



Référentiels de prise en charge des cancers en région Centre

Onco-hématologie

2011

Groupe de travail

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

Sommaire

	Page
<u>Qualité des RCP</u>	3
1 - <u>LEUCEMIES AIGUES</u>	5
2 - <u>MYELOYDYSPLASIES</u>	11
3 - <u>LEUCEMIE MYELOÏDE CHRONIQUE</u>	18
4 - <u>MALADIE DE VAQUEZ</u>	22
5 - <u>SPLENOMEGALIE MYELOÏDE</u>	24
6 - <u>THROMBOCYTEMIE ESSENTIELLE</u>	27
7 - <u>LEUCEMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE B</u>	30
8 - <u>MYELOME MULTIPLE</u>	35
9 - <u>LEUCEMIE A TRICHOLEUCOCYTES</u>	42
10 - <u>MACROGLOBULINEMIE DE WALDENSTRÖM</u>	43
11 - <u>LYMPHOME HODGKINIEN</u>	45
12 - <u>LYMPHOMES NON HODGKINIENS</u>	54
13 - <u>HEMOPATHIES LYMPHOIDES A CELLULES T MATURES</u>	63
14 - <u>THROMBOSES ET HEMOPATHIES</u>	65
15 - <u>PRISE EN CHARGE DE L'ANEMIE CHIMIO-INDUITE</u>	68
16 - <u>ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏTIQUES</u>	69
 ANNEXES	
annexe n° 1 : <u>Classification OMS 2008</u>	75
annexe N°2 : <u>Protocoles ouverts dans le réseau HématoCentre</u>	80

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

Proposition de règles de présentation des dossiers en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire d'onco-hématologie

Les dossiers des nouveaux patients atteints d'hémopathies malignes sont répartis en 3 catégories pour la présentation en RCP. La présentation d'un dossier en RCP suppose la rédaction d'une fiche de RCP, le passage effectif du dossier en RCP, la diffusion de la fiche de RCP sur laquelle est apposée la proposition de la RCP

1^{ERE} CATEGORIE : « SANS INDICATION DE TRAITEMENT »

Nouveaux diagnostics d'hémopathie maligne et ne présentant pas d'indication de traitement spécifique selon le Référentiel Régional Oncocentre (par exemple syndromes myéloprolifératifs, syndromes lymphoprolifératifs débutants) :

- **Le passage en RCP n'est pas obligatoire**

2^{EME} CATEGORIE : « CAS A PRESENTER »

Traitements conformes au Référentiel Régional Oncocentre et aux référentiels nationaux, et patients inclus dans les protocoles de recherche clinique :

- **La fiche RCP doit être remplie, enregistrée en RCP (présentation succincte), placée dans le dossier médical et envoyée au médecin référent du patient.**

3^{EME} CATEGORIE : « CAS A DISCUTER »

Dossiers ne répondant pas aux critères des deux précédentes catégories, notamment ceux qui n'entrent pas dans le cadre du référentiel et qui posent des problèmes thérapeutiques difficiles :

- **Discussion et proposition de prise en charge en RCP**

CAS PARTICULIER DE LA RCP DE RECOURS REGIONALE

Cette RCP a essentiellement pour vocation la discussion des patients entrant dans la 3^{eme} catégorie. Cependant, dans le cas où une RCP locale n'est pas possible notamment pour défaut de quorum, ou pour toutes les indications d'autogreffe ou d'allogreffe, un enregistrement sera réalisé en RCP de recours. Une présentation très concise sera attendue de la part des médecins concernés.

LEUCEMIES AIGUES

1. DIAGNOSTIC

Il repose sur :

- Myélogramme + Cytochimie + Immunophénotypage + Cytogénétique + Biologie moléculaire
 - Concernant la biologie moléculaire (littérature abondante et évolutive), on insistera (<70 ans) :
 - LAL : orientée par cytogénétique / FISH, BCR ABL, translocation MLL, réarrangement TCR ou IgH
 - LAM : orientée par cytogénétique, recherche BCR ABL, mutation NPM et CEBPa et duplication Flt3. On différenciera cette recherche à but pronostique de celle à but de maladie résiduelle utile en cas d'intensification thérapeutique : quantification de WT1, quantification de certaines mutations de NPM, MRD de FLT3 (faible sensibilité).
- Congélation systématique de cellules pour d'éventuelles recherches à posteriori

