



Référentiels de prise en charge des cancers en région Centre

Onco-hématologie

2009

Groupe de travail

Participants : MAGDA ALEXIS, LOTFI BENBOUBKER, PHILIPPE COLOMBAT, CAROLINE DARTIGEAS, MARTINE DELAIN, JEAN-JACQUES GIRARD, EMMANUEL GYAN, SEVERINE LISSANDRE, ABDALLAH MAAKAROUN, MICHEL MAIGRE, MARTINE REISENLEITER, MARC RENAUD, PHILIPPE RODON, DELPHINE SENEAL

Sommaire

Qualité des RCP

- 1 - LEUCEMIES AIGUES
- 2 - MYELOUDYPLASIES
- 3 - LEUCEMIE MYELOÏDE CHRONIQUE
- 4 - MALADIE DE VAQUEZ
- 5 - SPLENOMEGALIE MYELOÏDE
- 6 - THROMBOCYTEMIE ESSENTIELLE
- 7 - LEUCEMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE B
- 8 - MYELOME MULTIPLE
- 9 - LEUCEMIE A TRICHOLEUCOCYTES
- 10 - MACROGLOBULINEMIE DE WALDENSTRÖM
- 11 - LYMPHOME HODGKINIENS
- 12 - LYMPHOMES NON HODGKINIENS

ANNEXES

annexe n° 1 : Classification OMS 2008

annexe N°2 : Protocoles ouverts au CHU de Tours

Pour les molécules hors GHS, voir également le Référentiel de Bon Usage (RBU) de l'Institut National du Cancer « Cancers Hématologiques de l'adulte » (site <http://www.e-cancer.fr/>)

Qualité des RCP d'Onco-Hématologie en Région Centre

Liste des membres du Conseil de Structure de spécialité d'Hématologie

MAGDA ALEXIS, LINA AL JASSEM, CHRISTINE ALLAIS, GERARD BERTRAND, LOTFI BENBOUBKER, PHILIPPE COLOMBAT, CAROLINE DARTIGEAS, MARTINE DELAIN, JEAN-JACQUES GIRARD, EMMANUEL GYAN, ODILE LEJARS, CLAUDE LINASSIER, SEVERINE LISSANDRE, ABDALLAH MAAKAROUN, MICHEL MAIGRE, MARTINE REISENLEITER, MARC RENAUD, PHILIPPE RODON, DELPHINE SENEAL, JEAN-MARIE STEIGER, J.F. TOURNAMILLE, CHRISTIAN VILAIN

Réunion du groupe Hématologie du Centre du 3 avril 2009

Relevé des conclusions concernant la qualité des RCP en Région Centre :

Les compétences minimum requises pour le fonctionnement d'une RCP d'Hématologie sont :

- 3 médecins spécialistes
- dont 2 Onco-Hématologues, ou 1 Onco-Hématologue et 1 Oncologue Médical

La RCP de recours régional a été mise en place en juillet 2007 sous forme de visio-conférence. Le quorum de cette RCP est de :

- 3 Onco-Hématologues, ou 2 Onco-Hématologues et 1 Oncologue Médical

Dr Martine REISENLEITER
Référente du secteur public

Dr Gérard BERTRAND
Réfèrent du secteur privé

LEUCEMIES AIGUES

1. DIAGNOSTIC

Il repose sur :

- Myélogramme + Cytochimie + Immunophénotypage + Cytogénétique + Biologie moléculaire

2. BILAN PRETHERAPEUTIQUE

- NFS Plaquettes, Réticulocytes, TP, TCA, Fibrine, Cofacteurs II V VII + X, PDF, Ethanol
- Ionogramme, Créatinine, Glycémie, Bilan hépatique, Uricémie, Calcémie, phosphorémie, LDH
- Lysozyme sanguin et urinaire
- Groupe, Phénotype, recherche d'agglutinines irrégulières, AC anti-HLA
- Sérologies HIV, Hépatite B, Hépatite C
- Groupage HLA + enquête familiale, Sérologie CMV si allogreffe possible (âge < à 65 ans)

3. CLASSIFICATION

Tableau 1 : Caractéristiques des LAL

| Type FAB | Cytologie | Cytochimie | | | Immunologie | Cytogénétique |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| | | MPO | PAS | NASDA-F | | |
| LAL 1 | Petite cellule Noyau régulier Nucléoles - Cytoplasme peu abondant | - | ++ | +/- | Phénotype B 75% CD10+ CD19+ CD20+ | t(9 ;22) t(1 ;19) t(4 ;11) |
| LAL 2 | Grande cellule Noyau irrégulier Nucléoles + Cytoplasme plus abondant | - | ++ | +/- | Phénotype T 21% CD7+ TdT+ CD3+ Phénotype nul 2% Phénotype B et T 2% | t(10 ;14) t(11 ;14) inv(14) |
| LAL 3 | Grande cellule Noyau régulier Nucléoles + Cytoplasme abondant basophile | - | ++ | +/- | Phénotype B 100% | t(8 ;14) t(2 ;8) t(8 ;22) |

MPO = myéloperoxydase, PAS = acide Schiff périodique, NASDA F = estérase inhibée par fluorure de sodium.

Tableau 2 : Caractéristiques des LAM

| Type FAB | Cytologie | Cytochimie | | | Immunologie | Cytogénétique |
|----------|--------------------------------------------------------------|------------|-----|---------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| | | MPO | PAS | NASDA-F | | |
| LAM 0 | Inclassable | + | | | | |
| LAM 1 | Myéloblastique sans maturation Peu ou pas de granulations | + | - | - | CD11+ CD13+ CD15+ CD33+ CD34+ HLA DR + CD14 - CD10 - | t(9;22) Inv(13) |
| LAM 2 | Myéloblastique avec maturation Corps d'Auer | + | - | + | CD33+ CD34+ HLA DR + CD14 - CD10 - | t(8;21) t(6;9) |
| LAM 3 | Promyélocytaire Corps d'Auer en fagots | ++ | - | ++ | CD11+ CD13+ CD33+ HLA DR - CD10 - CD14 - | t(15;17) |
| LAM 4 | Myélomonocytaire M4 éosinophile | ++ | - | ++ | CD11+ CD13+ CD14+ CD33+ HLA DR + CD15+ CD10 - | + 4 del(16) inv(16) t(16;16) |
| LAM 5 | A. monoblastique avec différenciation monocytaire | +/- | - | +++ | HLA DR + CD15+ CD10 - | t(9;11) t(4;11) t(11;17) |
| | B. monoblastique sans différenciation monocytaire | - | +/- | +++ | | |
| LAM 6 | Erythroblastique | - | ++ | - | Glycophorine A | |
| LAM 7 | Mégacaryoblastique | - | +++ | - | CD41+ CD42+ CD61+ | |

Classification OMS 2008 des LAM

Cette classification fait suite à celle de 2001 et s'engage comme la précédente vers l'incorporation des anomalies cytogénétiques et moléculaires dans la définition des leucémies aiguës. Cette classification n'a pas de valeur pronostique directe puisque par exemple les LAM avec anomalies génétiques récurrentes comportent à la fois des LAM de bon et mauvais pronostic.

1) LAM avec anomalies génétiques récurrentes

a. Translocations équilibrées / inversions

Bon pronostic : t(8;21), inv(16), t(15;17)

Intermédiaire : t(9;11), pronostic différent des autres translocations engageant MLL

Mauvais pronostic : t(6;9), inv(3)

t(1;22) (mégacaryoblastique)

b. Mutations génétiques

Favorables : NMP1 muté isolé sans FLT3, CEBP alpha

Défavorables : FLT3, c-KIT

2) LAM liées à des anomalies myélodysplasiques

Définition :

- $\geq 20\%$ de blastes et
 - ATCD de myélodysplasie ou
 - anomalie génétique liée à myélodysplasie (complexe, -7, -5,...) ou
 - dysplasie multilignée
- Absence de radiothérapie ou chimiothérapie antérieure
- Pas d'anomalies cytogénétiques récurrentes

3) LAM thérapie induites

Pas de cytogénétique imposée.

4) Autres LAM

- Reprend la classification FAB (M0 à M7 hors M3), en l'absence d'anomalies cytogénétiques ou moléculaires pouvant les classer ailleurs.
- + LAM basophile
- + Panmyélose avec myélofibrose

5) Sarcome myéloïde

6) Proliférations myéloïdes liées au syndrome de Down

7) Leucémies à cellules dendritiques blastiques plasmocytoïdes

8) Leucémies aiguë avec marqueurs aberrants (séparé LAM dans classification)

Classification OMS des Leucémies aiguës lymphoblastiques (tumeurs à précurseurs cellulaires B ou T)

1. Leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B/lymphome lymphoblastique B
2. Leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B/lymphome lymphoblastique B avec anomalies génétiques récurrentes :
comprend : t(9;22), t(v;11q23) avec MLL réarrangé, t(12;21) pour TEL-AML1, hyperploïdie, hypoploïdie, t(5;14) pour IL3-IgH et t(1;19) pour E2A-PBX1
3. Leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs T/lymphome lymphoblastique T

Le terme leucémie ou lymphome peut être employé indifféremment, selon le type de présentation initial de la maladie, mais dans les 2 situations le même type de blaste est en cause.

NB : La leucémie aiguë lymphoblastique de type Burkitt (appelée LAL3 dans l'ancienne classification franco-américano-britannique FAB) est (OMS) appelée lymphome de Burkitt et incluse parmi les tumeurs à cellules B matures.

4. FACTEURS PRONOSTIQUES

4.1. Facteurs pronostiques des LAL :

- Age (< à 1 an, > à 10 ans)
- GB initiaux > 30 x 10⁹/l
- Syndrome tumoral (organomégalie, atteinte du SNC)
- Anomalies caryotypiques et/ou moléculaire
 - t(4,11) et/ou MLL/AF4+
 - t(1;19) et/ou E2A-PBX1+
 - t(9;22) et/ou BCR-ABL+
 - hypoploïdie, tétraploïdie, hyperploïdie > à 60
- Phénotype immunologique
 - non expression du CALLA (CD10)
 - antigènes myéloïdes positifs
- Corticorésistance
- Chimiorésistance
- Niveau élevé de maladie résiduelle IgH-TCR en fin d'induction

4.2. Facteurs pronostiques des LAM :

- Age (< à 1 an, > à 10 ans)
- GB initiaux > 100 x 10⁹/l
- Syndrome tumoral (atteinte du SNC)
- Classification FAB
 - bon pronostic : M3 et M4 éosinophile
 - mauvais pronostic : M0, M6 et M7
- Anomalies cytogénétiques / moléculaires

- bon pronostic : t(15 ;17) et/ou RAR-PML alpha+, t(8,21) et inv(16)
- Intermédiaire : t(9 ;11)
- mauvais pronostic : anomalies du 11q23 et/ou MLL-ITD+ (sauf t(9 ;11)), du 5 et du 7, anomalies complexes
- Cytogénétique normale :

Mauvais pronostic

Duplication de FLT3
Réarrangement de MLL

Intermédiaire : « triple sauvage » sans mutation de CEBPa, NMP ni duplication FLT3

Bon pronostic

Mutation de NMP sans duplication de FLT3
Mutation de CEBPa

- Phénotype immunologique
 - expression du CD34, de la PGP170 codant pour le gène MDR
 - forme biphénotypique
- Chimiorésistance

5. PRINCIPES THERAPEUTIQUES

Toute leucémie aiguë de novo de moins de 70 ans relève d'une chimiothérapie lourde.

1. LAL de l'enfant à risque standard :

- Induction + Consolidation + Entretien + Prophylaxie neuroméningée.

5.2. LAL de l'adulte et LAL de l'enfant à haut risque :

- Induction + Consolidation intensive avec ou sans autogreffe de cellules souches hématopoïétiques + Entretien + Prophylaxie neuroméningée
- Allogreffe si donneur intrafamilial et âge < à 55 ans ou si RC2.
- Protocoles de recherche clinique :
 - protocole GRAALL

5.3. LAM :

- Induction (type 3+7, myélogramme J15 avec éventuel renforcement)
- Consolidation (dont le nombre dépend de l'allogreffe éventuelle et du type de conditionnement, Aracytine hautes doses pour les LAM de type CBF)
- Intensification avec ou sans autogreffe de cellules souches hématopoïétiques
- Allogreffe si donneur intrafamilial ou non apparenté 10/10 et âge < à 65 ans et :
 - Mauvais pronostic cytogénétique ou moléculaire ou
 - Chimiorésistance ou

- Cytogénétique normale et « triple sauvage » ou
- LAM en RC2
- Entretien pour les patients de plus de 65 ans.
- Discussion de l'allogreffe pour les patients entre 66 et 69 ans si absence de co morbidité et mauvais pronostic de l'hémopathie (FLT3 dupliqué, -7 ...)
- Protocoles de recherche clinique :
 - LAM CBF 2006 (Inv(16) et t(8 ;21))
 - LAM SA 2007 : sujets > 60 ans
 - APL : LAM 3.

5.4. LAM du sujet âgé de plus de 70 ans :

- Peu de bénéfice de l'induction + consolidation + entretien.
- Recommandation : Induction dans le cadre d'un essai clinique ouvert comprenant l'évaluation gériatrique et la qualité de vie.
- Si non éligible pour l'étude clinique, proposer le *Best Supportive Care*.

MYELOYDYSPLASIES

1. DIAGNOSTIC

- NFS (frottis sanguin), plaquettes + réticulocytes
- Examens nécessaires à l'élimination des diagnostics différentiels d'anémie normo-ou macrocytaires arégénératives
- Myélogramme + coloration de Perls
- Caryotype médullaire

2. CLASSIFICATION

Classification FAB (1982)

AR = Anémie réfractaire simple

ASIA = Anémie réfractaire sidéroblastique idiopathique acquise

AREB = Anémie réfractaire avec excès de blastes

AREB - t = Anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation

LMMC = Leucémie myélomonocytaire chronique

| Type | Moëlle | | | Sang | |
|----------|-------------|-------------------|----------------|----------------------------------|-------------|
| | Blastes (%) | Sidéroblastes (%) | Dysmyélopoïèse | Monocytes < 1x10 ⁹ /l | Blastes (%) |
| AR | < 5 | < 15 | + | - | ≤ 1 |
| ARIA | < 5 | > 15 | + | - | ≤ 1 |
| AREB | 5 - 20 | +/- | ++ | - | <5 |
| AREB - t | 20 - 30 | +/- | ++ | +/- | ≥ 5 |
| LMMC | ≤ 20 | +/- | ++ | + | < 5 |

Classification OMS (2002)

| | Sang | Moelle | | |
|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------|
| | | Dysplasie | Blastes | Sidéroblastes en couronne |
| Anémie réfractaire | Anémie absence ou rares blastes | érythroblastique uniquement | < 5% | < 15% |
| Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée | Cytopénies absence ou rares blastes pas de corps d'Auer < 1 x 10 ⁹ /l monocytes | Dysplasie dans > ou égale à 10% des cellules dans > ou égale 2 lignées myéloïdes | < 5% pas de corps d'Auer | < 15% |
| Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne | Anémie absence de blastes | Dysplasie érythroblastique isolée | < 5% de blastes | ≥ 15% |
| Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée et sidéroblastes en couronne | Cytopénie (bicytopénie ou pancytopénie) absence ou rares blastes pas de corps d'Auer < 1 x 10 ⁹ /l monocytes | Dysplasie dans > ou égale à 10 % des cellules dans > ou égale 2 lignées myéloïdes | <5% pas de corps d'Auer | ≥ 15% |
| Anémie réfractaire avec excès de blastes-1 (AREB-1) | Cytopénies < 5 % de blastes pas de corps d'Auer < 1 x 10 ⁹ /l monocytes | Dysplasie uni ou multilignée | 5% à 9% pas de corps d'Auer | |
| Anémie réfractaire avec excès de blastes-2 (AREB-2) | Cytopénies < 5 % à 19 % de blastes +/- corps d'Auer < 1 x 10 ⁹ /l monocytes | Dysplasie uni ou multilignée | 10% à 19 % ± corps d'Auer | |
| Syndrome myélodysplasique non classé | Cytopénies absence ou rares blastes pas de corps d'Auer | Dysplasie unilignée (lignée granuleuse ou mégacaryocytaire) | < 5% de blastes pas de corps d'Auer | |
| Syndrome myélodysplasique avec délétion isolée du chromosome 5 : 5 q - | Anémie < 5% de blastes plaquettes normales ou augmentées | Mégacaryocytes normaux ou augmentés avec noyaux hypolobés | < 5% de blastes pas de corps d'Auer, délétion isolée (5q) | |

La classification OMS 2002 fixe le seuil de blastose médullaire caractérisant une leucémie aiguë à 20%. Par ailleurs, la LMMC rejoint le groupe des Syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs (Cf Annexe N°1)

Classification OMS 2008

Cette nouvelle classification apporte une clarification dans les formes avec dysplasie d'une seule lignée, précédemment classées dans les SMD « inclassables ».

| | Sang | Moelle | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------|
| | | Dysplasie | Blastes | Sidéroblastes en couronne |
| Cytopénie réfractaire avec dysplasie unilignée - Anémie réfractaire - Neutropénie réfractaire - Thrombopénie réfractaire | Uni ou bi-cytopénie. Les pancytopénies sont classées en SMD inclassables | $\geq 10\%$ d'es cellules d'une lignée | $< 5\%$ | $< 15\%$ |
| Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne | Anémie absence de blastes | Dysplasie érythroblastique isolée | $< 5\%$ de blastes | $\geq 15\%$ |
| Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée | Cytopénies absence ou rares blastes ($< 1\%$) pas de corps d'Auer $< 1 \times 10^9/l$ monocytes | Dysplasie dans $>$ ou égale à 10% des cellules dans $>$ ou égale 2 lignées myéloïdes | $< 5\%$ pas de corps d'Auer | $\pm 15\%$ |
| Anémie réfractaire avec excès de blastes-1 (AREB-1) | Cytopénies $< 5\%$ de blastes pas de corps d'Auer $< 1 \times 10^9/l$ monocytes | Dysplasie uni ou multilignée | 5% à 9% pas de corps d'Auer | |
| Anémie réfractaire avec excès de blastes-2 (AREB-2) | Cytopénies $< 5\%$ à 19% de blastes +/- corps d'Auer $< 1 \times 10^9/l$ monocytes | Dysplasie uni ou multilignée | 10% à 19% \pm corps d'Auer | |
| Syndrome myélodysplasique non classé | Cytopénies absence ou rares blastes pas de corps d'Auer | Dysplasie unilignée dans moins de 10% d'une ou plusieurs lignées myéloïdes associées à une anomalie cytogénétique récurrente) | $< 5\%$ de blastes pas de corps d'Auer | |
| Syndrome myélodysplasique avec délétion isolée du chromosome 5 : 5q - | Anémie $< 5\%$ de blastes plaquettes normales ou augmentées | Mégacaryocytes normaux ou augmentés avec noyaux hypolobés | $< 5\%$ de blastes pas de corps d'Auer, délétion isolée (5q) | |

Par ailleurs, il existe en dehors des syndromes myélodysplasiques, des syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs, parmi lesquels des formes inclassables, dont l'anémie réfractaire à avec sidéroblastes en couronne et thrombocytose (RARS-T) (Cf Annexe N°1)

3 BILAN PRETHERAPEUTIQUE

- Bilan hépatique, ferritinémie
- Protidogramme
- CRP, LDH
- Groupe sanguin, phénotype
- Lysozyme sanguin et urinaire
- Dosage d'érythropoïétine sérique endogène (EPO)
- Typage HLA en cas de sujets de moins de 65 ans

4. FACTEURS PRONOSTIQUES

Score IPSS (International Prognostic Scoring System¹):

| | 0 | 0.5 | 1 | 1.5 | 2 |
|------------------------------------|-----|---------------|---------|---------|---------|
| Pourcentage de blastes médullaires | < 5 | 5 - 10 | - | 11 - 20 | 21 - 30 |
| Caryotype* | bon | intermédiaire | mauvais | | |
| Cytopénies | 0/1 | 2/3 | | | |

* pour le caryotype :

- bon pronostic :

- caryotype normal

- perte de l'Y

- délétion 5q

- délétion 20q

- mauvais pronostic :

- anomalies complexes (3 anomalies ou plus)

- anomalies du 7

- pronostic intermédiaire :

- autres situations cytogénétiques

* cytopénies PNN < 1 800/mm³, plaquettes < 100 000/mm³, Hb < 10 g/dL.

