p> <p>Tous les 6 mois</p>