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 (si examen disponible)
- Groupe, Phénotype, recherche d'agglutinines irrégulières, AC anti-HLA
- Sérologies HIV, Hépatite B, Hépatite C, HTLV1
- Groupage HLA + enquête familiale, Sérologie CMV si allogreffe indiquée (type leucémie, âge < à 65, parfois jusqu'à 69 si pas d'antécédent notable)

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%	t(10 ;14) t(11 ;14) inv(14)

					Phénotype B et T 2%	
LAL 3	Grande cellule Noyau régulier Nucléoles + Cytoplasme abondant basophile	-	++	+/-	Phénotype B 100%	t(8 ;14) t(2 ;8) t(8 ;22)

MPO = myélopéroxydase, 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	+	-	+		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	+/-	-	+++		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 : NPM1 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 négative » sans mutation de CEBPa, NPM ni duplication FLT3

Bon pronostic
 Mutation de NPM sans duplication de FLT3
 Mutation de CEBPa

- Phénotype immunologique
 - expression du CD34, de la PGP170 codée 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 + Entretien + Prophylaxie neuroméningée
- Allogreffe si donneur intrafamilial et âge < à 55 ans ou si RC2. La MRD (éventuellement par immunophénotype) post induction semble particulièrement importante pour la décision d'allogreffe suite à l'étude GRAALL 2005 et pourrait effacer les autres indicateurs (hors hyperleucocytaire ?).
- Protocoles de recherche clinique :
 protocole GRAALL ou GRAAPH si Ph+ : en cours de fermeture

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 biologie moléculaire « triple négative » 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)) : fermé
 - LAM SA 2007 : sujets > 60 ans
 - APL : LAM 3
 - Pas de protocole pour LAM sujet jeune actuellement.

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 (Protocole GOELAMS LAM-SA avec maintenance REV-AZA).
- Si non éligible pour l'étude clinique, proposer le *Best Supportive Care*.

REGLES DE SUIVI

1^{ère} année :

- Biologie tous les 15 jours pendant les 3 premiers mois puis tous les mois
- Consultation tous les 3 mois

De 1 an à 3 ans :

- Biologie tous les 2 mois
- Consultation tous les 4 mois

De 3 à 5 ans :

- Consultation tous les 6 mois
- Bilan tous les 3 mois

Après 5 ans :

- Consultation annuelle
- Biologie une à deux fois par an

Echographie cardiaque à 1, 5, et 10 ans.

MYELOUDYSPLASIES

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. CLASSIFICATIONS

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 (%)	Sidéroblastos (%)	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 »¹

¹ WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Swerdlow et al., WHO Press, 2008, pp 87-108.

	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 (information du comité Allogreffe)

4. FACTEURS PRONOSTIQUES

Score IPSS (International Prognostic Scoring System²):

	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 System³)

	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 : 5-6

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

Autres Facteurs Pronostiques

² Greenberg et al, Blood 1997;89(6):2079-88

³ Malcovati et al., JCO 2005 25:3503-10

- Thrombopénie profonde dans les syndromes myélodysplasiques de « bas risque » selon l'IPSS. La survie médiane des patients présentant une thrombopénie de moins de 30 G/L est de 7 mois vs 53 mois dans le groupe > 30 G/L. L'abstention ne doit pas être proposée à ces patients s'ils sont éligibles à un traitement.
- Facteurs pronostiques moléculaires : IDH1/2, TET-2, ASXL1, etc... doivent être évalués prospectivement, et ne seront pas effectués en dehors d'un essai thérapeutique

5. PRINCIPES THÉRAPEUTIQUES

5.1 Traitement SMD de faible risque (IPSS Low ou INT 1)

Standard :

✓ *Traitement symptomatique :*

- Transfusions de concentrés 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, la prescription doit être argumentée dans la conclusion de la RCP)

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[®] 80 000 UI/semaine SC
- Epoétine bêta : NEORECORMON[®] 60 000 UI/semaine SC

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**

Protocole GFM-EPO (Phase II Neorecormon[®])

Protocole EPOANE3021 (époétine alpha vs. placebo)

Protocole LEN-EPO chez les patients en échec d'EPO

Registre du GFM/Registre Européen

Etudes biologiques :

- MDS-04 (PHRC national étudiant les facteurs pronostiques moléculaires)
- MILESYM : étude du Microenvironnement des LEucémies et des SYndromes Myélodysplasiques : prélèvements de sang et de moelle au diagnostic adressés au Laboratoire d'hématologie de Tours

✓ *Chélation du fer chez les patients polytransfusés*

* **Indications** (Recommandations en l'absence d'étude randomisée) :

- 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 :**

- Déféroxamine : 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 5q31⁴ (hors AMM : à argumenter dans la conclusion de la RCP)**

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 :

Danazol qui a montré une efficacité sur la thrombopénie dans quelques cas.