Score pour les groupes de risque :

Bas : 0 ; INT 1 : 0.5 – 1 ; INT 2 : 1.5 – 2 ; haut : ≥ 2.5

Score WPSS (WHO-based Prognostic Scoring System²)

| | 0 | 1 | 2 | 3 |
|-------------------------|----------------|---------------|-------------|--------|
| Catégorie OMS | AR, AR-SC, 5q- | CRDM, CRDM-SC | AREB-1 | AREB-2 |
| Caryotype | Favorable | Intermédiaire | Défavorable | - |
| Besoins transfusionnels | Non | Oui | - | - |

Groupes pronostiques :

- Très bas : 0

- Bas : 1

- Intermédiaire : 2

- Elevé : 3-4

- Très élevé : 4-5

Les catégories cytogénétiques sont les mêmes que celles de l'IPSS

La définition de la dépendance transfusionnelle est la suivante : a eu au moins une transfusion de concentrés érythrocytaires toutes les 8 semaines sur une période de 4 mois

¹ Greenberg et al, Blood 1997;89(6):2079-88

² Malcovati et al., JCO 25:3503-10

5. PRINCIPES THÉRAPEUTIQUES

5.1 **Traitement SMD de faible risque** (blastés médullaires < 10 % ou "score IPSS" : *International Prognostic Scoring System Low* ou INT 1).
Standard :

✓ **Traitement symptomatique :**

- Transfusions de culots globulaires si Hb < 80 g/l au minimum (le seuil doit être relevé chez les patients présentant une anémie symptomatique, âgés ou avec une comorbidité notamment cardiologique)
- Surveillance trimestrielle de la ferritinémie chez les patients transfusés
- Antibiothérapie
- Transfusions de plaquettaires en cas d'hémorragie

✓ **Traitement par EPO :**

si le taux d'EPO endogène est inférieur à 500 UI/L (prescription hors AMM, recommandations GFM)

Approche posologique « step down » : dose initiale élevée et diminution éventuelle de la posologie pour maintenir un taux d'hémoglobine cible compris entre 12 et 13 g/dl

- Darbepoétin alpha : ARANESP® : 300 µg/semaine SC
- Epoétine alpha : EPREX® 60 000 UI/semaine SC en 2 ou 3 fois
- Epoétine bêta : NEORECORMON® 60 000 UI/semaine SC en 2 ou trois fois

Approche posologique « step up » : dose initiale standard et augmentation éventuelle de la posologie à 4-6 semaines en l'absence de réponse pour atteindre un taux d'hémoglobine cible compris entre 12 et 13g/dL

- ARANESP : 150 µg/semaine SC
- Epoétine alpha : EPREX® 40000UI/semaine SC
- Epoétine bêta : NÉORECORMON® : 30000 UI/semaine SC

Adjonction possible du G-CSF si absence de réponse à 3 mois pendant 3 mois supplémentaires (recommandations SFH), de manière à maintenir les GR entre 5 et 10 g/dl

En cas d'inefficacité **interrompre le traitement**

✓ **Chélation du fer chez les patients polytransfusés**

* **Indications** (Recommandations du GFM) :

- ferritinémie supérieure à 1 000 µg/L
- présence de signes organiques de surcharge en fer
- atteinte d'un nombre cumulé de 20 concentrés érythrocytaires
- patients candidats à l'allogreffe présentant une surcharge en fer post-transfusionnelle
- espérance de vie estimée supérieure à 1 an

* **Produits disponibles :**

- Desferrioxamine : DESFERAL®
 - 40 mg/kg/j en perfusion SC sur 8 à 10 h
 - Ou en deux injections quotidiennes SC lentes
- Déférasirox : EXJADE® (AMM) si la perfusion de DESFERAL® est inadaptée : Comprimés à 125 et 500 mg.
Prévoir un bilan ophtalmologique (fond d'œil) et ORL (audiogramme) et rénal (clairance de la créatinine) avant traitement

Posologie : 20 mg/kg/j en une prise par jour à adapter à 10 ou 30 mg/kg/j selon l'apport transfusionnel, l'objectif thérapeutique et la créatininémie.

✓ **Lénalidomide : REVLIMID® chez les patients présentant une anomalie 5q31 (Hors AMM)**

Posologie : 10 mg/jour en continu (attention : ce ne sont pas les mêmes doses que pour le myélome)

Bilan préthérapeutique : fonction rénale, fonction thyroïdienne

Surveillance hebdomadaire de la NFS et de la créatinine

Facteurs de croissance granulocytaires dès que les PN sont inférieurs à 1000/mm³

Transfusions de plaquettes si nécessaire

Interruption du traitement et/ou diminution de la posologie à 5 mg/j ou 5 mg tous les deux jours en cas de toxicité

✓ **SAL + Cyclosporine**

MDS de bas risque avec :

- moelle hypoplasique

- expression de HLA DR15

- EPO supérieure à 500 UI/L

- âge inférieur à 60 ans

Options :

✓ Thalidomide chez les patients en perte de réponse à l'EPO ou réfractaires à l'EPO³

Posologie : dose de départ : 50 à 100 mg/j pendant 12 semaines

Evaluation à 8 semaines. Possibilité d'augmentation de dose de 50 à 100 mg/j ou de 100 à 200 mg/j en cas d'absence de réponse.

La Vitamine B6 peut être essayée dans les anémies réfractaires sidérolatiques, de même que le Danazol qui a montré une efficacité sur la thrombopénie dans quelques cas.

5.2 Traitement SMD de haut risque (blastés médullaires > 10 % ou IPSS Int2 ou High).

Standard :

✓ Traitements de support : transfusion, chélation du fer en fonction du monitoring de la ferritine

✓ Allogreffe si sujet jeune, état général correct et donneur intra-familial/fichier.

✓ Agents déméthylants :

- VIDAZA® (5-azacitidine)

Posologie : 75 mg/m²/j pendant 7 jours tous les 28 jours par voie sous-cutanée en deux injections distinctes

- ATU DACOGEN® (decitabine)

- en première ligne LMMC (Protocole terminé)

- en deuxième ligne : après échec d'un traitement de SMD de haut risque quel qu'il soit

Posologie : 15 mg/m²/8h J1 à J3 toutes les 6 semaines⁴

ou 20 mg/m²/j en 1h sur 5 jours toutes les 4 semaines⁵

Options :

✓ **Protocoles GFM**

✓ ARA-C à faible dose chez sujet âgé ou autre traitement cytoréducteur.

³ indication hors AMM autorisée à titre dérogatoire soumis à l'observatoire des prescriptions de thalidomide (L.162-17-2-1 du code de la sécurité sociale)

⁴ Kantarjian et al, Cancer 2006;106 :1794-80

⁵ Kantarjian et al, Cancer 2007;109:265-73

LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE

1. BILAN DIAGNOSTIQUE

Approche diagnostique des syndromes myéloprolifératifs Classification WHO 2008

| | Suspicion de PV | Suspicion de TE | Suspicion de MF | Suspicion de LMC |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Bilan initial | frottis sanguin avec recherche d'anomalies morphologiques | | | |
| | EPO Jak2V617F masse sanguine si Hb<18,5 ou < 16,5 | CRP Ferritine Myélogramme Caryotype Jak2V617F bcr-abl | Myélogramme Caryotype BOM Jak2V617F bcr-abl sur sang LDH | Myélogramme Caryotype bcr-abl sur sang |
| Si résultats non concluants ou discordants | masse sanguine CP gaz du sang BOM écho abdo mutation Jak2 (exon12) | Si Jak2neg : CP BOM masse sanguine | CP Masse sanguine CD34+ | |

CP : cultures de progéniteurs sur sang + moelle

2. CRITERES DIAGNOSTIQUES

- Splénomégalie inconstante
- Hyperplasie granuleuse médullaire et sanguine avec myélémie sans hiatus
- Chromosome Philadelphie ou réarrangement bcr-abl

3. BILAN PRE-THERAPEUTIQUE

- NFS, Plaquettes, Réticulocytes, Fibrine, TP, TCA
- Bilan hépatique, glycémie, ionogramme, créatininémie, uricémie, calcémie
- Groupe, phénotype, Recherche d'agglutinines irrégulières
- Groupage HLA, A B C, DR, DQ, DP, + étude familiale si allogreffe envisagée (possible jusqu'à 65 ans dans le cadre d'une mini-allo).
- Biopsie ostéo-médullaire non nécessaire.
- Echographie splénique en cas d'absence de splénomégalie.
- Vitamine B12.
- Béta-HCG chez la femme.

Mesure du niveau d'expression du transcrit Bcr Abl par PCR quantitative (RQ-PCR) dans le sang ou dans la moelle : intérêt pronostique +++ et de suivi ultérieur sous traitement.

4. FACTEURS PRONOSTIQUES

- **Critères de Sokal** (notamment pour traitement par IMATINIB)
 - L'âge.
 - La taille de la rate (mesure en cm sous le rebords costal, sur la ligne médio-claviculaire gauche).
 - Le taux des plaquettes.
 - Le pourcentage de blastes dans le sang.
- **Critères de GRATWOHL** (en cas d'allogreffe) notamment pour poser au mieux l'indication d'une greffe d'emblée.

5. PRINCIPES THERAPEUTIQUES

1/ Au diagnostic, l'**HYDREA** (50 mg/kg si GB > 50 000/mm³; 20 mg/kg si GB entre 10 et 50 000/mm³) garde sa place en cas d'hyperleucocytose symptomatique et/ou de thrombocytose > 1 000 000/mm³, pour avoir une chute plus rapide de la leucocytose, avant de débiter un traitement spécifique. Hypouricémiants systématiquement associés + hyperhydratation alcaline.

2/ **Le traitement de référence actuellement est l'imatinib (GLIVEC)** à la dose de 400 mg/jour (phase chronique) (600 mg/jour en phase accélérée ou crise blastique).

Le traitement peut être débuté d'emblée, en l'absence d'hyperleucocytose symptomatique et/ou de thrombocytose importante.

➤ **Suivi sous traitement :**

* *clinique* à M1, M3, M6, M12 la première année, puis tous les 4-6 mois par la suite.

* *biologique* (NFS plaquettes, bilan hépatique, créatininémie, uricémie), une fois/semaine le 1^{er} mois, puis une fois/mois la première année.

- *caryotype médullaire* à M3, M6, M12 et tous les 6 mois jusqu'à obtention de rémission cytogénétique complète puis une fois/an

- *biologie moléculaire* pour mesure quantitative du transcrite Bcr-Abl par RQ-PCR tous les 3 mois la première année, puis tous les 6 mois par la suite.

Le traitement doit être poursuivi sans limite de durée chez les patients répondeurs.

➤ **Résistance à l'imatinib :**

- Critères de résistance à l'imatinib :
 - Absence de rémission hématologique à 3 mois
 - Absence de réponse cytogénétique majeure à 12 mois
 - Absence de réponse moléculaire majeure à 18 mois
 - Mutation de Bcr-Abl diminuant la sensibilité à l'imatinib.
- La recherche de mutation est recommandée chez les patients réfractaires primaires ou présentant une progression moléculaire, cytogénétique, hématologique ou clinique pour guider l'alternative thérapeutique (IT2 en cas de mutation).

Le dosage plasmatique d'imatinib (Bordeaux ; pris en charge par Novartis) peut également conduire à augmenter la dose avant de changer d'ITK et seulement si le traitement permet d'obtenir au moins une réponse cytogénétique mineure

➤ **Réponse à l'imatinib 400 mg/j en première ligne en phase chronique : critères de l'ELN en 2009 :**

| | Echec | Réponse suboptimale | Réponse optimale | Vigilance |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Diagnostic | | | | - Haut risque - del 9q - ACA dans les cellules Ph1+ |
| A 3 mois | Absence de RHC | < RHC Pas de RCy (Ph > 95%) | RHC RCy au moins mineure | |
| A 6 mois | < RHC Ph1 > 95 % | 95 % ≥ Ph1 > 35 % | Ph1 ≤ 35 % | |
| A 12 mois | Ph1 > 35 % | Ph1 > 0 % | Ph1 = 0 % | < RMolM |
| A 18 mois | Ph1 > 0 % | < RMolM | RMolM | |
| A tout moment | Perte RHC Perte RCyC Mutation majeure ACA dans les cellules Ph1+ | Perte de RMolM Mutation mineure | RMM stable ou s'améliorant | ↑ transcrit ACA dans les cellules Ph1- |

ACA : anomalies chromosomiques additionnelles

3/ Inhibiteurs de tyrosine-kinase de 2^{ème} génération (ITK 2) dans les formes résistantes ou en cas d'intolérance à l'imatinib :

- **SPRYCEL (dasatinib)** à la dose de 100 mg/j en 1 seule prise, efficace sur les mutations de la région de la boucle P mais non sur les mutations touchant l'a.a. 315.
- **TASIGNA (nilotinib)** à la dose de 400 mg deux fois par jour

4/ Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques en cas d'échec des ITK

Les indications d'allogreffe sont devenues beaucoup plus rares depuis l'utilisation des ITK :
Indications à privilégier en cas de mutation T315I

- **Allogreffe génodentique** chez les malades < **65 ans**, soit d'emblée en fonction de l'index de Sokal ou de Gratwohl (score 0 à 1, sujet < 20 ans), soit en cas d'échec des ITK (pas de rémission hématologique complète à 3 mois ou rechute hématologique la première année).

Intérêt de la faire dans l'année du diagnostic, intérêt également du suivi moléculaire post-greffe.

- **Allogreffe sur fichier** chez les malades < **45 ans** en cas d'échec des ITK et en l'absence de donneur génodentique.

5/ Autres traitements possibles :

a/ Anagrelide (XAGRID) si forme thrombocytemique, en association au traitement spécifique.

b/ Homoharringtonine en cas de résistance aux ITK.

c/ Association INTERFERON (5 000 000 UI/m²/jour en continu) + ARACYTINE (20 mg/m²/jour, 10 jours/mois), en cas d'intolérance majeure ou d'échec aux ITK et en l'absence de possibilité de greffe. Maintien possible de l'ITK si réponse simplement insuffisante.

Recommandations thérapeutiques : les propositions de travail de M. Baccarani (université de Bologne)

| | |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Première ligne | Imatinib 400 mg/l |
| Intolérance à l'imatinib | Dasatinib ou nilotinib |
| Réponse suboptimale à l'imatinib 400 mg/j | poursuite de l'imatinib ou dasatinib ou nilotinib |
| Echec de l'imatinib 600-800 mg/j | Dasatinib ou nilotinib |
| Echec du dasatinib/nilotinib | Allogreffe hématopoïétique |
| Réponse optimale à l'imatinib | Poursuite de l'imatinib à la même dose |

MALADIE DE VAQUEZ

1. BILAN DIAGNOSTIQUE

Approche diagnostique des syndromes myéloprolifératifs Classification WHO 2008

| | Suspicion de PV | Suspicion de TE | Suspicion de MF | Suspicion de LMC |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Bilan initial | frottis sanguin avec recherche d'anomalies morphologiques | | | |
| | EPO Jak2V617F masse sanguine si Hb < 18,5 ou < 16,5 | CRP Ferritine Myélogramme Caryotype Jak2V617F bcr-abl | Myélogramme Caryotype BOM Jak2V617F bcr-abl sur sang LDH | Myélogramme Caryotype bcr-abl sur sang |
| Si résultats non concluants ou discordants | masse sanguine CP gaz du sang BOM écho abdo mutation Jak2 (exon12) | Si Jak2neg : CP BOM masse sanguine | CP Masse sanguine CD34+ | |

CP : cultures de progéniteurs sur sang + moelle

2. CRITERES DIAGNOSTIQUES

Le diagnostic sera retenu sur les critères internationaux proposés par *Tefferi et Al. (Blood, 15/08/07, Volume 110, Number 4, p 1092-1097)*

Critères révisés proposés par l'OMS pour le diagnostic de PV en 2007

Le diagnostic exige la présence de deux critères majeurs et d'un critère mineur ou la présence du premier critère majeur associé à deux critères mineurs.

Critères majeurs

1. Hémoglobine > 18,5 g/dL chez l'homme et 16,5 g/dL chez la femme ou toute autre preuve de l'augmentation de la masse globulaire érythrocytaire (*)
2. Présence de *JAK2V617F* ou d'autres mutations fonctionnellement similaires (par exemple mutation de *JAK2* exon 12)

Critères mineurs

1. Biopsie médullaire montrant, en fonction de l'âge, une hyperplasie cellulaire portant sur les lignées érythrocytaire, granulocytaire, mégacaryocytaire (panmyélose)
2. Taux d'érythropoïétine sérique au-dessous des valeurs normales de référence
3. Pousse spontanée des progéniteurs érythrocytaires *in vitro*

*Hémoglobine ou hématocrite > 99^e percentile des valeurs spécifiques de référence en fonction de l'âge, du sexe, de l'altitude de résidence

ou hémoglobine > 17 g/dL chez l'homme, 15 g/dL chez la femme associée à la preuve d'une augmentation d'au moins 2 g/dL par rapport aux valeurs antérieures (mais sans atteindre les valeurs seuils citées plus haut) ne pouvant s'expliquer par la correction d'une carence martiale

ou masse globulaire érythrocytaire > 25 % de la valeur normale calculée.