Essais cliniques :

- GFM-EPO (Phase II NEORECORMON® 60000 UI/sem)
- GFM REV-EPO (lénalidomide +/- EPO chez les patients en échec d'EPO)

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 (jusqu'à 65 ans), état général correct et donneur intra-familial/fichier.
- ✓ Agents déméthylants :

⁴ Fenaux et al., Blood 2011;doi:10.1182/blood-2011-01-330126

- 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 deuxième ligne : après échec d'un traitement de SMD de haut risque quel qu'il soitPosologie : 15 mg/m²/8h J1 à J3 toutes les 6 semaines⁵
ou 20 mg/m²/j en 1h sur 5 jours toutes les 4 semaines⁶

Options :

✓ Protocoles GFM :

- Dans les SMD de haut risque avec del(5q) : protocole GFM-AZA-REV

Règles de suivi :

- **Consultation tous les 3 mois**
- **Patients transfusion-dépendants : ferritinémie tous les 3 mois, NFS hebdomadaire ; lorsque le rythme transfusionnel est stable, les NFS peuvent être espacées**
- **Patients non transfusion dépendants : NFS tous les mois ou toutes les 6 semaines**

⁵ Kantarjian et al, Cancer 2006;106 :1794-80

⁶ 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
- **Bilan martial : ferritinémie + CST (coefficient de saturation de la transferrine)**
- 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 reste 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* et biologie moléculaire (cf infra)

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

Tableau 1 Surveillance et prise en charge des patients (ELN 2009)

Le caryotype médullaire (et non la FISH)	- Au diagnostic - À 3 mois - À 6 mois - Puis tous les 6 mois jusqu'à l'obtention d'une rémission cytogénétique complète confirmée - Ensuite 1 fois par an, si un monitoring moléculaire sanguin n'est pas possible - Toujours en cas d'échec (résistance primaire ou secondaire) Et en cas d'anémie, leucopénie ou thrombopénie inexpliquée
Analyse moléculaire (RT-Q-PCR)	- Tous les 3 mois sur le sang jusqu'à l'obtention d'une réponse moléculaire majeure (RMM, c'est-à-dire rapport BCR-ABL/ABL ≤ 0,1%), confirmée à 3 mois. - Ensuite tous les 6 mois
Recherche moléculaire d'une mutation	- En cas de réponse suboptimale ou d'échec. Cette recherche est nécessaire avant la décision de proposer un traitement par ITK de 2 ^{nde} génération

Tableau 2 Définition des réponses initiales au traitement par imatinib

	Optimale	Suboptimale	Échecs	Alarmes
Au diagnostic	NA	NA	NA	Sokal élevé ACA*
À 3 mois	RHC et RCy au moins minime	Absence de RCy	< RHC	NA
À 6 mois	RCy au moins partielle	RCy minime ou mineure	Absence de RCy	NA
À 12 mois	RCy complète	RCy partielle	< RCy partielle	< RMM
À 18 mois	RMM	< RMM	< RCy complète	NA
À tout moment	RMM persistante	Perte de RMM Mutation faiblement résistante	Perte de RHC Perte de RCC Mutation hautement résistante ACA Ph1+	Augmentation des transcrits BCR-ABL (à contrôler 1 mois plus tard) EC** Ph1-

* ACA : anomalies chromosomiques additionnelles

** EC : évolution clonale

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 (taux plasmatique cible de 1000 ng/ml)

3/ Inhibiteurs de tyrosine-kinase de 2^{ème} génération (ITK 2) indiqués initialement dans les formes résistantes ou en cas d'intolérance à l'imatinib. Ils ont obtenus leur AMM en 1^{ère} intention compte-tenu de leur efficacité supérieure à l'imatinib en terme de RCyC et de RmolM (*NEJM* juin 2010)

- **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 (utilisé à la dose de 300 mgx2/j dans l'étude ENEST)

Ils ont un profil de tolérance différent et semblent globalement mieux tolérés que le GLIVEC. Toutefois, les résultats obtenus sont ceux bien sûr de populations sélectionnées

Leur prescription en 1^{ère} ligne devrait tenir compte du taux de remboursement comparé à celui du GLIVEC, en sachant par ailleurs qu'on manque de données sur leurs effets 2aires à moyen et long terme

4/ Inhibiteur de tyrosine-kinase de 3^{ème} génération

-**Ponatinib** dont l'intérêt est d'être efficace sur la mutation T315I. Une étude d'enregistrement internationale de phase II est en cours pour les LMC(et les LAL Ph1) résistantes ou intolérantes aux ITK2 ou avec mutation T315I

5/ 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 génoidentique** 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 génoidentique.

6/ 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/j
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'**hydroxyurée - HYDREA®**, pour maintenir un hématocrite < 45 % chez l'homme ou < 42 % chez la femme.

Il est recommandé de ne prescrire le pipobroman - **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 dehydrogénase (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
- **Bilan martial : ferritinémie + CST (coefficient de saturation de la transferrine)**

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 le danazol - 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 mois⁷, associé éventuellement à une corticothérapie à doses dégressives
- *Hydroxyurée - HYDREA[®] (ou Pipobroman - 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

C/ Inhibiteurs de JAK-2 V617F : en cours de développement

Pour les patients ayant une splénomégalie douloureuse et/ou des SG : premiers résultats encourageants avec diminution de la taille de la rate et une amélioration de l'état général.

⁷ 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’érythropoïèse 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 dysérythropoïèses 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 : Viillard 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 (25 mg/m² si administration IV)
- 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 Alemtuzumab - 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

Option :

Bendamustine en monothérapie lorsque la prescription de Fludarabine est contre-indiquée

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 - NIPENT® 2 mg/m² J1 + cyclophosphamide 600 mg/m² J1 + rituximab 375 mg/m² J1 - 6 cycles de 21 jours (*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).

⇒ **Alemtuzumab - 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) - ATU de cohorte pour le NEODEX

⇒ **R-DHAP ou R-miniCHOP**

⇒ **R-Solumedrol**⁸ (*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*).

- Rituximab 375 mg/m² J1, J8, J15, J22
- Methylprednisolone 1000 mg/m² J1 à J3
- Cycles de 28 jours
- 3 cycles

⇒ **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/ Autres molécules,

Ofatumumab (anti-CD20 humanisé), formes double réfractaires (fludarabine-Campath®) – AMM (Non remboursé - non inscrit sur la liste des molécules hors GHS)

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 DXM⁹ ou Campath®

⁸ Castro, J.E., et al., *Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of chronic lymphocytic leukemia*. *Leukemia*, 2009. **23**(10): p. 1779-89.

- 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

- CLL002 : Revlimid vs placebo après une deuxième ligne de traitement chez un patient ayant reçu de la fludarabine
- CLL-11 : 1^{ère} ligne avec clairance de la créatinine < 70 ml/min, et score CIRS > 6 : randomisation à trois bras : CLB vs R-CLB vs GA101-CLB.

⁹ Michallet, A.S., et al., *Rituximab-cyclophosphamide-dexamethasone combination in management of autoimmune cytopenias associated with chronic lymphocytic leukemia*. *Leuk Lymphoma*, 2011. **52**(7): p. 1401-3.

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.
- ❖ Leucémie primitive à plasmocytes : définition selon les critères de l'IMWG,
 - au moins 2 000/ μ l plasmocytes sanguins circulants pour un nombre de leucocytes sanguins supérieurs à 10 000/ μ l
 - ou bien 20 % de plasmocytes pour un nombre inférieur à 10 000 leucocytes/ μ l

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
 - **Bilan martial : ferritinémie + CST (coefficient de saturation de la transferrine)**

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

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

PRINCIPES THERAPEUTIQUES

- ❖ **MGUS :**
 - Inclusion dans le protocole GENOMGUS IFM 2008-02 (Investigateur coordonnateur, Dr Decaux CHU Rennes)
 - 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 :**
 - Standard = Abstention thérapeutique quel que soit l'âge, surveillance trimestrielle
 - Inclusion dans le protocole GENOMGUS IFM 2008-02 (Investigateur coordonnateur, Dr Decaux CHU Rennes)
- ❖ **MYÉLOME SYMPTOMATIQUE (IWMG)**
 - **Prophylaxie des thromboses : cf. chapitre à compléter**
 - **Patients de moins de 65 ans :**