Pour des raisons de facilité de réalisation des examens, il est recommandé , si les 2 critères majeurs sont retenus, de procéder dans l'ordre :

- 1/-dosage d'EPO
- 2/-BOM
- 3/-Culture des progéniteurs

3. BILAN PRETHERAPEUTIQUE

- NFS, Plaquettes, Réticulocytes, Fibrine, TP, TCA.
- Bilan hépatique, glycémie, ionogramme, créatininémie, uricémie, calcémie.
- Groupe, phénotype, Recherche d'agglutinines irrégulières.

4. PRINCIPES THERAPEUTIQUES

1/ En cas de polyglobulie sévère (hématocrite > 60 % chez un homme ou > 50 % chez une femme) et/ou de signes cliniques d'hyperviscosité, ou en cas de risque vasculaire important, débiter par des **saignées** de 400 cc (200 à 300 cc chez les sujets âgés), 2 à 3 fois par semaine, ou tous les jours si nécessaire, +/- compensation volumique par un soluté macro-moléculaire, jusqu'à ramener l'hématocrite < 50 % chez l'homme ou < 45 % chez la femme.

2/ Le traitement de fond repose sur l'**HYDREA**, pour maintenir un hématocrite < 45 % chez l'homme ou < 42 % chez la femme.

Il est recommandé de ne prescrire le **VERCYTE** qu'en 2^{ème} intention en raison de son risque leucémogène (actualisation de l'étude de *Kiladjian et al* présentée à l'ASH 2008).

3/ Associer au traitement :

- **Les hypo-uricémiants** en début de traitement.
- **L'ASPIRINE** à faible dose (75 à 100 mg/jour) en l'absence de contre-indication.

4/ Il est possible également d'utiliser l'**INTERFERON** (INTERFERON Standard 3 millions UI/m², 3 fois par semaine ou INTERFERON pégylé : PEGASYS 180 gamma/semaine) qui s'avère sur les premières études publiées, aussi efficace que les traitements cytoréducteurs classiques et a l'avantage de ne pas être leucémogène (intérêt chez femmes avec désir de grossesse et malades jeunes). Il permet en outre une réponse moléculaire avec diminution du nombre d'allèles mutés de JAK-2 (*Kiladjian JJ* communication ASH 2006)

5/ Le **Phosphore radioactif** garde peu d'indication et doit concerner des patients > 65 ans dont la surveillance est difficile.

6/ Nécessité d'une surveillance très régulière de l'hémogramme, hebdomadaire lors de la mise en route du traitement.

SPLENOMEGALIE MYELOÏDE

1. BILAN DIAGNOSTIQUE

Approche diagnostique des syndromes myéloprolifératifs Classification WHO 2008

| | Suspicion de PV | Suspicion de TE | Suspicion de MF | Suspicion de LMC |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Bilan initial | frottis sanguin avec recherche d'anomalies morphologiques | | | |
| | EPO Jak2V617F masse sanguine si Hb<18,5 ou < 16,5 | CRP Ferritine Myélogramme Caryotype Jak2V617F bcr-abl | Myélogramme Caryotype BOM Jak2V617F bcr-abl sur sang LDH | Myélogramme Caryotype bcr-abl sur sang |
| Si résultats non concluants ou discordants | masse sanguine CP gaz du sang BOM écho abdo mutation Jak2 (exon12) | Si Jak2neg : CP BOM masse sanguine | CP Masse sanguine CD34+ | |

CP : cultures de progéniteurs sur sang + moelle

2. CRITERES DIAGNOSTIQUES

Le diagnostic sera retenu sur les critères internationaux proposés par *Tefferi et Al. (Blood, 15/08/07, Volume 110, Number 4, p 1092-1097)*

Le diagnostic exige la présence des trois critères majeurs et de deux critères mineurs suivants :

Critères majeurs

1. Présence d'une prolifération mégacaryocytaire et des atypies morphologiques (*) habituellement accompagnées par la présence de fibrose réticulinique ou collagène, ou en l'absence de fibrose réticulinique significative, les anomalies morphologiques mégacaryocytaires doivent être accompagnées par une augmentation de la cellularité médullaire caractérisée par une prolifération granuleuse et souvent une érythropoïèse diminuée (*i.e.* phase cellulaire ou préfibrotique de la maladie)
2. Absence des critères retenus par l'OMS en faveur du diagnostic de :
PV (Maladie de Vaquez) (a), LMC (leucémie myéloïde chronique) (b), MDS (syndrome myélodysplasique) (c) ou d'une autre maladie maligne de la lignée myéloïde (d)
3. Démonstration de la mutation *JAK2V617F* ou d'un autre marqueur de clonalité (*e.g.* *MPLW515L/K*)
Ou, en l'absence de marqueur de clonalité, démonstration de l'absence d'argument en faveur d'une myélofibrose due à la présence d'une maladie inflammatoire sous jacente ou d'une affection néoplasique

Critères mineurs

1. Leuco-érythroblastose sanguine (e)
2. Augmentation des taux sériques de lactate dehydrogenase (LDH) (e)
3. Anémie (e)
4. Splénomégalie palpable (e)

(*)Eléments regroupés en amas denses, de taille variant de petite à grande, dont le rapport nucléocytoplasmique est anormal avec un aspect hyperchromatique, bulbeux ou irrégulièrement contourné des noyaux.

(a) En présence d'une ferritinémie basse l'exclusion d'une PV repose sur l'absence d'augmentation, après traitement martial, de l'hématocrite ou de l'hémoglobine au dessus des valeurs définissant le phénotype polyglobulie

L'exclusion de la PV est basée sur les taux Hb et d'hématocrite la mesure du volume sanguin isotopique n'est pas requise.

(b) Requiert l'absence de BCR-ABL.

(c) Requiert l'absence de dysérythropoïèse et de dysgranulopoïèse.

(d) Secondaires à une infection, une maladie auto-immune, un état inflammatoire chronique, une leucémie à tricholeucocytes, une autre pathologie maligne lymphoïde, un cancer métastatique, une myélopathie (chronique) toxique. Il faut noter que les patients, dont l'état peut s'associer à une myélofibrose réactionnelle, ne sont pas obligatoirement exempts de PMF et ce diagnostic doit donc être accepté si les autres critères sont remplis.

(e) Le degré de ces anomalies varie entre des valeurs juste au dessus de la normale jusqu'à des anomalies importantes.

3. FACTEURS PRONOSTIQUES (LILLE)

Hémoglobine < 10 g

GB < 4 000 ou > 30 000.

Caryotype sur sang dans les formes sans facteur péjoratif (péjoratif si anormal)

4. PRINCIPES PRE-THERAPEUTIQUES

- Bilan hépatique, glycémie, ionogramme, créatininémie, uricémie, calcémie.
- Groupe, phénotype, recherche d'agglutinines irrégulières.
- Cinétique du Fer 59 et durée de vie des hématies en bilan pré-splénectomie.

5. PRINCIPES THERAPEUTIQUES

1° Simple surveillance si asymptomatique

2° Ne traiter que les formes symptomatiques :

A/ Traitements conventionnels

- *Transfusions +++ en cas d'Hg < 8 g/dl* pour tenir compte de l'hémodilution,
- *Antibiothérapie.*
- *Hypouricémiants.*
- *Androgénothérapie* : à essayer systématiquement en phase cytopénique, notamment par DANATROL 600 à 800 mg/j (efficace dans 1/3 des cas d'anémie et dans 1/2 des cas de thrombopénies) avec un délai d'action de 3 à 6 mois
- *Corticothérapie* en cas d'anémie hémolytique auto-immune.
- *EPO*, si taux d'EPO endogène bas (< 10 % des cas), parfois efficace
- *THALIDOMIDE* : à doses faibles (50 à 100 mg/j) efficace sur les cytopénies dans 30 à 50% des cas en moins de 3 mois⁶, associé éventuellement à une corticothérapie à doses dégressives
- *HYDREA (ou VERCYTE)* dans les formes prolifératives : > 30 000GB, thrombocytose > 500 000, ou splénomégalie volumineuse débordant de > 10 cm le rebord costal, efficace dans 50% des cas (splénomégalie, leucocytose) à 80% des cas (thrombocytose)
- *Splénectomie ou radiothérapie splénique* : à discuter en cas de splénomégalie massive symptomatique avec hypersplénisme après échec du traitement médical

B/ Allogreffe

Indiquée dans les formes de mauvais pronostic si âge < à 65 ans (seul traitement curateur) : à proposer rapidement en cas d'apparition de l'un des facteurs suivants :

- anémie < 10 g/dl ou nécessité de transfusions de CGR
 - myélofibrose de grade III
 - anomalie cytogénétique clonale
- thrombopénie

3° Inhibiteurs de JAK-2 V617F : en cours de développement

Premiers résultats encourageants avec diminution de la taille de la rate et une amélioration de l'état général.

⁶ indication hors AMM autorisée à titre dérogatoire soumis à l'observatoire des prescriptions de thalidomide (L.162-17-2-1 du code de la sécurité sociale)

THROMBOCYTEMIE ESSENTIELLE

1. BILAN DIAGNOSTIQUE

Approche diagnostique des syndromes myéloprolifératifs Classification WHO 2008

| | Suspicion de PV | Suspicion de TE | Suspicion de MF | Suspicion de LMC |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Bilan initial | frottis sanguin avec recherche d'anomalies morphologiques | | | |
| | EPO Jak2V617F masse sanguine si Hb<18,5 ou < 16,5 | CRP Ferritine Myélogramme Caryotype Jak2V617F bcr-abl | Myélogramme Caryotype BOM Jak2V617F bcr-abl sur sang LDH | Myélogramme Caryotype bcr-abl sur sang |
| Si résultats non concluants ou discordants | masse sanguine CP gaz du sang BOM écho abdo mutation Jak2 (exon12) | Si Jak2neg : CP BOM masse sanguine | CP Masse sanguine CD34+ | |

CP : cultures de progéniteurs sur sang + moelle

2. BILAN PRE-THERAPEUTIQUE

- Bilan hépatique, glycémie, ionogramme, créatininémie, uricémie, calcémie
- Groupe, phénotype, Recherche d'agglutinines irrégulières

3. CRITERES DIAGNOSTIQUES

Le diagnostic sera retenu sur les critères internationaux proposés par *Tefferi et Al. (Blood, 15/08/07, Volume 110, Number 4, p 1092-1097)*

Le diagnostic exige la présence des quatre critères suivants :

1. Augmentation persistante du nombre de plaquettes $\geq 450 \times 10^9/L$ (a)
2. Prolifération, en biopsie médullaire, prédominant sur la lignée mégacaryocytaire et faite d’une majorité d’éléments mûrs et de grande taille. Pas d’augmentation significative de la granulopoïèse neutrophile ni de l’érythroïèse et pas d’excès d’éléments immatures dans ces deux lignées
3. Absence des critères retenus par l’OMS en faveur du diagnostic de PV (b), MPF (myélofibrose primitive) (c), LMC (leucémie myéloïde chronique) (d), MDS (syndrome myélodysplasique) (e) ou d’une autre maladie maligne de la lignée myéloïde
4. Démonstration de la mutation *JAK2V617F* ou d’un autre marqueur de clonalité ou en l’absence de marqueur de clonalité : absence d’argument en faveur d’une thrombocytose réactionnelle (f)

(a) Durant la période d’évaluation.

(b) L’exclusion de la PV requiert, en présence d’une ferritinémie basse, l’absence, après traitement martial, d’augmentation de l’hématocrite ou de l’hémoglobine au-dessus des valeurs définissant le phénotype polyglobulie. L’exclusion de la PV est basée sur les taux d’hémoglobine et sur l’hématocrite. La mesure de la masse globulaire n’est pas nécessaire.

(c) Requiert l’absence de fibrose réticulinique significative et de toute fibrose collagène ; l’absence d’érythromyélie sanguine ; l’absence d’hypercellularité médullaire manifeste (fonction de l’âge), accompagnée d’un aspect des mégacaryocytes typique de myélofibrose primitive (éléments regroupés en amas denses, de taille variant de petite à grande, dont le rapport nucléo/cytoplasmique est anormal avec un aspect hyperchromatique, bulbeux ou irrégulièrement contourné des noyaux).

(d) Requiert l’absence de BCR-ABL.

(e) Requiert l’absence de dysérythroïèses et de dysgranulopoïèse.

(f) Les causes de thrombocytose réactionnelles incluent la présence d’une carence martiale, d’un antécédent de splénectomie, d’une intervention chirurgicale récente, d’infection, d’inflammation, de « collagénose », de cancer métastatique, de syndrome lymphoprolifératif. Cependant si les trois premiers critères sont présents, l’existence d’une des causes précédentes de thrombocytose réactionnelle, n’exclue pas l’existence d’une TE associée.

4. PRINCIPES THERAPEUTIQUES

Ils dépendent du risque thrombotique mais aussi hémorragique, (notamment en cas de plaquettes $> 1M$ et surtout $> 1,5 M/mm^3$)

➤ **On peut distinguer 3 groupes de risque thrombotique :**

- *haut risque* : > 60 ans
et/ou antécédent de thrombose
- *risque intermédiaire* : présence de facteurs de risque cardiovasculaires
(HTA, diabète, hypercholestérolémie et tabagisme)
- *faible risque* : < 60 ans
et absence de thrombose
et absence de facteur de risque cardiovasculaire

L’hyperleucocytose et le statut mutationnel JAK-2 sont également des facteurs de risque thrombotique mais non encore validés dans la prise en charge thérapeutique

➤ **Indications thérapeutiques** (Tableau 2) (Réf : Viallard JF. , Parrens M. *Avancées récentes dans la thrombocytémie essentielle, MT,2009 ;15 :35-46*)

| | risque thrombotique | | |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | élevé | intermediaire | bas |
| Pas de phénomènes hémorragiques | HU en 1 ^{re} intention (IFN- α si grossesse), Anagrelide ou INF- α si intolérance ou résistance à HU + Aspirine | Aspirine Pas de cytoréducteur | Abstention ou aspirine |
| Phénomènes hémorragiques sévères | HU (IFN- α si grossesse), Anagrelide ou INF- α si intolérance ou résistance à HU | CYTORÉDUCTEUR (à discuter selon l'âge : anagrelide ou INF- α si sujet jeune en raison de la toxicité à long terme de HU) | CYTORÉDUCTEUR (à discuter selon l'âge : anagrelide ou INF- α si sujet jeune en raison de la toxicité à long terme de HU) |

➤ **Correction des facteurs de risque :**

- traitements spécifiques en cas de diabète, de dyslipidémie, d'HTA
- arrêt du tabac vivement conseillé
- oestroprogestatifs et certains traitements hormonaux substitutifs de la ménopause contre-indiqués
- traitement anticoagulant préventif parfois envisagé en cas de situation à risque (alitement prolongé, voyage de longue durée, chirurgie, grossesse...) surtout s'il existe des anomalies de thrombophilie associées.

LEUCEMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE B

1. DIAGNOSTIC CLINIQUE ET BIOLOGIQUE

Examen clinique, OMS, signes généraux, syndrome tumoral, syndrome infectieux

NFS (Lc > 4000/mm³)

Immunophénotypage Lc sanguin, de score 4 ou 5 de Matutes ⇒ diagnostic de certitude (sIg faible densité, CD5, CD23, CD22 ou CD79b faible densité ou négatif, FMC7 négatif)

Fonction rénale et bilan hépatique, LDH, β_2 microglobuline, EPS, bilan d'hémolyse, acide urique
Sérologies virales, HIV, Hépatites B, C et CMV

Si doute diagnostic, recherche d'anomalies chromosomiques/moléculaires spécifiques (IgH-CCND1, IgH-BCL1), biopsie ganglionnaire, bilan médullaire

2. BILAN PRONOSTIQUE ET COMPLEMENTAIRE

Facteurs pronostiques ou facteurs prédictifs de réponse thérapeutique

- **ZAP-70 et CD38**, lors de l'immunophénotypage diagnostique (ZAP-70 ≥ 20% et CD38 ≥ 30%, de mauvais pronostic)
- Caryotype standard et **FISH**, recherche d'anomalies chromosomiques (del(13q), Tri(12) // del(11q) et del(17p) de mauvais pronostic)
 - del(11q) ⇒ réponse de courte durée après traitement de type FC
 - del(17p) ⇒ résistance aux alkylants et analogues des purines
- **Statut mutationnel IgV_h**, muté ou non muté (de mauvais pronostic)

⇒ la réalisation de ces facteurs pronostiques est à adapter en fonction de l'objectif thérapeutique propre à chaque patient (notamment chez les patients âgés si attitude thérapeutique peu ou non agressive).

Scanner cervical, thoracique, abdominal et pelvien, en fonction de l'objectif thérapeutique
Evaluation de la fonction cardiaque si indiquée

3. CRITERES DE TRAITEMENT

Initiation d'un traitement pour les patients de stade B ou C de la classification de Binet (maladie évolutive), ou de stade A avec critère d'agressivité.

Les critères d'agressivité sont définis comme suit :

- Signes généraux : fatigue extrême, amaigrissement (≥10%), fièvre, sueurs nocturnes
- Splénomégalie massive (≥ 6 cm sous le rebord costal)
- Bulk ganglionnaire
- Augmentation rapide de la lymphocytose, d'au moins 50% en 2 mois ou temps de doublement < 6 mois

Evaluation de la réponse selon les critères NCI-WG 96 (*Cheson, Blood 96 ;87 ; 4990-4997*), à adapter selon l'objectif thérapeutique propre à chaque patient (notamment la réalisation du bilan médullaire)
L'évaluation de la maladie résiduelle s'envisage essentiellement dans le cadre de protocoles de recherche clinique ou en vue d'une allogreffe.

4. TRAITEMENT DE PREMIERE LIGNE

1/ Sujets jeunes ≤ 65 ans :

Tout choix thérapeutique s'appuie sur le **profil du patient** (*fit ou unfit*, en fonction des comorbidités) et les **caractéristiques propres de la maladie** (caractère évolutif, facteurs pronostiques).

Schéma de référence, RFC, cycles de 28 jours

- rituximab, 375 mg/m² J1 cycle 1 puis 500 mg/m² J1 cycles 2 à 6
- fludarabine, 40 mg/m², po, J2-J4 cycle 1 puis J1-J3 cycle 2 à 6
- cyclophosphamide, 250 mg/m², po, J2-J4 cycle 1 puis J1-J3 cycle 2 à 6

En l'absence de délétion 17p (≤ 10%) et de contre-indication à l'un des composants

Adaptation de dose selon la clairance de la créatinine

Antibioprophylaxie, Bactrim®(80/400mg) 1/jour ou Bactrim®Forte (160/800mg) 3/semaine

Zelitrex® (500mg) 2/jour ou Aciclovir® (200 mg) 4/jour

(Si intolérance au Bactrim®, aérosol de pentacarinate, (300mg), 1/mois)

⇒ Jusqu'à récupération d'un taux de Lc TCD₄ ≥ 200 /mm³

A l'initiation du traitement, prévention et surveillance du syndrome de lyse et de réaction dite de première perfusion du rituximab si lymphocytose > 25 x 10⁹ /L et/ou forte masse tumorale, hydratation IV suffisante et traitement hypouricémiant associé à un bolus de corticoïdes pré-rituximab (en plus de la prémédication classique)

Surveillance de la toxicité hématologique et infectieuse aiguë et tardive

Si délétion 17p-, traitement de type Campath®

- 30 mg 3x/semaine IV ou S/C pendant 4 à 12 semaines

- escalade de dose sur 3 jours consécutifs de 3, 10 et 30 mg selon tolérance

En l'absence de contre-indication au Campath®

Antibioprophylaxie : Bactrim®(80/400mg) 1/ jour ou Bactrim®Forte (160/800mg) 3/semaine

Zelitrex® (500mg) 2/jour ou Aciclovir® (200 mg) 4/jour

(si intolérance au Bactrim®, aérosol de pentacarinate, (300mg), 1/mois)

Monitoring de réactivation du CMV 1x/semaine

Surveillance de la toxicité hématologique et infectieuse aiguë et tardive

2/ Sujets âgés > 65 ans :

Le choix d'une stratégie thérapeutique est plus délicat chez les patients âgés. Il est utile de se référer à des échelles gériatriques spécifiques (CGA, *comprehensive geriatric assessment*). Ainsi, peuvent se définir trois groupes de patients,

- groupe 1 ou *fit elderly*, patients indépendants et sans comorbidités associées
- groupe 3 ou *frail elderly*, patients fragiles, dépendants dans plus d'une activité de la vie quotidienne, présentant au moins trois comorbidités et au moins un syndrome gériatrique
- le groupe 2, état intermédiaire.

⇒ 75 % des patients appartiennent au groupe 1 à 70 ans, 10% à l'âge de 90 ans.
Plus simple, le CIRS (*cumulative illness rating scale*), score de comorbidités, peut être utilisé.

Groupe 1 ou patients indépendants avec score CIRS ≤ 6 :

- **schéma de référence RFC**, adapté à la clairance de la créatinine
- ⇒ Adaptation du traitement envisageable, diminution de dose et/ou du nombre de cures
- **si délétion 17p-, traitement de type Campath®**, 10 à 30 mg pendant 4 à 12 semaines

Groupe 2.

- **schéma de référence RFC**, adapté à la clairance de la créatinine, avec adaptation du traitement d'emblée : diminution de dose et/ou du nombre de cures
- **schéma de type fludarabine seul, FC, RF**, adapté à la clairance de la créatinine, avec adaptation du traitement envisageable: diminution de dose et/ou du nombre de cures
 - **F** : fludarabine, 40 mg/m², po, J1-J5 - cycle 1 à 6
 - **FC** : fludarabine, 40 mg/m² + cyclophosphamide, 250 mg/m², po, J1-J3 - cycle 1-6
 - **RF** : rituximab, 375 mg/m² J1 cycle 1 puis 500 mg/m² J1 cycle 2 à 6 + fludarabine, 40 mg/m², po, J1-J5 - cycle 1 à 6
- **Chloraminophène en continu ou discontinu, à dose réduite ou non**

Groupe 3, approche palliative, contrôle des symptômes liés à la maladie avec un effet bénéfique sur la qualité de vie +/- Chloraminophène en continu ou discontinu à dose réduite

3/ Traitement de support :

D'intérêt particulier, notamment chez les patients âgés,

- Facteurs de croissance, EPO, G-CSF, afin de limiter la toxicité hématologique
 - Sétrons afin de limiter la toxicité digestive
 - Immunoprophylaxie, immunoglobulines polyvalentes, selon les recommandations des bonnes pratiques cliniques des Hôpitaux Universitaires Français
- (http://www.adiph.org/bonusage/IGIV_bon_usage_CHU_0605.pdf)

5. TRAITEMENT DES RECHUTES OU FORMES REFRACTAIRES

Comme défini au *Traitement de première ligne*, le profil du patient (âge, comorbidités) et les caractéristiques de la maladie (maladie évolutive, traitements antérieurs reçus et réponse obtenue, rechute précoce ou tardive, indication d'allogreffe) sont à prendre en compte. Les posologies, mesures préventives et traitement de support de ces différents schémas thérapeutiques sont détaillés ci-dessous.

1/ Rechutes précoces (rechutes < 12 mois post-traitement) et **formes réfractaires** (absence de réponse ou progression de la maladie < 6 mois post-traitement)

Traitement antérieur : F, FC, RF, parfois chloraminophène

⇒ **RFC**

⇒ **PCR**, pentostatine 2 mg/m² J1 + cyclophosphamide 600 mg/m² J1 + rituximab 375 mg/m² J1 - 6 cycles de 21 jours

⇒ **Campath®**, formes avec délétion 17p- et peu tumorales

⇒ **Campath®-DXM**, formes avec délétion 17p- et tumorales (essai CLL2o)

Traitement antérieur : RFC ou PCR

⇒ **Campath®**, formes avec ou sans délétion 17p- et peu tumorales

⇒ **Campath®-DXM**, formes avec ou sans délétion 17p- et tumorales (essai CLL2o)

⇒ **R-DHAP ou R-miniCHOP**

⇒ **R-DXM** (*Indication hors référentiel à défaut et par exception à discuter au cas par cas en RCP (Art. L 162-22-7 - Décret N° 2008-1121). Argumentation, références bibliographiques et fiche RCP dans dossier médical obligatoire.*)

⇒ **Indication d'allogreffe** : *recommandations EBMT (Dreger, Leukemia 2007 ; vol 21 n° 1, 12-17), pour les sujets jeunes*

- Non réponse ou rechute précoce < 12 mois après traitement de type analogues des purines seul
- Rechute précoce < 24 mois après autogreffe ou traitement comprenant un analogue des purines en combinaison (rechute post-FCR précoce)
- Présence d'une délétion 17p-

⇒ Traitement d'entretien à n'envisager que dans le cadre d'un essai thérapeutique

2/ Rechutes tardives

Traitement antérieur : F, FC, RF, RFC, PCR, parfois chloraminophène

⇒ **un traitement de même type** peut être envisagé

⇒ **RFC/PCR** si non reçu antérieurement

⇒ **Campath®**, formes avec ou sans délétion 17p- et peu tumorales

⇒ **R-DHAP ou R-miniCHOP**

3/ ATU – Autres molécules,

ATU bendamustine, intérêt dans les formes del(11q) et del(17p)

ATU ofatumumab (anti-CD20 humanisé), formes double réfractaires (fludarabine-Campath®)

6. TRAITEMENTS DES CYTOPENIES AUTO-IMMUNES TRAITEMENT DES RECHUTES OU FORMES REFRACTAIRES

- Corticothérapie à 1 à 1,5 mg/kg sur 1 mois puis décroissance sur plusieurs mois
- Autres immunosupresseurs : ciclosporine ou mycophénolate mofétil
- Splénectomie : indication d'urgence
- Anticorps monoclonaux : rituximab seul, 375 mg/m² / semaine-4 semaines ou en association avec le cyclophosphamide et la DXM ou Campath®
- Instauration d'un traitement de fond de la LLC à discuter

Protocoles de recherche clinique LLC-B: ouverts actuellement et offrant la possibilité de bénéficier de nouvelles molécules ou nouveaux schémas d'administration.

- **LLC 2007 SA**, essai de l'intergroupe GOELAMS / GCFCLL/WM de phase III randomisé, 1^{ère} ligne, > 65 ans

Induction de type RFC x 4 + 2R et entretien randomisé rituximab /2 mois pendant 2 ans versus observation

- **CLL 2o**, essai franco-allemand, de phase II, 1^{ère} ligne 17p- ou LLC réfractaire 17p- ou non (schéma d'intérêt particulier dans les fortes masses tumorales)

Induction de type Campath®-DXM, 4 à 12 semaines puis allogreffe (sujets jeunes) ou entretien Campath®, 1 x /15 jours pendant 2 ans

- **Essai alvocidib** (inhibiteur des CDKs, essai industriel, formes réfractaires à la fludarabine)

MYELOME MULTIPLE

- ❖ Le myélome multiple est une prolifération plasmocytaire maligne qui sécrète une immunoglobuline monoclonale ou un fragment de cette immunoglobuline (chaîne légère).
- ❖ Les plasmocytes tumoraux stimulent la résorption osseuse responsable de lacunes osseuses avec risque de fracture pathologique et d'hypercalcémie.
- ❖ Le diagnostic de myélome multiple repose sur la mise en évidence de cette immunoglobuline monoclonale et de la prolifération maligne de plasmocytes dans la moelle osseuse
- ❖ Le traitement associe une chimiothérapie (à discuter en RCP d'hématologie), les bisphosphonates et la radiothérapie.
- ❖ En raison du risque d'insuffisance rénale, les IEC, les AINS, les produits de contraste doivent être utilisés avec prudence au cours du myélome ou en cas de suspicion de MM .
- ❖ Plasmocytome solitaire : Il s'agit d'une tumeur plasmocytaire unique le plus souvent osseuse, parfois viscérale, qui peut rester isolée ou évoluer dans 50 % des cas vers le myélome multiple. C'est une lésion ostéolytique dont la biopsie révèle la nature plasmocytaire, sans autre lésion radiologique (radiographies du squelette y compris les os longs et IRM pelvi-rachidienne (ou corps entier si possible) normales et éventuellement TEP scanner confirmant la lésion unique) avec ponction sternale (et BOM) normale ou contenant moins de 5 % de plasmocytes non dystrophiques.
- ❖ Syndrome de « POEMS » Il s'agit d'un acronyme correspondant à l'association de :
 - une Polyneuropathie périphérique sensitivomotrice ;
 - une Organomégalie (hépatosplénomégalie) ;
 - une Endocrinopathie (diabète, insuffisance surrénalienne) ;
 - une gammopathie monoclonale (Monoclonal gammopathy) : il peut s'agir d'une MGUS, d'un plasmocytome, d'un myélome multiple ;
 - une atteinte cutanée (Skin disease) : dépilation, hyperpigmentation, œdèmes importants, parfois tableau d'anasarque.

Il survient surtout chez l'homme vers 50 ans. Le plus souvent, s'y associe une lésion osseuse unique ou multiple, condensante.

1. BILAN DIAGNOSTIC

Le bilan initial doit comprendre :

- ❖ NFS, plaquettes,
- ❖ Ionogramme, créatinine, calcémie, bilan hépatique, sérologies virales.
- ❖ Électrophorèse des protéines sériques et urinaire et immunoélectrophorèse (immunofixation) des protéines sériques et urinaires
- ❖ Protéinurie des 24 H, avec quantification de la chaîne légère urinaire par électrophorèse
- ❖ Dosage pondéral des immunoglobulines
- ❖ LDH, Béta 2 microglobuline, protéine C-réactive
- ❖ Éventuellement dosage des chaînes légères libre sériques (myélome non sécrétant, myélome à chaînes légères, amylose, plasmocytome,...)
- ❖ **Myélogramme** (biopsie ostéo-médullaire si moelle pauvre ou plasmocytome solitaire)
- ❖ **Caryotype** sur moelle avec FISH
- ❖ **Bilan radiologique osseux** de l'ensemble du squelette axial (crâne, rachis complet, bassin avec fémurs) + radiographie de thorax standard ± autres radiographies osseuses orientées par la clinique

- ❖ **IRM pelvi rachidienne à discuter selon l'âge et le bilan radiologique standard :**
 - Systématique pour les patients de moins de 65 ans,
 - Systématique quelque soit l'âge, en cas de suspicion de compression médullaire ou de douleurs rachidiennes avec radiographies osseuses normales
 - Systématique en cas de plasmocytome solitaire
- ❖ **TEP-TDM :** à discuter chez les patients de moins de 65 ans en cas de plasmocytome solitaire ou de myélome non sécrétant
- ❖ **Bilan préthérapeutique** (chez les patients susceptibles de recevoir une intensification avec autogreffe de CSP) :
 - ECG, échocardiographie,
 - bilan respiratoire,
 - ± EMG des 4 membres si indication de Thalidomide.

2 3. CLASSIFICATION SELON L'IMWG (Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol.* 2003 Jun;121(5):749-57)

MYELOME MULTIPLE SYMPTOMATIQUE :

- ❖ Présence d'un composant monoclonal sérique et/ou urinaire et/ou d'un rapport de chaînes légères libres du sérum (CLL) anormal.
- ❖ et plasmocytose clonale dans la moelle osseuse et/ou une lésion plasmocytaire extra osseuse documentée
- ❖ Associé à un ou plusieurs des critères suivants, qui témoignent d'une atteinte organique ou tissulaire imputable au myélome :
 - Hypercalcémie $\geq 11,5$ mg/dl (ou 2,65 mmol/l),
 - Insuffisance rénale avec créatininémie ≥ 20 mg/L (ou ≥ 177 μ mol/L),
 - Anémie avec Hémoglobine ≤ 10 g/dl ou ≥ 2 g/dl en dessous de la limite inférieure de la normale,
 - Lésions lytiques osseuses ou ostéopénie,
 - Hyperviscosité,
 - Infections récidivantes.

MYELOME MULTIPLE ASYMPTOMATIQUE :

- ❖ Présence d'un composant monoclonal sérique ≥ 30 g/l et/ou urinaire ≥ 1 g/24h
- ❖ Et / ou ≥ 10 % de plasmocytes dans la moelle
- ❖ Absence des critères, qui témoignent d'une atteinte organique ou tissulaire imputable au myélome :
 - Pas d'hypercalcémie : calcémie $\leq 11,5$ mg/dl ou 2,65 mmol/l,
 - Pas d'insuffisance rénale avec créatininémie ≤ 2 mg/dl ou ≤ 177 μ mol/l,
 - Pas d'anémie avec Hémoglobine ≥ 10 g/dl,
 - Pas de symptôme (hyperviscosité, infection récidivantes, douleurs...)
 - Pas de lésion lytique osseuse ou ostéopénie

MGUS (GAMMAPATHIE MONOCLONALE DE SIGNIFICATION INDETERMINEE) :

- ❖ Taux du composant monoclonal < 30 g/l
- ❖ Plasmocytose médullaire $< 10\%$
- ❖ Protéinure de Bence Jones négative ou < 1 g/l
- ❖ Absence de lésion osseuse

- ❖ Absence d'anémie, d'hypercalcémie ou d'insuffisance rénale en rapport avec la prolifération plasmocytaire

3 CLASSIFICATION SELON DURIE ET SALMON

| Masse tumorale : | Basse, Stade I Tous les éléments suivants : | Intermédiaire, Stade II Un seul des éléments suivants : | Haute, Stade III Un seul des éléments suivants : |
|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Hémoglobine (g/100 ml) | > 10,5 | > 8,5- < 10,5 | < 8,5 |
| Calcémie (mmol/l) | normale | 2,5 à 3 | > 3 |
| IgG monoclonale (g/l) | < 50 | > 50- < 70 | > 70 |
| IgA monoclonale (g/l) | < 30 | > 30- < 50 | > 50 |
| Chaîne légère urinaire (g/24h) | < 4 | > 4- < 12 | > 12 |
| Stade osseux | 0 | 1-2 | 3 |
| Stade osseux | | | |
| 0 : pas de lésion visible | | | |
| 1 : déminéralisation isolée sans fracture vertébrale ou lésion lytique unique | | | |
| 2 : déminéralisation avec fractures vertébrales ou moins de 3 lésions lytiques | | | |
| 3 : au moins 3 lésions lytiques avec ou sans fracture | | | |

4. PRINCIPAUX FACTEURS PRONOSTIQUES

Dans le pronostic du myélome multiple, il existe des disparités importantes avec des formes peu actives (myélome latent ou asymptomatique, évoluant à bas bruit pendant parfois de nombreuses années), et d'autres formes très agressives avec décès rapide.