- Inclusion dans le protocole IFM/DFCI 2009 évaluant l'efficacité d'une nouvelle association, triple induction contenant du bortézomib (RVD = Revlimid-Velcade-Dexaméthasone) avec ou sans greffe.
- **Standard :**
 - **Induction :** selon les recommandations de l'IFM par 3 cycles de chimiothérapie de type Velcade-Thalidomide-Dexaméthasone (VTD selon le protocole IFM 207-02 :
Dexaméthasone : PO, 40 mg/j, jours 1-4, 9-12 ; Velcade® : IV, 1 mg/m²/j, jours 1, 4, 8, et 11 ; Thalidomide : PO, 100 mg/j, jours en continu ; Enoxaparine : 40000 UI/j)
 - **La collecte de CSP**, sera effectuée après les 3 cycles d'induction ; elle sera effectuée sous Endoxan 3 g/m² et GCSF 5 µg/kg/j (Un nombre de CD 34 ≥ à 5 X 10⁶/Kg avant congélation devra être obtenu sur l'ensemble des collectes)
 - **Intensification : Si réponse > 50% (RP) : Autogreffe avec un conditionnement par Melphalan 200 mg/m²**
 - **Consolidation**, elle sera débutée 2 mois après la greffe. Et comporte 2 cycles de vtd de 21 jours (Thalidomide PO, 100 mg/j, jours 1 à 14 ; Velcade® IV, 1 mg/m²/j, jours 1, 4, 8, et 11 ; Dexaméthasone PO, 40 mg/j, jours 1, 4, 8 et 11 ; Enoxaparine idem)
 - **Discuter allogreffe de CSH : si la VGPR n'est pas obtenue et/ou cytogénétique défavorable**
 - **Traitement d'entretien :** selon les résultats des essais cliniques en cours

➤ **Patient de plus de 65 ans :**

- De préférence inclusion dans le protocole IFM en cours ; MM020-IFM0701 (Investigateurs coordonnateurs, Dr BENBOUBKER, Pr FACON)
- **Standard 1 :** 12 cures de chimiothérapie de type MP-T (Melphalan – Prednisone – Thalidomide) selon les résultats du protocole IFM 99-06, IFM 01/01 et les résultats du groupe Italien (T. Facon & al. *Lancet*. 2007 Oct 6; 370 : 1209-18; C. Hulin & Al. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 1; 27(22):3664-70 Antonio Palumbo & al. *Lancet* 2006; 367: 825–31).
 - ◆ J1 à J4, Melphalan - 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

- **Standard 2 :** notamment en cas d'insuffisance rénale, de cytogénétique défavorable ou d'antécédents de thrombose veineuse profonde : 9 cures de MPV (Melphalan – Prednisone – Velcade) avec des injections de Velcade hebdomadaires selon les résultats du protocole GIMEMA (Sara. Brinthen & Al., *Blood First Edition Paper, prepublished online August 31, 2010; DOI 10.1182/blood-2010-07-294983*)
 - ◆ J1 à J4, Melphalan - ALKERAN® : 9 mg / m² / j

- ◆ J1 à J4, Prednisone : 60 mg / m² /j
- ◆ J1, J8, J15, J22, Bortezomib - VELCADE®: 1,3 mg / m²

MPV, 9 cycles J'1 = J35

- **Option** : stratégie de traitement basé sur le Lénalidomide (Lénalidomide- Dexaméthasone à doses réduites, Lénalidomide-Melphalan-Prednisone, ...) selon les résultats des essais cliniques en cours

❖ **LEUCEMIE PRIMITIVE A PLASMOCYTES :**

Inclusion dans le protocole IFM : Traitement des leucémies primitives à plasmocytes du sujet de moins de 70 ans (Investigateur coordonnateur Dr Royer, CHU Amiens).