Les marqueurs de mauvais pronostic sont à rechercher pour adapter l'attitude thérapeutique :

- ❖ une masse tumorale élevée, évaluée par la classification de Durie et Salmon
- ❖ Un taux élevé de β 2-microglobuline (en l'absence d'une insuffisance rénale)
- ❖ l'existence d'anomalies cytogénétiques, en particulier la monosomie ou la délétion du chromosome 13 sont de puissants marqueurs de mauvais pronostic, de même que la t(4 ;14) et la del(17p)
- ❖ Score ISS (International Staging System), Greipp PR, San Miguel J, Durie BG et al. *J Clin Oncol.* 2005

| | Stade I | Stade II | Stade III |
|--------------------------|---------------|-------------------|-----------------|
| Albuminémie | ≥ 35 g/l | < 35 g/l ou | < 35 g/l |
| β 2 microglobuline | < 3,5 mg/l | > 3,5- < 5,5 mg/l | $\geq 5,5$ mg/l |
| Médiane de survie (mois) | 62 | 44 | 29 |

5. PRINCIPES THERAPEUTIQUES

- ❖ **MGUS :**
 - Surveillance annuelle biologique et clinique (bilan radiologique initial puis seulement si point d'appel)
- ❖ **PLASMOCYTOME SOLITAIRE OSSEUX ou EXTRA-OSSEUX (PSO ou PSEO):** Soutar R, & al. *Br J Haematol.* 2004 Mar;124(6):717-26. Weber DM, *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2005;:373-6.
 - **Standard :** radiothérapie exclusive 40 Gy en 20 fractions (lit tumoral + marge de 2 cm)
 - **Option :** PSO ou PEOS > 5 cm, discuter en RCP selon la localisation, l'intérêt de la radiothérapie exclusive à la dose de 50 Gy en 25 fraction et/ou la place de la chimiothérapie.
- ❖ **MYÉLOME ASYMPTOMATIQUE ou STADE I sans lésion radiologique douloureuse :**
 - Standard = Abstention thérapeutique quel que soit l'âge, surveillance trimestrielle
- ❖ **MYÉLOME SYMPTOMATIQUE (IWMG) OU STADE II et III ou Stade I avec une lésion osseuse symptomatique :**
 - **Patients de moins de 65 ans :**
 - Inclusion dans les protocoles IFM en cours à chaque fois que c'est possible
 - Standard :
 - Chimiothérapie d'induction : 4 cycles de chimiothérapie de type Velcade-Dexaméthasone (Velcade-Thalidomide-Dexaméthasone, selon les résultats des essais en cours)
 - ◆ Recueil de CSH après le cycle 3 (G-CSF 10 µg/Kg/J de J15 à J20 avec recueil à J19 ± J20)
 - Si réponse > 50% (RP) : Autogreffe avec un conditionnement par Melphalan 200 mg/m²
 - Bilan d'évaluation deux mois après autogreffe n°1 :
 - ◆ Si Réponse < 90% : Autogreffe n°2 avec un conditionnement par Melphalan 200 mg/m² ou allogreffe si donneur (Inclusion dans le protocole IFM 2005-03, Promoteur CHU LYON Pr MICHALET, si donneur HLA compatible dans la fratrie)
 - ◆ Si réponse ≥ 90% : pas de seconde autogreffe
 - Bilan d'évaluation deux mois après 1 ou 2 autogreffes : quelque soit la réponse
 - ◆ Option inclusion dans les protocoles IFM en cours à chaque fois que c'est possible
 - ◆ Standard : traitement de consolidation si réponse < 90% par Thalidomide pendant 6 mois à la posologie de 100 à 200 mg/j, selon les résultats du protocole IFM 99-02 (Attal M, & al. *Blood.* 2006 Nov 15;108(10):3289-94)
 - **Patient de plus de 65 ans :**
 - De préférence inclusion dans le protocole MM020-IFM0701 (Investigateurs coordonateurs, Dr BENBOUBKER, Pr FACON)
 - Standard : 12 cures de chimiothérapie de type MP-T (Melphalan – Prednisone – Thalidomide) selon les résultats du protocole IFM 99-06 et les résultats du groupe Italien (T. Facon & al. *Lancet.* 2007 Oct 6; 370 : 1209-18; Antonio Palumbo & al. *Lancet* 2006; 367: 825–31). **Thalidomide disponible en ATU** de cohorte depuis juin 2007.
 - ◆ J1 à J4, ALKERAN : 0.25 mg / kg /j (patients > 75 ans 0.2 mg / kg / j)
 - ◆ J1 à J4, Prednisone : 2 mg / kg /j
 - ◆ J1 à J42, THALIDOMIDE : 200 mg /j le soir 1h avant le coucher si possible

(patients > 75 ans 100 mg/j).

MP-T, 12 cycles au total J1 = J42

- En cas d'insuffisance rénale, de cytogénétique défavorable ou d'antécédents de thrombose veineuse profonde : 9 cures de MPV (Melphalan – Prednisone – Velcade) selon les résultats du protocole VISTA (San Miguel & al. N Engl J Med. 2008 Aug 28;359(9):906-17)
 - ◆ J1 à J4, ALKERAN : 9 mg / m² /j
 - ◆ J1 à J4, Prednisone : 60 mg / m² /j
 - ◆ J1, J4, J8, J11, J22, J25, J29 et J32 VELCADE: 1,3 mg / m² pendant les 4 premiers cycles puis J1, J8, J22 et J29 pour les 5 derniers cycles

MPV, 9 cycles J'1 = J42

❖ MYÉLOME EN RECHUTE OU RÉFRACTAIRE :

- Dossier à discuter en RCP d'hématologie: le protocole thérapeutique sera défini en fonction de l'âge à la rechute, du type et la réponse au traitement initial et de la durée de la phase de plateau.
- De préférence inclusion dans le protocole IFM
- Traitements envisageables :
 - Lenalidomide (Revlimid[®]) + Dexaméthasone (AMM)
 - Velcade[®] + Dexaméthasone (AMM)
 - Thalidomide[®] + Dexaméthasone (ATU)
 - Velcade[®] + Thalidomide[®] + Dexaméthasone (Protocole IFM 2005-04)
 - Dexaméthasone
 - Alkeran[®] - Prednisone
 - Autogreffe ou allogreffe de CSH
 - Etc.....

7. DEFINITION DE LA REPONSE ET DE LA PROGRESSION (CRITERES DE L'IMWG)

International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006 Dec; 20(12):2220

CRITERES DE RÉPONSE

❖ Réponse complète stricte = sRC

- Disparition dans le sérum et les urines du composant monoclonal (confirmée par immunofixation).
- ≤ 5 % de plasmocytes dans la moelle.
- Rapport sérique des chaînes légères libres (CLL) normal (rapport κ/λ normal)
- Disparition de toute lésion plasmocytaire extra osseuse

❖ Réponse complète = RC

- Disparition dans le sérum et les urines du composant monoclonal (confirmée par immunofixation).
- ≤ 5 % de plasmocytes dans la moelle.
- Disparition de toute lésion plasmocytaire extra osseuse

❖ Très bonne réponse partielle = TBRP

- Composant monoclonal détecté seulement par immunofixation (composant monoclonal sérique absent à l'électrophorèse, ou ≥ à 90 % de réduction du composant monoclonal sérique)

et composant monoclonal urinaire < à 100 mg / 24h,

❖ **Réponse partielle = RP**

- \geq à 50 % de réduction du composant monoclonal sérique, et \geq à 90 % de réduction du composant monoclonal urinaire (ou valeur absolue inférieure à 200 mg / 24h).
- Ou \geq à 50 % de réduction du taux de CLL anormale, si myélome non excréteur
- Si CLL également non évaluable, \geq de réduction de la plasmocytose médullaire (sous réserve que la plasmocytose médullaire initiale soit \geq 30%), \geq à 50 % de réduction de la taille d'une lésion plasmocytaire extra osseuse si présente ou diagnostic.

CRITERES D'ÉVOLUTIVITÉ (PROGRESSION)

La progression est définie par la présence d'un ou plusieurs des critères suivants :

❖ **Augmentation \geq à 25% par rapport à la valeur basale :**

- du composant monoclonal sérique (augmentation en valeur absolue d'au moins 5 g/l) sur deux prélèvements.
- du composant monoclonal urinaire (augmentation en valeur absolue d'au moins 200 mg/24h) sur deux prélèvements.
- du taux de CLL (augmentation en valeur absolue d'au moins 100 mg/l), chez les patients sans composant monoclonal sérique et urinaire mesurable.
- Du pourcentage de plasmocytes dans la moelle (la valeur absolue doit être \geq 5% en cas de RC ou \geq 10% pour les autres réponses).
- De la taille d'une lésion osseuse existante, ou de la taille d'une lésion plasmocytaire extra osseuse, ou apparition d'une nouvelle lésion osseuse ou d'une nouvelle lésion plasmocytaire extra osseuse.

❖ **Apparition d'hypercalcémie \geq 11,5 mg/dl ou 2,65 mmol/l imputable à la prolifération myélomateuse**

CRITERES DE RECHUTE APRÈS LA RÉMISSION COMPLÈTE

La progression après rémission complète est définie par la présence d'un ou plusieurs des critères suivants :

- ❖ Réapparition d'un composant monoclonal sérique ou urinaire en immunofixation ou sur l'électrophorèse.
- ❖ Plasmocytose médullaire \geq 5%.
- ❖ Tout autre signe de progression (lésion(s) osseuse(s), hypercalcémie...)

- ❖ Apparition d'une lésion plasmocytaire extra-osseuse ou de lésions osseuses,
- ❖ Augmentation de taille d'une lésion plasmocytaire extra-osseuse existante, ou des lésions osseuses,
- ❖ Hypercalcémie \geq 11,5 mg/dl ou 2,65 mmol/L,
- ❖ Diminution du taux d'hémoglobine \geq 2 g/dl par rapport au taux de base,
- ❖ Élévation de la créatinine sérique à 20 mg/L ou plus (177 μ mol/L).

LEUCEMIE A TRICHOLEUCOCYTES

1. DIAGNOSTIC

- Mise en évidence de tricholeucocytes dans le sang et/ou dans la moelle osseuse par :
 - étude morphologique
 - cytochimie, phosphatases acides positives non inhibées par acide tartrique
 - phénotype : CD19⁺, CD22⁺, CD5⁻, CD22⁻, CD10⁻, CD23⁻, CD11C⁺, CD25⁺, FMC7⁺

2. BILAN PRE-THERAPEUTIQUE

- Créatininémie, uricémie, protéinogramme, LDH, bilan hépatique
- Groupe, phénotype, recherche d'agglutinines irrégulières
- Radiographie pulmonaire
- Echographie splénique en l'absence de splénomégalie clinique

3. INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Certains patients peuvent être surveillés pendant plusieurs années avant l'instauration d'un traitement. L'apparition d'une splénomégalie symptomatique ou de cytopénies significatives entraînent la mise en route d'une thérapeutique.

Il n'existe pas de critères de traitement objectifs publiés à ce jour.

4. OPTIONS THERAPEUTIQUES

- Cladribine (Litak®) : 0,14 mg/kg/j SC pendant 5 à 7 jours
- Pentostatine (Nipent®) : 4 mg/m² tous les 15 jours pendant 8 à 12 cycles
- Interféron alfa 2a et alfa 2b : à préférer en cas de cytopénie initiale (pour la posologie cf Vidal®)

Adjonction de G-CSF au décours de la chimiothérapie si neutropénie < 500/mm³

Prophylaxie par Bactrim® ou Pentacarinat® et Zélitrex® si cladribine ou pentostatine

Vaccination antipneumococcique quel que soit le traitement choisi

Définition de la Rémission complète :

Hb > 120 g/l

PN > 1,5 x 10⁹/l

Plaquettes > 100 x 10⁹/l

< 5 % de tricholeucocytes dans la moelle (morphologie + phénotypage)

En cas de réponse partielle : deuxième cycle de cladribine

En cas de rechute précoce, changer de traitement.

En cas de rechute tardive, possibilité de reprendre le même traitement

Option : Rituximab hebdomadaire⁷

Référence :

Long term follow-up of 233 patients with hairy-cell leukemia treated initially with pentostatin or cladribine. Br J Haematol 2009; 145: 733-740

⁷ Indication hors référentiel à défaut et par exception à discuter au cas par cas en RCP (Art. L 162-22-7 - Décret N° 2008-1121). Argumentation, références bibliographiques et fiche RCP dans dossier médical obligatoire.

MACROGLOBULINEMIE DE WALDENSTRÖM

1. DIAGNOSTIC

La biopsie ostéomédullaire est recommandée. Les critères diagnostiques sont :

- Gammopathie monoclonale IgM quel qu'en soit le taux ;
- Infiltration médullaire par de petits lymphocytes avec différenciation plasmocytaire ;
- Phénotype: IgMs+ CD5- CD10- CD19+ CD20+ CD22+ CD23- CD25+ CD27+ FMC7+ CD103- CD138-.

2. BILAN PRE-THERAPEUTIQUE

- Recherche de neuropathie (EMG ; IgM anti-MAG myelin associated glycoprotein), de signes d'hyperviscosité (fond d'œil éventuellement)
- Beta 2 microglobuline (β 2M), Agglutinines froides, Coombs direct, cryoglobuline
- Sérologie hépatite C

3. FACTEURS PRONOSTIQUES

| | RISQUE | Nombre de critères | Médiane de survie |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------|-------------------|
| Age > 65 ans Hb \leq 115 g/l Plaquettes \leq 100.10 ⁹ /l IgM > 70g/l β 2M > 3mg/l | FAIBLE | 0 ou 1 (sauf âge) | 142 mois |
| | INTERMEDIAIRE | Age ou 2 | 98 mois |
| | ELEVE | \geq 3 | 43 mois |

4. INDICATIONS DE TRAITEMENT

- Cytopénies (Hb < 10 g/dL, Plaquettes < 100000/mm³ (Chen, Ann Oncol. 2004:550-8)
- Adénopathies volumineuses ou hépatosplénomégalie symptomatiques
- Neuropathie sévère, hyperviscosité, amylose, cryoglobuline, maladie des agglutinines froides.

5. TRAITEMENTS DE PREMIERE LIGNE

Plasmaphérèse si taux très élevé d'IgM et syndrome d'hyperviscosité majeur.

| Situation clinique | Traitement recommandé |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| Patient candidat à une greffe | |
| Cytopénie | R-DC ; R-thalidomide |
| Taux IgM élevé | R-CHOP ; R-DC |
| Patient non candidat à une greffe | |
| Cytopénie | R-DC ; R-thalidomide |
| Taux IgM élevé | R-F ; R-FC ; R-cladribine ; R-cladribine-C |
| Avec Comorbidités | |
| Cytopénie et taux faible d'IgM | R |
| Patient âgé et maladie lente | Chlorambucil |
| RDC: rituximab 375mg/m ² à J1 - dexaméthasone 20mg à J1 - cyclophosphamide PO 200mg/m ² de J1 à J5 ; Six cycles de 21 jours ; RFC : rituximab-fludarabine-cyclophosphamide | |

6. TRAITEMENTS ULTERIEURS

Les options comprennent :

- Reprise du traitement antérieur en cas de rechute tardive > 12mois
- Changer de drogues en cas de résistance ou rechute précoce
- Intensification / autogreffe / allogreffe
- Bortézomib : en cours d'évaluation

Références :

Update on treatment recommendations from the fourth international workshop on Waldenström's macroglobulinemia. J Clin Oncol 2009; 27:120-126

International prognostic scoring system for Waldenström's macroglobulinemia. Blood 2009; 113: 4163-4170

LYMPHOME HODGKINIEN

1 DIAGNOSTIC

- Examen histologique standard avec classification exprimée selon la classification OMS.
- Nécessité de congeler une partie du prélèvement pour examen immunohistochimique. Les cellules de Sternberg sont EMA -, CD30+, CD15+
- Préférer biopsier les adénopathies cervicales et axillaires plutôt que les adénopathies inguinales
- Ne pas oublier de réaliser la biopsie ostéo-médullaire durant l'anesthésie

2 CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE OMS

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Lymphomes hodgkiniens nodulaires à prédominance lymphocytaire</p> | <p>à CD45+, CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, CD15-, CD30-/+, EMA+/-, R-Ig-, R-TCR-, EBV-</p> |
| <p>Lymphomes hodgkiniens classiques.</p> <ul style="list-style-type: none"> - lymphomes hodgkiniens de type sclérose nodulaire (grades 1 et 2) - lymphomes hodgkiniens classiques riches en lymphocytes - lymphomes hodgkiniens de type cellularité mixte - lymphomes hodgkiniens avec déplétion lymphocytaire | <p>CD15+/-, CD30+, CD45 -, EMA-, pan B-, pan T-, R-Ig-, R-TCR-, EBV+(40 %)</p> <p>Même phénotype</p> <p>Idem sauf EBV+(70 %)</p> <p>Idem sauf EBV-</p> |

3 BILAN D'EXTENSION

BILAN INITIAL

- **Examen clinique complet**
 - **Imagerie diagnostique**
 - Radiographie pulmonaire (face) avec mesure du rapport médiosthénique
 - Scanner thoracique
 - Scanner abdomino-pelvien
 - TEP-TDM indispensable pour le staging initial, l'évaluation et les masses résiduelles en fin de traitement
 - **Biologie**
 - NFS, VS, LDH, β_2 microglobuline, CRP
 - Bilan biologique hépatique complet, phosphatases alcalines
 - Electrophorèse des protéines, fibrinémie, fer sérique, ferritine
 - Sérologie HIV, hépatite B, hépatite C.
 - **Biopsie ostéomédullaire**
 - **Echocardiographie**
 - **Conservation de sperme pour malades jeunes**
 - **Options**
 - IRM
 - Scintigraphie osseuse
- Tout autre examen jugé nécessaire pour préciser l'extension de la maladie

CLASSIFICATION D'ANN-ARBOR

- Stade I :** Atteinte d'une seule aire ganglionnaire (I) ou d'une seule localisation lymphoïde extra ganglionnaire (rate, thymus, Waldeyer) (I)
- Stade II :** Atteinte de deux ou plusieurs aires ganglionnaires d'un même côté du diaphragme (II) ou atteinte extra ganglionnaire contiguë à une ou plusieurs localisations ganglionnaires d'un même côté du diaphragme (IIg)
- Stade III :** Atteinte de plusieurs aires ganglionnaires de part et d'autre du diaphragme (III) qui peut être associée à une localisation splénique (IIIS), à une localisation extra-ganglionnaire contiguë (IIIE) ou aux deux (IIIE-S)
- Stade IV :** Atteinte d'un ou plusieurs viscères non contiguë à l'atteinte ganglionnaire

SIGNES GENERAUX D'EVOLUTIVITE

- ° **Fièvre :** > 38° C pendant \geq 1 semaine
- ° **Amaigrissement :** > 10 % dans les 6 mois précédents
- ° **Sueurs nocturnes :** obligeant le malade à se changer
- A :** absence de signes systémiques
- B :** présence \geq 1 signe systémique
- en cas de doute sur les signes généraux, on tient compte des signes biologiques

4 FACTEURS PRONOSTIQUES

4.1 Facteurs pronostiques classiques :

- Age \geq 45 ans
- Sexe masculin
- Stade III, IV
- Atteinte médiastinale volumineuse
- Signes généraux B
- Atteinte inguinale
- Histologie (cellularité mixte ou déplétion lymphoïde)
- Anémie
- Hypoalbuminémie < 40 g/L
- LDH élevées
- Hyperleucocytose > 15 10^9 /L
- Lymphopénie < 0,6 10^9 /L

4.2 PSS : Un nouveau score pronostique du GOELAMS issu des résultats des protocoles H81 et H90

Ce score pronostique comporte 4 facteurs auxquels est attribuée une valeur de 0, 1 ou 2. Le score correspond à la somme des valeurs ; le minimum étant de 0 et le maximum étant de 5.