➤ **Chimiothérapie d'induction :**

- Alternance PAD / VCD pour 4 cycles au total (J1 = J22)
 - PAD : Bortezomib - VELCADE® 1,3 mg/m² IVD (J1, J4, J8, J11) + Doxorubicine liposomale pégylée - CAELYX® 30 mg/m² IV 30 mn (J4) + DEXAMETHASONE 40 mg per os (J1, J4, J8, J11)
 - VCD : Bortezomib - VELCADE® 1,3 mg/m² IVD (J1, J4, J8, J11) + Cyclophosphamide ENDOXAN® 300 mg/m² per os (J1, J8) + DEXAMETHASONE 40 mg per os (J1, J4, J8, J11)
- Collecte de cellules souches périphériques (CSP) : sous Endoxan® 3g/m² IV 3h sous couvert d'une hyperhydratation + G-CSF
- Autogreffe n°1 (dans le mois suivant le recueil de CSP) : avec un conditionnement par Melphalan 200 mg/m²
- Le deuxième traitement intensif doit être réalisé à 3 mois de l'auto n°1 :
 - Si RC et âge < 66 ans et donneur géno ou phéno-identique 10/10 : Allogreffe à conditionnement atténué selon les modalités du protocole IFM 2005-03
 - Si âge ≥ 66 ans ou absence de rémission complète ou absence de donneur : Autogreffe n° 2 systématique avec un conditionnement par Melphalan® 200 mg/m².
- Consolidation / maintenance (dans les 3 mois post auto n°2) :
 - La consolidation débutera à 3 mois de l'autogreffe n°2, pour tous les patients non allogreffés et non progressifs.

❖ **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 ou industriels en cours
- Traitements envisageables :
 - REVDEX : Lenalidomide - REVLIMID® + DEXAMETHASONE (AMM)
 - VELDEX : Bortezomib - VELCADE® + DEXAMETHASONE (AMM) +/- Caelyx
 - THALDEX : THALIDOMIDE® + DEXAMETHASONE

- VTD: Bortezomib VELCADE[®] + THALIDOMIDE[®] + DEXAMETHASONE (Protocole IFM 2005-04)
- DEXAMETHASONE
- MP: Melphalan - Alkeran[®] - Prednisone
- Autogreffe ou allogreffe de CSH
- Etc.....

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**
 - ≥ à 50 % de réduction du composant monoclonal sérique, et ≥ à 90 % de réduction du composant monoclonal urinaire (ou valeur absolue inférieure à 200 mg / 24h).
 - Ou ≥ à 50 % de réduction du taux de CLL anormale, si myélome non excréteur
 - Si CLL également non évaluable, ≥ de réduction de la plasmocytose médullaire (sous réserve que la plasmocytose médullaire initiale soit ≥ 30%), ≥ 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 ≥ 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 ≥ 5% en cas de RC ou ≥ 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 APRES LA REMISSION COMPLETE

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 ≥ 2 g/dl par rapport au taux de base,
- ❖ Élévation de la créatinine sérique à 20 mg/L ou plus (177 $\mu\text{mol/L}$).

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 : CD11c+, CD20+, CD25+ , CD103+

2. BILAN PRE-THERAPEUTIQUE

- Créatininémie, uricémie, protéinogramme, LDH, bilan hépatique
- **Bilan martial : ferritinémie + CST (coefficient de saturation de la transferrine)**
- Groupe, phénotype, recherche d'agglutinines irrégulières
- Radiographie pulmonaire
- Echographie splénique en l'absence de splénomégalie clinique

3. TRAITEMENTS

- Cladribine : Litak[®] : 0,14 mg/kg/j SC pendant 5 jours (Disponible en ville)
- Pentostatine : Nipent[®] 4 mg/m² tous les 15 jours pendant 8 à 12 cycles
- Interféron alfa 2a et alfa 2b : en cas de cytopénie profonde ou infection évolutive (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 et moins de 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 hebdomadaire (*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*).