Ces 4 facteurs sont les suivants :

| | | | |
|---|-------------------------------|----------|---|
| • | Age | <40 ans | 0 |
| • | | ≥40 ans | 1 |
| • | | | |
| • | Signes généraux | Absents | 0 |
| • | | Présents | 1 |
| • | | | |
| • | Nb Territoires ganglionnaires | 1-2 | 0 |
| • | | 3-4 | 1 |
| • | | ≥5 | 2 |
| • | | | |
| • | Atteinte Viscérale | Non | 0 |
| • | | Oui | 1 |

Les patients sont classés selon 3 groupes en fonction de leur score :

| | |
|-----------------------------|---------------------|
| Groupe FAVORABLE | Score 0 ou 1 |
| Groupe INTERMEDIAIRE | Score 2 ou 3 |
| Groupe AVANCE | Score 4 ou 5 |

5 PRINCIPES THERAPEUTIQUES

5.1 TRAITEMENT DES PATIENTS EN PREMIERE LIGNE

- **Principes :**

Chimiothérapie

- L'ABVDMp reste le traitement de référence des patients atteints de lymphome hodgkinien. Dans les formes avancées, le référentiel reste actuellement 8 cycles d'ABVDMp. Des protocoles de chimiothérapie plus agressives telles que le BEACOPP standard ou renforcé sont en cours d'évaluation dans des essais randomisés. Notre choix au sein du GOELAMS est de traiter les patients du groupe avancé de moins de 65 ans par une polychimiothérapie lourde de type VABEM dont l'intensité est comparable au BEACOPP allemand.
- Une polychimiothérapie de type PDG (Platine, Gemzar, Dexaméthasone) est proposée en rattrapage après échec du VABEM.

Evaluation

- Le TEP-TDM doit guider les traitements notamment pour préciser l'extension initiale de la maladie mais également pour évaluer la réponse précoce au traitement. Les patients seront donc évalués précocément après 2 cycles de chimiothérapie et cette dernière sera modifiée si le TEP-TDM montre une maladie résiduelle

Radiothérapie

- La radiothérapie est classiquement réalisée à 30 Gy chez les patients présentant une maladie localisée en rémission après la chimiothérapie. Un essai allemand récent semble toutefois montrer l'équivalence entre 20 et 30 Gy chez les patients en rémission après la chimiothérapie,

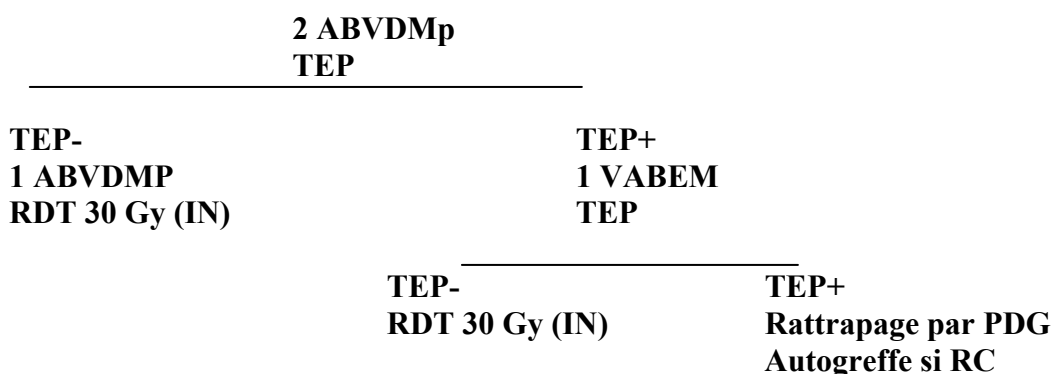
même si cette réduction de dose n'est pas actuellement consensuellement admise. Elle est actuellement effectuée uniquement dans les territoires initialement envahis (IF). Afin de réduire encore les champs d'irradiation, se développent depuis quelques années l'irradiation intranodale, incluant dans le champ d'irradiation non plus l'aire ganglionnaire mais le ganglion atteint.

- Dans le protocole LH2007, les patients des groupes favorable et intermédiaire seront randomisés pour recevoir ou non une radiothérapie intranodale de clôture à 30 Gy. En dehors du protocole, les patients doivent bénéficier d'une radiothérapie à 30 Gy intranodale.

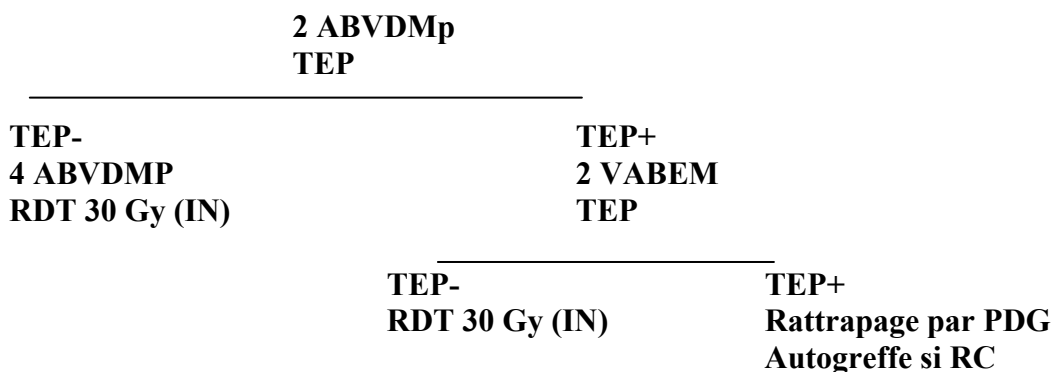
Les patients présentant une maladie à un stade avancé ne relèvent classiquement pas en première intention d'une radiothérapie. Toutefois ce groupe peut bénéficier d'une radiothérapie de clôture sur une lésion de taille > à 5 cm.

- **Schémas de traitement en fonction du groupe**

Groupe FAVORABLE



Groupe INTERMEDIAIRE



Groupe AVANCE

Schéma intensif

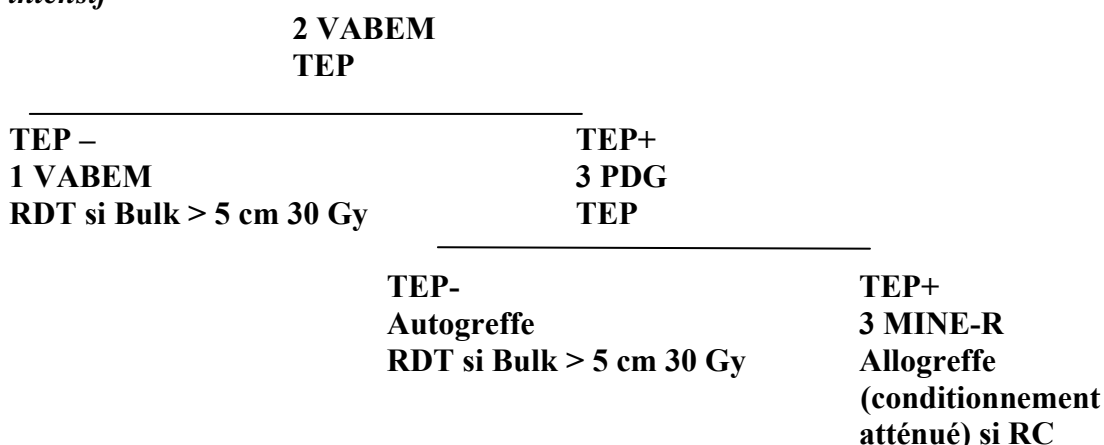


Schéma conventionnel

4 ABVDMp TEP

TEP-
4 ABVDMP
RDT si Bulk 30 Gy

TEP+
3 PDG
TEP

TEP-
Autogreffe
RDT si Bulk 30 Gy

TEP+
MINE-R
Allogreffe (conditionnement
atténué) si RC

• Protocoles de chimiothérapie

Chimiothérapie ABVDMp

| | | | | |
|--------------------|-----------------------------|----|-----|----|
| Adriamycine | 25 mg/m ² /jour | J1 | J14 | IV |
| Bléomycine | 10 mg/m ² /jour | J1 | J14 | IV |
| Vinblastine | 6 mg/m ² /jour | J1 | J14 | IV |
| Dacarbazine | 375 mg/m ² /jour | J1 | J14 | IV |
| Méthylprednisolone | 120 mg/m ² /jour | J1 | J14 | IV |

J1 = J28

Chimiothérapie VABEM

| | | | |
|--------------------|-----------------------------|-------------------|-------------------------------------|
| Vindésine* | 1 mg/m ² /jour | J : 1, 2, 3, 4, 5 | IV perfusion continue sur 24 heures |
| Adriamycine* | 33 mg/m ² /jour | J : 1, 2, 3, | IV perfusion continue sur 24 heures |
| BCNU | 140 mg/m ² /jour | J : 3 | |
| Etoposide | 200mg/m ² /jour | J : 3, 4, 5 | |
| Méthylprednisolone | 120mg/m ² /jour | J : 1, 2, 3, 4, 5 | |

* en perfusion continue

J1=J28

Chimiothérapie BEACOPP standard

| | | |
|------------------|-----------------------------|--------------------|
| Bléomycine | 10 mg/m ² /jour | J°8 |
| Etoposide | 100 mg/m ² /jour | J°1,2,3 |
| Doxorubicine | 25 mg/m ² /jour | J°1 |
| Cyclophosphamide | 650 mg/m ² /jour | J°1 |
| Vincristine | 1,4 mg/m ² /jour | J°8 (maximum 2 mg) |
| Procarbazine | 100 mg/m ² /jour | J°1 à 7 |
| Prednisone | 40 mg/m ² /jour | J°1 à 14 |

J1 =J21

Chimiothérapie PDG

| | | |
|---------------|-----------------------------|--------------|
| Cisplatine | 33mg/m ² /jour | J : 1, 2, 3 |
| Gemcitabine | 1000mg/m ² /jour | J : 1, 8 |
| Dexaméthasone | 40mg/m ² /jour | J : 1,2,3, 4 |

J1=J21

Chimiothérapie BEAM

| | | |
|-----------|-----------------------------|---------------|
| BCNU | 300 mg/m ² /jour | J - 7 |
| Etoposide | 200 mg/m ² /jour | J - 6 à J - 3 |
| Aracytine | 200 mg/m ² /jour | J - 6 à J - 3 |
| Melphalan | 140 mg/m ² /jour | J - 2 |

Chimiothérapie MINE-R

| | | |
|-------------|-----------------------|------------------|
| Navelbine | 15 mg/m ² | J : 1, 5 |
| Ifosfamide | 1,5 g/m ² | J: 1, 2, 3, 4, 5 |
| Mitoguazone | 500 mg/m ² | J: 1, 5 |
| Etoposide | 150 mg/m ² | J: 1, 2, 3 |

5.2 CAS PARTICULIER DES LH A PREDOMINANCE LYMPHOCYTAIRE

Le LH à prédominance lymphocytaire nodulaire (ou paraganulome de Poppema) est pris en charge à partir d'un accord d'experts.

Au stade IA sans facteurs de risque, une exérèse chirurgicale seule du ganglion, si elle est complète, avec surveillance clinique peut suffire. Cette chirurgie peut être associée en cas d'exérèse incomplète à une radiothérapie localisée de 30 Gy.

Les autres stades localisés sans atteinte médiastinale peuvent être laissés en abstention initiale et surveillance régulière ou traités par une irradiation localisée intranodale à 30 Gy. Pour les stades localisés avec atteinte médiastinale ou sous diaphragmatiques, sans facteur de risque mais nécessitant un traitement, une chimiothérapie brève (ABVD 2 à 3 cycles) associée au Rituximab (4 cures) sans radiothérapie obligatoire de clôture est une option thérapeutique.

Chez les patients présentant un stade disséminé, la recherche d'une évolution vers une forme plus agressive avec une possible transformation en lymphome de haut grade doit être systématique. La chimiothérapie est le plus souvent de type ABVD (6 à 8 cycles) associée au Rituximab (option thérapeutique).

5.3. TRAITEMENT DES RECHUTES :

Il est fonction du pronostic lié au type de rechute.

Les principaux facteurs pronostiques défavorables, évalués lors de la rechute pour définir la stratégie thérapeutiques sont :

- un intervalle de moins de douze mois entre la fin du traitement et la rechute
- l'existence d'un stade III ou IV
- la présence de symptômes B
- la survenue d'une rechute en territoire irradié

Un traitement de rattrapage comportant une chimiothérapie de réduction tumorale à doses renforcées (DHAP, MINE, DEXA-BEAM, ou encore Cisplatine/Gemcitabine/Déxaméthasone), suivie en cas de maladie chimiosensible par un conditionnement de type BEAM suivi d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques est indiqué pour les patients les plus graves [14, 15, 16] : patients non mis en rémission complète après la première ligne de traitement, patients en rechute précoce inférieure à un an, patients en rechute tardive mais disséminée et/ou avec signes généraux, deuxième rechute. Le traitement des rechutes tardives, au-delà de 5 ans, doit être discuté au cas par cas en fonction des caractéristiques de la progression et des possibles effets toxiques à long terme.

Le traitement des formes chimiorésistantes ou réfractaires primaires n'est pas défini. La radiothérapie en cas d'atteinte localisée, la chimiothérapie à doses conventionnelles, de nouveaux médicaments peuvent permettre un contrôle de la maladie.

LYMPHOMES NON HODGKINIENS

1. DIAGNOSTIC

- Examen histologique standard avec classification exprimée selon la classification OMS ou la REAL classification (voir annexe N°1).
- Nécessité de congeler une partie du prélèvement pour examen immuno-histochimique et biologie moléculaire si besoin (+++)
- Préférer les adénopathies cervicales et axillaires aux adénopathies inguinales
- Ne pas oublier de réaliser la biopsie ostéo-médullaire durant l'anesthésie.

2. CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE

- CLASSIFICATION OMS (annexe n° 1)

3. BILAN D'EXTENSION

3.1. Bilan biologique :

- NFS, plaquettes
- Ionogramme, créatininémie, uricémie, calcémie
- Bilan hépatique, protéinogramme
- CRP, LDH, β 2 microglobuline
- Sérologies des hépatites virales, HIV, EBV

3.2. Imagerie :

- Radiographie pulmonaire
- Examen TDM du thorax, de l'abdomen et du pelvis
- TEP-TDM, notamment dans les lymphomes agressifs

3.3. Autres examens :

- Myélogramme en cas de lymphome lymphoblastique ou de lymphome de Burkitt
- Biopsie ostéo-médullaire
- Examen ORL, fibroscopie gastrique, ponction lombaire en cas de lymphome agressif (leucémique, épidual, ORL, testiculaire, mammaire), de lymphome immunoblastique, de lymphome lymphoblastique ou de lymphome de Burkitt.
- Caryotype dans les lymphomes du manteau
- Biologie moléculaire dans le sang +/- moëlle :
 - IgH /bcl2 dans les lymphomes folliculaires
 - IgH/bcl1 dans les lymphomes du manteau
- Conservation de sperme chez malades jeunes.

4. STADES D'EXTENSION

STADES D'EXTENSION

| | |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Stade I | Atteinte ganglionnaire limitée à un territoire anatomique atteinte extranodale unique |
| Stade II | Atteinte de deux territoires ganglionnaires ou plus, situés du même côté du diaphragme |
| | Atteinte d'un seul territoire ganglionnaire, associé à une ou plusieurs localisations extranodales de contiguïté, accessibles à un champ d'irradiation délivrant une dose curatrice |
| (Exemple 1 : | Atteinte médiastinale avec extension pulmonaire de contiguïté) |
| (Exemple 2 : | Atteinte de la paroi thoracique avec extension aux ganglions de la chaîne mammaire interne) |
| Stade III | Atteintes ganglionnaires situées de part et d'autre du diaphragme avec ou sans atteinte splénique |
| Stade IV | Atteinte extranodale avec atteinte ganglionnaire non contiguë deux atteintes extranodales, au moins, non contiguës |
| (Exemple 1 : | Atteinte de l'amygdale et de l'estomac) |
| (Exemple 2 : | Deux localisations cutanées non contiguës) |
| | Toute association d'atteinte(s) ganglionnaire(s) et extranodales dont le volume interdit un champ d'irradiation à dose curatrice |
| (Exemple : | Atteinte médiastinale avec pleurésie abondante) |

5. PRINCIPES THERAPEUTIQUES

5.1. Lymphomes de bas grade de malignité :

5.1.1. Stades localisés (rares) :

Standard :

- Le traitement repose sur la radiothérapie 20 à 30 Gy, qui permet d'induire 30 à 40 % de rémissions prolongées.

Options :

- L'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante à la radiothérapie reste à démontrer.
- Une simple surveillance peut être discutée.
- Le Rituximab en monothérapie a montré son efficacité dans les lymphomes folliculaires et les lymphomes de la zone marginale (pas d'indication AMM actuelle).

Stades étendus :

a) Le traitement initial doit tenir compte de l'existence ou non de critères de forte masse tumorale

- *Quelle que soit la forme histologique, les critères de forte masse tumorale.*
 - Signes cliniques d'évolutivité.
 - Présence d'une atteinte ganglionnaire ou extra-ganglionnaire de taille supérieure à 7 cm.
 - Existence de signe de compression ou d'un épanchement sérieux.
 - Splénomégalie massive (dépassant l'ombilic)
 - LDH > 1 N
 - Béta 2 microglobuline > 3 mg/L
 - plus de 3 territoires ganglionnaires de plus de 3 cm
- *Pour les lymphomes folliculaires, les classer selon le score de l'index pronostic international des lymphomes folliculaires (FLIPI).*
 - âge < versus > 60 ans
 - stade I-II versus III-IV
 - LDH normales versus augmentées
 - Hémoglobine normale versus < 120 g/l
 - nombre d'aires envahies < 5 versus ≥ 5.

| | |
|-----------------------------------|-------------|
| Groupe de bon pronostic | : score 0-1 |
| Groupe de pronostic intermédiaire | : score 2 |
| Groupe de mauvais pronostic | : score 3-5 |

b) Pour les lymphomes lymphocytiques

- *faible masse tumorale* : abstention
- *forte masse tumorale* :
 - sujets > 70 ans = possibilité Chloraminophène pour les stades B.
 - sujets < 70 ans et stade C = Fludarabine – Endoxan +/- Rituximab (hors AMM).

c) Pour les lymphomes lymphoplasmocytaires

- *faible masse tumorale* : Abstention
- *forte masse tumorale ou symptomatiques* :

Options :

- Chloraminophène discontinu
- Fludarabine per os
- Fludarabine – Endoxan + Rituximab (hors AMM).

d) Lymphomes de la zone marginale de type MALT

Stades du MALT

Classification Lugano staging system (Rohatiner et al Annal Oncol 1994)

| | |
|---------|------------------------------------------------|
| Stade I | Localisé au tractus digestif |
| I1 | Atteinte muqueuse unique |
| I2 | Infiltration de la muqueuse jusqu'à la séreuse |

| | |
|----------|------------------------------------------------------|
| Stade II | Atteinte ganglion sous diaphragmatique |
| III1 | Ganglion paragastrique |
| III2 | Ganglion à distance |
| III E | Atteinte autres organes adjacents |
| Stade IV | Atteinte extranodale ou atteinte sus diaphragmatique |

- *Malt- localisés :*

Gastrique : faire une échoendoscopie

- *HP+ traitement éradicateur : Clarythromycine 1g/j + Amoxicilline 2g/j + IPPx2/j 14 jours. Test respiratoire au Carbone 13 2 mois après l'éradication. Contrôle endoscopique 3 mois après le traitement éradicateur puis tous les 3 à 6 mois jusqu'à obtention de la RC*
- *Evaluation de la réponse histologique : s'appuyer sur les critères histologiques ci-dessous. Retraitement uniquement dans le cas « No Change »*

Critères de réponse histologique des lymphomes du MALT

| Score | Infiltrat lymphoïde | Lésions lymphoépithéliales | Stroma |
|-------|------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------|
| CR | Absence ou rares cellules lymphoïdes | - | Normal ou fibrose LP |
| pMRD | Aggrégats de cellules lymphoïdes dans LP/MM/SM | - | LP vide ou fibrose |
| rRD | dense, diffus ou nodulaire dans LP | ± | LP vide et/ou fibrose |
| NC | dense diffuse nodulaire | + | No change |

rRD : responding residual disease ; CR : réponse complète ; LP : lamina propria ; MM : musculaire muqueuse ; SM : sous-muqueuse

- *HP- :*
 - radiothérapie à 20-30 grays : 100% de RC

Autres localisations : Radiothérapie 20-30 Gy

-non localisés faible masse tumorale :

Standard : abstention.

Option : Rituximab (hors AMM).

- forte masse tumorale :

Standard : R – CHOP 21 ou RF ou RFC (4 à 6 cycles) alkylants chez les sujets âgés ou fragiles (sauf chez les t(11;18))

Lymphomes de la zone marginale splénique

Asymptomatique : abstention

Symptomatique :

- Splénectomie
- Option : irradiation splénique

e) Lymphomes folliculaires

- faible masse tumorale et FLIPI 0-2 :

Standard : abstention.

Options : - Rituximab (hors AMM).

- Chloraminophène discontinu ou Endoxan pendant 12 à 18 mois.

- forte masse tumorale et/ou FLIPI 3-5 :

Standard : - CHVP – Rituximab (6 cures mensuelles +/- Interféron) ou R-CHOP 21.

Options :

- Rituximab 375 mg/m² J1 - Fludarabine 25 mg/m² J2-J4 – Mitoxantrone 10 mg/m² J2.

- Rituximab 375 mg/m² J1 - Fludarabine 25 mg/m² J1-J3 – Endoxan 250 mg/m² J1-J3.

L'autogreffe en première ligne peut être indiquée pour un petit sous groupe de ces patients (< 60 ans) qui reste à déterminer.

Possibilité de Zévalin en consolidation

5.1.3. Rechutes :

Le traitement dépend de l'âge, de la masse tumorale et de la date de la rechute.

- faible masse tumorale :

- Abstention
- Rituximab pour folliculaires
- Zevalin pour lymphomes folliculaires

- forte masse tumorale :

- Reprise de chimio + Rituximab selon l'histologie
- Autogreffe pour les rechutes à forte masse tumorale chez les malades < 65 ans ou mini-allogreffe si rechute précoce < 12 mois.

- pour les lymphomes folliculaires en rechute non greffables :

- Entretien par Rituximab après rattrapage (375 mg/m² IV tous les 3 mois jusqu'à progression ou pour une durée maximale de 2 ans).

5.2. Lymphomes diffus à grandes cellules B :

5.2.1. Stades localisés :

Facteurs pronostiques des stades localisés

- Etat général
 - LDH
 - Masse tumorale importante (> 7 cm)
- > score de 0 à 3

Si score 0 ou 1 :

Standard : 3 R CHOP + Radiothérapie.

Protocole GOELAMS 02.03

Options : poly-chimiothérapie sans radiothérapie : - 4 à 6 R – CHOP 14 ou 21
- R - ACVBP

Si score 2 ou 3 = traités comme un stade III – IV :

5.2.2. Stades étendus :

- INDEX PRONOSTIQUE INTERNATIONAL REPOSANT SUR 5 critères :
 - Stade : I - II / III - IV
 - ECOG : 0-1 / ≥ 2
 - LDH : N/ augmentées
 - Age : < 60 ans / ≥ 60 ans
 - Chez les sujets âgés : nombre d'atteintes extra ganglionnaires 0-1/ ≥ 2 .
- TRAITEMENT :

Essais cliniques

 - GOELAMS 075 si sujets de moins de 60 ans
 - hLL2 (GOELAMS) pour les patients de plus de 60 ans
 - FRAIL pour les sujets de plus de 70 ans fragiles

Le traitement de référence des stades avancés 6 CHOP – Rituximab à 14 jours d'intervalle chez les sujets jeunes (+ G-CSF), 8 cures à 21 jours chez les sujets les plus âgés.

Pour les malades âgés, intérêt d'utiliser une anthracycline.

Option : pour les malades < 60 ans, si LDH augmentées et/ou ECOG $\geq 2 \rightarrow$ autogreffe (IPI à 2 ou 3) après chimiothérapie associée au Rituximab.

Valeur pronostique du TEP-TDM à 2 ou 3 cures. En cas de positivité, indication d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques après traitement de rattrapage permettant de négativer le TEP-TDM.

Prophylaxie méningée au moins pour les formes leucémiques, les lymphomes ORL, les lymphomes testiculaires, mammaires et épiduraux.

- RECHUTES :

Pour les lymphomes agressifs de moins 60 ans, TOUTE RECHUTE DOIT ETRE AUTOGREFFEE.

- La chimiothérapie de rattrapage habituelle est le R-DHAP (Rituximab, CDDP, ARAC, Dexaméthasone) ou l'R-ESAP (Rituximab, VP₁₆ – CDDP – ARAC – Dexaméthasone) ou le R-NIMP (protocole ouvert) ou le R-ICE.
- En cas de rechute localisée, possibilité d'envisager une radiothérapie complémentaire post-chimiothérapie ou post-autogreffe.
- Lymphomes à grandes cellules en rechute et réfractaires : études cliniques

R-ICE : - Rituximab 375 mg/m² J1
- Ifosfamide 5 g/m² J3 (perfusion continue)
- Carboplastine AUC 5 J3, max 800 mg
- VP₁₆ = 100 mg/m² J2 à J4.

R-NIMP⁸ : - Rituximab 375 mg/m² J1

⁸ Navelbine (Indication hors référentiel à défaut et par exception à discuter au cas par cas en RCP (Art. L 162-22-7 - Décret N°2008-1121). Argumentation, références bibliographiques et fiche RCP dans dossier médical obligatoire)

- Navelbine 25 mg/m² J1 et J15
- Ifosfamide 100 mg/m² J1 à J5
- Mitoxantrone 10 mg/m² J1
- Prédnisone 1 mg/Kg/j J1 à J5.

5.2.3 Formes histologiques particulières :

1) Lymphomes du manteau

En 1^{ère} ligne, l'ARACYTINE semble être avec le VELCADE la drogue la plus efficace dans ce type de lymphome.

- Le Rituximab amène un bénéfice en association avec la chimiothérapie.

- Chez les patients < 60 ans :

Standard = étude clinique

Options : - Chimiothérapie + Rituximab + autogreffe (conditionnement par ICT + Melphalan)

- R-Hyper C-VAD/Métho-AraC

- Chez les patients > 60 ans :

- chimiothérapie + Rituximab (Rituximab – VAD – Chloraminophène pour le GOELAMS)

2) Lymphomes lymphoblastiques

- Protocole LAL avec prophylaxie méningée

- option : traitement selon le protocole GOELAL 02 (induction de LAL+autogreffe)

3) Lymphomes de Burkitt

- Protocole de type Burkitt avec Méthotrexate à fortes doses + prophylaxie méningée.

- Protocole LMBA06

4) Lymphomes T :

- A stade égal, pronostic plus mauvais que les lymphomes B.

Standard : CHOP.

Etude Clinique quand disponible

En évaluation: CAMPATH

En rechute : Protocole lénalidomide, Protocole BENTLY (bendamustine en monothérapie, GOELAMS)

Lymphomes T/NK de type nasal en rechute : protocole NK-Aspa (Méthotrexate + L-asparaginase en première ligne).

Pas d'option validée par des protocoles randomisés.

5) Lymphomes Anaplasiques (ALK+ ou ALK-)

Lymphomes anaplasiques T ou null : Cf. Lymphomes T

Lymphomes anaplasiques B CD20+ : Cf Lymphomes à grandes cellules B

6. SURVEILLANCE

6.1. Rythme de surveillance :

- Tous les 3 mois la première année,
- Puis tous les 6 mois pendant 4 ans,
- Puis une fois par an.

6.2. Examens à pratiquer :

- A chaque consultation :
 - Examen clinique
 - NFS, plaquettes, CRP, LDH.
- En fin de traitement :
 - TEP-TDM sur masses résiduelles et en fin de traitement dans les lymphomes agressifs.
 - Tous les 6 mois la première année, puis une fois par an durant 3 ans : scanner thoracique et abdominal.
 - Pas d'indication du TEP-TDM dans la surveillance, en dehors de la suspicion de rechute
- En cas d'envahissement médullaire initial, BOM dans le bilan de réévaluation.

Annexe n° 1

CLASSIFICATION OMS 2008

| <u>DENOMINATION</u> | <u>CARACTERISTIQUES PRINCIPALES</u> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| HEMOPATHIES LYMPHOIDES B - HEMOPATHIES LYMPHOIDES A PRECURSEURS B - Leucémies/lymphome lymphoblastique B * avec t (9;22)(q34;q11) et réarrangement bcr/abl (=LAL à chromosome Ph1) * avec t (v;11q23) et réarrangement de MLL* * avec t (1;19)(q23;p13) et réarrangement E2A*/PBX1* * avec t (12;21)(p12;q22) et réarrangement ETV*/CBF α * | TdT(+), CD19+/-, CD22+/-, CD10+/-, HLA-DR+, S Ig-, clgM-/+ , CD34-/+ |
| - HEMOPATHIES LYMPHOIDES B MATURES - Leucémie lymphoïde chronique / lymphome lymphocytaire Variantes : avec gammapathie monoclonale/ différenciation plasmocytaire * Leucémie prolymphocytaire B * Lymphome lymphoplasmocytaire * Lymphomes B de la zone marginale de la rate (+/- lymphocytes villeux) - Leucémie à tricholeucocytes forme variante - Lymphomes extraganglionnaires de la zone marginale type MALT - Lymphomes ganglionnaires de la zone marginale (+/- cellules monocytoïdes) | S IgM(+), S IgD +/-, CD19 +/-, CD79a+, CD5+, CD23-, CD43+, CD10-, CD11c-/+ , CD38 +/-, del (13q), trisomie 12, del (6q), del (11q), del (17p) idem sauf S IgM++, CD5 +/-, FMC 7+ c IgM++, CD19+, CD20+, CD79a+, CD5-, CD10- S IgM+, S IgD-, clg+, CD19+, CD20+, CD79a+, CD5-, CD23-, CD10-, CD43-/+ , CD11c+/- S IgM+, CD19+, CD20+, CD22+, CD5-, CD79a+, CD5-, CD10-, CD23-, CD11c++, CD25++, FMC7+, CD103+ S IgM+, S IgD-, c Ig+, CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, DBA44+, CD5-, CD10-, CD23-, CD43-/+ , CD11c+/-, CD25-, t(11;18)(q21;q21) avec réarrangement API2*/MLT* (#50%), +3, t(1;14)(p22;q32) avec réarrangement de bcl-10* Même phénotype que supra |

| <u>DENOMINATION</u> | <u>CARACTERISTIQUES PRINCIPALES</u> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>HEMOPATHIES LYMPHOIDES B MATURES - Proliférations plasmocytaires (Myélome-Plasmocytome) <u>Variantes :</u> * Gammopathie monoclonale de signification indéterminée * Myélome indolent (smoldering) * Myélome condensant (POEMS syndrome : Polynévrite-Organomégalie,gammopathie Monoclonale, Endocrinopathie-Hyperpigmentation) * Leucémie à plasmocytes * Myélomes non sécrétants * Plasmocytome - osseux solitaire - extra osseux * Amyloïdose primitive AA * Maladie des dépôts de chaînes légères</p> | |
| <p>- Lymphomes folliculaires (LF)</p> <p><i>Architecture</i> - à prédominance folliculaire (>75 % de territoires folliculaires) - folliculaire et diffus (25-75 % folliculaire) - à prédominance diffuse (>25% folliculaire)</p> <p><i>Cytologie</i> - Grade 1 - Grade 2 - Grade 3 3a 3b</p> <p><i>Variantes de LF</i> * Lymphomes cutanés à cellules centrofolliculaires</p> <p>* Lymphomes diffus centrofolliculaires</p> | <p>S IgM +/-, S IgD +/-, CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, CD10 +/-, CD23 -/+, CD5-, CD43-, CD11c-, Bcl-2+, t(14;18) avec R-bcl-2</p> <p>0-5 centroblastes/champ à fort grossissement (CFG) > 6-15 centroblastes/CFG > 15 centroblastes/CFG °> 15 centroblastes, persistance de centrocytes °> plages de centroblastes sans centrocyte résiduel</p> <p>CD20+, CD22+, HLA-DR+, CD30+/-, Bcl-2/+ CD10+, R-bcl-2-</p> <p>Grade 1 : 0-5 centroblastes/CFG</p> |
| <p>- Lymphomes du manteau * Variante blastoïde</p> | <p>S IgM +, S IgD +/-, CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, CD5 +/-, CD10 -/+, CD23-, CD43-, CD11c-, Bcl-2-, t(11;14) (q13;q32) avec R-bcl-1+, cycline D1++, del ATM*</p> |
| <p>- Lymphomes diffus à grandes cellules</p> <p><i>Variantes :</i> * centroblastique * immunoblastique * riche en cellules T/en histocytes * type granulomateuse lymphomatoïde * anaplasique * plasmoblastique * du médiastin (thymus) * primitif des séreuses</p> <p>* intravasculaire</p> | <p>S Ig +/-, c Ig +/-, CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, CD45 +/-, CD5 -/+, CD10 -/+, Bcl-2 -/+</p> <p>idem supra avec CD30+</p> <p>CD45+, CD19-, CD20-, CD22-, S Ig -/+, CD2-, CD3-, CD5-, CD7-, HLA-DR+, CD30 +/-, CD38+, CD71+, EMA+, R Ig+, EBV+, HHV8+</p> |

| <u>DENOMINATION</u> | <u>CARACTERISTIQUES PRINCIPALES</u> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>HEMOPATHIES LYMPHOIDES B MATURES - Lymphomes de Burkitt/Leucémies aiguës à cellules de Burkitt * Variante type Burkitt</p> <p>* Sous-groupes - endémique - non-endémique -post-immunosuppression</p> | <p>Avec t(8;14)(q24;q32) ou réarrangement de c-myc</p> <p>Marquage Ki-67# 100% (critère diagnostique en l'absence de cytogénétique ou de biologie moléculaire)</p> |
| <p>HEMOPATHIES LYMPHOIDES T ou NK - Leucémies/Lymphomes à précurseurs lymphoblastiques T (Leucémies aiguës lymphoblastiques T)</p> <p>- Hémopathies lymphoïdes T matures (périphériques) * Leucémie/lymphome prolymphocytaire T - à petites cellules - à cellules cérébriformes</p> <p>* Leucémie/lymphome à cellules à grains de phénotype T</p> <p>* Leucémie/lymphome à cellules NK</p> <p>* Leucémie/lymphome T de l'adulte (HTLV-1+) avec ses variantes : - aiguë - lymphomateuse - chronique - d'évolution lente - de type Hodgkin</p> <p>* Lymphome extranodal à cellules T/NK de type nasal (= granulome malin centrofacial)</p> <p>* Lymphome T avec entéropathie</p> <p>* Lymphome T$\gamma\delta$ hépatosplénique</p> <p>* Lymphome T sous-cutané de type panniculite</p> <p>- Mycosis fongoïde/Syndrome de Sézary <u>Variantes</u> : * Réticulose pagetoïde - avec mucinose folliculaire - granulomatose * Chalazodermie granulomateuse</p> | <p>CD3+, CD7+, CD1a +/-, CD5 +/-, TdT+, S Ig-, pan B-, R-TCR +/-, R-Ig -/+</p> <p>CD7+, CD2+, CD3+, CD5+, CD4+ (65 %), CD8+ (20%), R-TCR+, inv. 14 (q11;q32), trisomie 8q</p> <p>CD2+, CD3-, CD4-, CD8 +/-, CD56 +/-, CD57 +/-, CD16+, R-TCR$\alpha\beta$+</p> <p>CD2+, CD3-, CD4-, CD8 +/-, CD56 +/-, CD57 +/-, CD16+, R-TCR-, R-Ig-</p> <p>CD2+, CD3+, CD5+, CD7-, CD4+, CD8-, CD25+, HLA-DR+, R-TCR+, anti HTLV-1+</p> <p>CD2+, CD3-, CD5 +/-, CD4+ ou CD8+, CD56+, R-TCR+, EBV+</p> <p>CD3+, CD7+, CD8 +/-, CD103+, R-TCR$\alpha\beta$+/-, CD4-, CD8-</p> <p>CD3+, CD5-, TCR$\beta\delta$+, CD4-, CD8-, CD56+/-</p> <p>CD3+, CD4-, CD8-</p> <p>CD2+, CD3+, CD5+, CD7 +/-, CD4+</p> |

| <u>DENOMINATION</u> | <u>CARACTERISTIQUES PRINCIPALES</u> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>HEMOPATHIES LYMPHOIDES T ou NK</p> <p>- Lymphomes anaplasiques à grandes cellules de phénotype T/nul, avec atteinte cutanée prédominante <i>Variantes :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> * Papuloses lymphomatoïdes types A et B * Lymphomes anaplasiques à grandes cellules primitifs de la peau : * Lésions « borderline » <p>- Lymphomes T périphériques, sans autre précision <i>Variantes :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> * Lymphoépithélioïde (Lannert) * des zones T <p>- Lymphomes T angio-immunoblastiques</p> <p>- Lymphomes T anaplasiques à grandes cellules, avec atteinte systémique prédominante (ALCL) : <i>Variantes :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> * Lymphohistiocytaires * à petites cellules | <p>CD3+ (variante T) ou - (variante nul), CD30, CD45 +/-, CD25 +/-, CD15 -/+, EMA +/-, CD3 -/+, ALK+, t(2;5) (p23;q35)</p> <p>CD2 +/-, CD3 +/-, CD5 +/-, CD7 -/+, CD4+ (ou CD8+), CD15-, pan B-, R-TCR+</p> <p>CD2+, CD3+, CD7+, CD4+, CD15-, pan B-</p> <p>CD3+, CD30+, CD45+/-, CD25+/-, CD15-/+ , EMA+/-, ALK+*</p> |
| <p>LYMPHOMES HODGKINIENS</p> <p>- LYMPHOMES HODGKINIENS NODULAIRES A PREDOMINANCE LYMPHOCYTAIRE</p> <p>- LYMPHOMES HODGKINIENS CLASSIQUES</p> <p>- Lymphomes hodgkiniens de type sclérose nodulaire (grades 1 et 2)</p> <p>- Lymphomes hodgkiniens classiques riches en lymphocytes</p> <p>- Lymphomes hodgkiniens de type cellularité mixte</p> <p>- Lymphomes hodgkiniens avec déplétion lymphocytaire</p> | <p>CD45+, CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, CD15-, CD30-/+ , EMA +/-, R-Ig-, R-TCR-, EBV-</p> <p>CD15 +/-, CD30+, CD3+, CD45-, EMA-, pan B-, pan T-, R-Ig-, EBV+(40 %)</p> <p>Même phénotype</p> <p>idem sauf EBV+(70 %)</p> <p>idem sauf EBV-</p> |

Classification des néoplasies myéloïdes

| <u>DENOMINATION</u> | <u>CARACTERISTIQUES PRINCIPALES</u> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| <p>1. Syndromes myéloprolifératifs</p> <ul style="list-style-type: none"> - Leucémie Myéloïde Chronique (BCR-ABL) - Maladie de Vaquez - Thrombocytémie essentielle - Splénomégalie myéloïde - Leucémie chronique à neutrophiles - Leucémie chronique à éosinophiles, sans autre précision - Mastocytose - Syndrome myéloprolifératif inclassable <p>2. Syndromes myéloprolifératifs avec éosinophilie et anomalies de PGDFRA, PGDFRB, et FGFR1</p> <p>3. Syndromes myéloprolifératifs/myélodysplasiques</p> <ul style="list-style-type: none"> - Leucémie myélomonocytaire chronique (CMML) - Leucémie myélomonocytaire juvénile (JMML) - Leucémie myéloïde chronique atypique (BCR-ABL négative) - Syndromes myéloprolifératifs/myélodysplasiques inclassables (dont l'anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne et thrombocytose (RARS-T) <p>4. Syndromes myélodysplasiques</p> <p>5. Leucémie aiguë myéloblastique</p> | |

| <u>DENOMINATION</u> | <u>CARACTERISTIQUES PRINCIPALES</u> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| <p>PROLIFERATIONS HISTIOCYTAIRES</p> <ul style="list-style-type: none"> * Proliférations histiocytaires/macrophagiques <ul style="list-style-type: none"> Sarcomes histiocytaires * Proliférations de cellules dendritiques <ul style="list-style-type: none"> - Histiocytose à cellules de Langerhans - Sarcome à cellules de Langerhans - Tumeur/sarcome à cellules dendritiques interdigitées - Tumeur/sarcome à cellules folliculaires dendritiques - Sarcome à cellules dendritiques, sans précision | |
| <p>PROLIFERATIONS MASTOCYTAIRES</p> <ul style="list-style-type: none"> * Mastocytose cutanée * Mastocytose systémique (+/- atteinte cutanée) * Mastocytose systémique associée à une autre hémopathie (+/- atteinte cutanée) * Leucémie/sarcome mastocytaire | |

En gras, sont indiquées parmi les hémopathies lymphoïdes les formes anatomo-cliniques les plus fréquentes selon les experts de la classification OMS.

| NOM DU PROTOCOLE | PHASE | INDICATION | ETAT | PROMOTEUR COORDINATION |
|-------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------------------------------|
| LEUCEMIES AIGUES | | | | |
| Leucémies Aigues Myéloblastiques | | | | |
| <u>MILLENIUUM-C14005</u> | II | Inhibiteur d'Aurora Kinase pour les rechutes de LAL/LAM/SMD | OUVERT | QUINTILES |
| <u>Amonafide/0001A3-300-GL</u> | III | en ouvert, Amonafide + Cytarabine versus Daunorubicine+ Cytarabine dans les LAM secondaire | OUVERT | Antisoma |
| <u>LAM SA 2007</u> | III | CCNU en induction et consolidation , cyto non défavorable, en 1° ligne, + 60 ans. | OUVERT | CHU Bordeaux Dr PIGNEUX |
| <u>LAM 2006 IR</u> | III | LAM avec cytogénétique intermédiaire Rando de 2 stratégies d'induction. 18-60 ans. | OUVERT | CHU NANTES Dr DELAUNAY |
| <u>LAM CBF 2006</u> | III | LAM du groupe CBF 18-60 ans | OUVERT | AP-HP Dr JOURDAN (Nimes) |
| Leucémies Aigues Promyélocyitaires | | | | |
| <u>APL 2006</u> | III | LAP en 1 ^{ère} poussée- Arsenic et/ou ATRA | OUVERT | APHP Pr FENAUX-Bobigny |
| Leucémies Aigues Lymphoblastiques | | | | |
| <u>GRAALL 2005/GRAALL-R/ GRAAPH</u> | III | 3 sous-étude randomisées : LAL lignée T ou B Ph + ou -, chimio, 18-59 ans, en 1° ligne. | OUVERT | AP HP St Louis |
| <u>GRASPALL/GRAALLSA2</u> | II | <i>Evaluation de la DLT de L-Aspa en association à une polychimio d'induction. Patient LAL Ph-, +60 ans.</i> | PROJET | ERYTHEC PI : S.L. |
| <u>LAL herceptine</u> | II | Efficacité herceptine:LAL her2/neu réfractaires/rechute >18ans | OUVERT | CHU NANTES Pr Harousseau |
| <u>LL03</u> | II | Evaluation d'une chimio intensive de LAL dans les lymphomes lymphoblastiques, moins de 60 ans. | OUVERT | CRLCC ROUEN |
| <u>EWALL-PH-01</u> | II | LAL Sujets Ph + > 65 ans | OUVERT | LEUKEMIA NET |
| Leucémies Primitives à plasmocytes | | | | |
| SYNDROMES MYELODYSPLASIQUES | | | | |

| | | | | |
|---------------------------------------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>MAD06</u> | | Apoptose et différenciation des SMD De Novo (anémie réfractaire et leucémie myélomonocytaire chronique) : exploration pré-clinique de nouvelles cibles thérapeutiques | OUVERT | APHP Hôpital St Louis (Dr Fontenay) ARC : <i>Tharolti</i> NASSUR 01 58 41 11 76 |
| Registre National GFM | Obs | Observationnel. SMD diagnostiqués depuis juillet 2003, Toutes lignes | Fermé pour restructuration du registre | GFM ARC : Rosa SAPENA 01 58 41 29 26 |
| Registre Européen | Obs | SMD de faible risque (IPSS faible et int-1) diagnostiqués entre le 01/01/2008 et le 31/03/2009 | OUVERT | GFM Contact : Dr Anne <i>Marie Nloga</i> (Avicenne) 01 48 95 70 53 |
| GFM-VOR-2007-01 | I/II | SMD de risque Int-2 ou élevé | <i>PROJET</i> | GFM (N. Vey – T. Prebet) ARC : Corinne DUGUET (Clindatafirst) 06 20 42 89 72 |
| <u>AMG 531</u> <u>Romiplostim</u> | II | Thrombopénies liées à un SMD | OUVERT | AMGEN ARC : Elodie PEREZ (Quintiles) 01 41 27 59 94 |
| LYMPHOMES NON HODGKINIENS | | | | |
| LMNH folliculaires | | | | |
| <u>ANRS HC 13</u> | Obs | Etude observationnelle des LMNH phénotype B patients atteints d'Hépatite C | OUVERT | ANRS (Pr HERMINE) ARC : Anne-Sophie Desgouilles 01 44 73 86 49 |
| <u>PET Scan-LF (Etude observationnelle)</u> | Obs | LMNH folliculaire traité par R CHOP selon l'essai Prima | OUVERT | Mondor GELA (Pr MEIGNAN) ARC : Fériel Bouabbas |
| FL2008 RGM | II | <i>Lymphomes folliculaires <u>faibles</u> masses ; 1ère ligne</i> | <i>PROJET</i> | GOELAMS |
| FL2008 R-CHOP GM | II | <i>Lymphomes folliculaires <u>fortes</u> masses ; 1ère ligne</i> | <i>PROJET</i> | GOELAMS |
| LMNH MANTEAU | | | | |
| <u>SAKK</u> | II | ≥ 18 ans, Ly du manteau en Rechute | OUVERT | GOELAMS et Groupe Suisse |

| | | | | |
|----------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Manteau 2007 sujet jeune "LYMA"</u> | III | 18-65 ans | OUVERT | GOELAMS (Dr LE GOUILL) ARC : Sandra MERZEAU 02 41 35 59 70 |
| LMNH à grandes cellules | | | | |
| <u>02 03</u> | III | Ht grade localisés, 18 -75 ans , Phénotype B CD20+, Stade I-II , <7 cm, non traités CHOP-Ritux Vs CHOP-Ritux +Rx | OUVERT | GOELAMS Pr Lamy |
| <u>75</u> | III | LMNH agressifs, 18-60 ans , Phénotype B CD20+, Stade III-IV , >7 cm, non traités Chimio intensive + Ritux Vs Ritux + CHOP 14 | OUVERT | CHU NANTES Pr Milpied |
| <u>FRAIL</u> | II | LMNH B diffus Gdes cellules- >60 ans R COP/R COPY, sujets âgés | OUVERT | Centre Bergonié (Dr Soubeyran) ARC : Sandra MERZEAU 02 41 35 59 70 |
| HLL2 | II | Patients >60 ans, sujets âgés | OUVERT | GOELAMS (Dr Kraeber Bodere) ARC : Sandra MERZEAU 02 41 35 59 70 |
| <u>MAIN_BO20603</u> | III | Etude en aveugle R-CHOP versus R- CHOP + Avastin dans LMNH à grandes cellules B CD20+ en 1° ligne | OUVERT | ROCHE |
| <u>R Nimp</u> | II | LMNH grandes cellules B en rechute 18- 65 ans | OUVERT | GOELAMS ARC : Sandra MERZEAU 02 41 35 59 70 |
| LYMPHOME T | | | | |
| <u>NK aspa</u> | II | Dexa-Asparaginase-Methotrexate dans LMNH NK-T nasal réfractaires ou en rechute | OUVERT | CHU Limoges ARC : Fabienne AUROY 05 55 05 86 33 |
| <u>BENTLY</u> | II | ≥ 18 ans, Lymphome T+A30 en Rechute ou Réfractaire | <i>Projet</i> | GOELAMS (Dr Damaj) ARC : Sandra MERZEAU 02 41 35 59 70 |
| <u>LENALIDOMIDE TCL- 001</u> | II | LTF et MF , en 2° ligne | OUVERT | CELGENE |
| BURKITT | | | | |
| <u>LMBA 02</u> | III | Lymphome de Burkitt en 1 ^{ère} ligne | OUVERT | IGR Contact : Sylviane Iacobelli 01.42.11.41.24 |

| LYMPHOME CEREBRAUX | | | | |
|-------------------------------------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>CNS Lymphoma</u> | II | Phase II, Lymphome cérébral MT Vs MPV-A, sujets >60 ans | OUVERT | APHP - Hôpital St Louis ARC : Mohamed SOLTANI 01.42.16.16.57 |
| <u>PRECIS</u> | II | Rtx Encephalique vs chimio Intensive apres chimio conventionnelle dans LMNH primitif du SNC < 60 ans ou occulo-cérébral, 1 ^{ère} ligne | OUVERT | Centre René Huguenin (Dr SOUSSAIN) ARC : Alexandra FURSY (AXONAL) 01 56 38 21 50 |
| HODGKIN : 1 projet | | | | |
| <u>LH 2007</u> | III | Trait de 1 ^{ère} intention- > 18 ans et < 65 ans 3 groupes pronostiques : FAV et INT (rando +/- RTX) et AVA | OUVERT | GOELAMS ARC : Sandra MERZEAU 02 41 35 59 70 |
| SYNDROMES LYMPHOPROLIFERATIFS | | | | |
| LEUCEMIES LYMPHOIDES CHRONIQUES | | | | |
| <u>LLC 2007-SA</u> | III | 1 ^{ère} ligne LLC B stade B/ C, >65 ans, FC entretien vs Observation | OUVERT | CHU TOURS Dr Dartigeas ARC : Sandra MERZEAU 02 41 35 59 70 |
| <u>CLL20 Joint Trial- Franco Allemand</u> | II | LLC réfractaire à la Fluda ou 17p-, ≥ 18 ans | OUVERT | Hôpital Universitaire d'Ulm (Allemagne) Contact : Dr Ibach +49-(0)2173 85313 |
| <u>EFC6663/ Alvocidib</u> | II/III | Stade B ou C, réfractaires à la Fludarabine, ≥18 ans | OUVERT | SANOFI-AVENTIS ARC : Charles AMIDI 01 57 63 23 62 |
| <u>LUCID -152CL201</u> | II/III | LLC-B Stade B ou C en rechute, préalablement traités mais n'ayant reçu pas plus de 2 traitements, FCR vs FCR + Lumiliximab, ≥ 18 ans | OUVERT | BIOPEN ARC : Dominique JOUNY (PPD) 01 58 46 58 74 |
| <u>GA101</u> | II | LLC-B en rechute /réfractaire, CD20+. | OUVERT | Roche |
| CLL-002 | III | 2ème ligne, LLC -B, ≥ 18 ans | PROJET | CELGENE ARC : Diana LAUNAY (ICON) 01 46 29 66 24 |
| LIFT - 152CL202 | II | 1ère ligne, LLC-B stade B ou C, ≥18 ans, FCR vs FCR + Lumiliximab | PROJET | BIOPEN ARC : (QUINTILES) |
| WALDENSTROM | | | | |
| WM2 - Velcade | II | Waldenström réfractaire ou en rechute après 1 ou lignes de traitement ayant comporté des alkylants et /ou des analogues de purine et/ ou un anticorps monoclonal seul ou en association, âge > 18 ans. | PROJET | APHP (Pr LEBLOND) ARC : Hervé OYA (Pitié-Salpêtrière) 01 42 16 24 39 |

| | | | | |
|-------------------------------------------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------------------------------------------------------------------------|
| <u>Waldenstrom 2000</u> | III | 1 ^{ère} ligne de TT, Fludarabine vs Chlorambucil | OUVERT | APHP (Pr LEBLOND) Pas d'ARC |
| AMYLOSE | | | | |
| <u>Amylose</u> | II | Phase II du Revlimid à dose croissante associé au Melphalan et à la Dexa dans amyloses à chaînes légères | FERME | CHU Nantes Ph. Moreau |
| MYELOMES | | | | |
| Stade I-Zolédrone vs surveillance simple | | | OUVERT | CHU Nice |
| <u>IFM 2007-01-MM 020-FIRST</u> | III | Phase III randomisée comparant l'efficacité et la tolérance du Revlimid + Dexa à faible dose administré jusqu'à progression OU pendant 18 cycles de 4 semaines Versus Melphalan + Prednisone+Thalidomide pendant 12 cycles de 6 semaines dans myélomes 1 ^{ère} ligne, ≥65 ans, soit non candidats à greffe | OUVERT | CELGENE Alexandra Serrero 01 53 42 44 35 06 66 06 37 48 |
| IFM 2008 | | <i>Primo-traitement des patients de moins de 65 ans</i> | PROJET | CHU Toulouse ? Ou IFM ? |
| IFM 2007-03 | | | OUVERT | |
| Rechute MYELOMES | | | | |
| <u>MMVAR</u> | | Rechute/progression– Velcade +Thal +Dexa Vs Thal +Dexa | OUVERT | EBMT Dr L. Garderet |
| HGS 1012-C1055 | II | <i>Phase II- Mapatumumab (TRM-1)+ Velcade Vs Velcade Réfractaires ou rechute</i> | PROJET | ???? cf Lotfi |
| KAG-301-BMS CA 200004 | III | <i>randomisée ouverte KOS-953 (=Tanespimycine) + Velcade Versus Velcade dans myélome en 1^{ère} rechute</i> | PROJET | BMS ARC PPD A Hivert 02-40-92-88-26 06-24-48-64-69 |
| <u>Janssen –MMY-2045</u> | II | Phase II comparant efficacité et tolérance du Velcade + Dexa Versus Dexa+ Endoxan Versus Velcade + Dexa + Revlimid dans MM réfractaire ou rechutant/progressant après trait de 1 ^{ère} intention et en maladie stable après 4 cycles de Velcade + Dexa | OUVERT | JANSEN-CILAG |
| VORINOSTAT-MK0683-Protocole 088-00 | III | <i>Phase III randomisée en double aveugle Vorinostat +Velcade versus placebo + Velcade dans myélome en rechute après 1^{ère} ligne de traitement</i> | OUVERT | MERCK ARC Covance Audrey Tosi 01-47-16-09-03 06-08-83-55-19 |

| | | | | |
|----------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| VORINOSTAT- MK0683-Protocole 095-00 | III | <i>Phase III ouverte Vorinostat +Velcade dans myélome en rechute ou réfractaire après au moins 2 lignes de traitement</i> | OUVERT | MERCK |
| | | <i>Phase I/II escalade de dose de ????avec l'administration de Bortezomib OU Lenalidomide OU Doxo liposomal pegylée</i> | <i>PROJET Faisabilité en février 2009</i> | CRO AVERION D.Zwolenick |
| SYNDROMES MYELOPROLIFERATIFS | | | | |
| LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE | | | | |
| <u>OPTIM Dasatinib</u> | II | <i>LMC Ph+ en phase chronique, en 1^oligne. Adaptation de la dose de SPRYCEL en fct° du taux plasmatique.</i> | <i>PROJET (MEP + meeting inv. Le 24/04/09 à Paris)</i> | CH VERSAILLES |
| <u>SPIRIT</u> | III | LMC _ Glivec 400+INF/cytarabine ou Glivec 600 Vs Glivec 400 | OUVERT | CHU Poitiers Pr Guilhot |