Références :

- Long term follow-up of 233 patients with hairy-cell leukemia treated initially with pentostatin or cladribine. Br J Haematol 2009; 145: 733-740.
- How I treat hairy cell leukemia. Blood. 2010; 115: 21–28
- Leucémie à tricholeucocytes. Hématologie 2010; 16: 432-442

MACROGLOBULINEMIE DE WALDENSTRÖM

1. DIAGNOSTIC

La biopsie ostéomédullaire est nécessaire. Les critères diagnostiques sont :

1. Gammopathie monoclonale IgM quelqu'en soit le taux ;
2. Infiltration médullaire par de petits lymphocytes avec différenciation plasmocytaire;
3. 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
- **Bilan martial : ferritinémie + CST (coefficient de saturation de la transferrine)**

3. FACTEURS PRONOSTIQUES ET STADIFICATION

	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

- Cytopénie
- Adénopathies volumineuses ou hépatosplénomégalie
- Neuropathie sévère, hyperviscosité, amylose, cryoglobuline, maladie des agglutinines froides.
- Patient asymptomatique : surveillance

5. TRAITEMENTS DE PREMIERE LIGNE

Plasmaphérèse si taux très élevé d'IgM et syndrome d'hyperviscosité majeur.
Avec Rituximab : risque de « flair » : augmentation paradoxale du taux d'IgM

Situation clinique	Traitement recommandé
<i>Patient candidat à une greffe</i>	
Cytopénie profonde ; bulk ; signes généraux ; hyperviscosité	R-DC
Neuropathie ; anémie hémolytique ; cytopénie modérée	R monothérapie

<i>Patient non candidat à une greffe</i>	
Cytopénie	R-DC
Taux IgM élevé	R-F ; R-FC ;
<i>Avec Comorbidités</i>	
Cytopénie et taux faible d'IgM	R
Patient âgé et maladie lente	Chlorambucil
<i>RDC: rituximab 375mg/m² à J1 - dexaméthasone 20mg à J1 – cyclophosphamide PO 200mg/m² de J1 à J5 ; six cycles de 21 jours ; RFC : rituximab-fludarabine-cyclophosphamide ;</i>	

La place du rituximab en entretien est en cours d'étude.

6. TRAITEMENTS DE SECONDE LIGNE ET PLUS

Les options comprennent :

- Reprise du traitement antérieur en cas de rechute tardive > 12mois
- Changer de médicaments en cas de résistance ou rechute précoce (fludarabine, thalidomide)
- 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

How I treat Waldenström macroglobulinemia Blood 2009; 114:2375-2385.

Diagnosis and management of Waldenström's macroglobulinemia. Mayo Clin Proc 2010; 85: 824-833

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. - 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>	<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 médiosternal
 - 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
 - **Bilan martial : ferritinémie + CST (coefficient de saturation de la transferrine)**
 - Electrophorèse des protéines, fibrinémie, fer sérique
 - 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 additionnée des modifications de Costwold

STADE I : Atteinte d'une seule aire ganglionnaire (I) ou d'une seule localisation lymphoïde extra-ganglionnaire (rate, thymus, Waldeyer) (I)

STADE II : Au moins 2 territoires ganglionnaires atteints du même côté du diaphragme (II2, II3...selon le nombre de territoires atteints)
Médiastin supérieur, inférieur ou moyen : un seul territoire
Hiles pulmonaires : structures ganglionnaires indépendantes du médiastin

STADE III : Atteinte ganglionnaire sus- et sous-diaphragmatique qui peut être associée à une localisation splénique (IIIS), à une localisation extraganglionnaire contiguë (IIIE) ou aux deux (IIIE-S)

STADE IV : Atteinte d'un ou plusieurs viscères non contiguë à l'atteinte ganglionnaire ou médullaire

- A Absence de symptômes systémiques
- B Fièvre, sueurs nocturnes ou perte de poids inexpliquée de > 10% dans les six derniers mois.
- X Masse tumorale volumineuse : masse de > 10 cm ou mesurant > 1/3 du diamètre du médiastin
- E Atteinte d'un site extra-ganglionnaire contigu ou à proximité du site Ganglionnaire

4 CLASSEMENT PAR STADES CLINIQUES ET FACTEURS PRONOSTIQUES

Le classement en stades selon la classification de Ann Arbor modifiée selon Costwolds complété par l'évaluation des facteurs pronostiques permette de définir des groupes thérapeutiques.

4.1 Facteurs pronostiques pour les stades localisés I-II [1] [2]

EORTC/GELA

- A) Masse ganglionnaire volumineuse (≥ 10 cm ou rapport MT ≥ 0.35)
- B) Age ≥ 50 ans
- C) VS > 50 mm/h sans symptômes B ou VS > 30 mm/h avec symptômes B
- D) ≥ 4 territoires ganglionnaires

GHSB

- A) Masse médiastinale volumineuse (MT ≥ 0.35)
- B) Atteinte extranodale
- C) VS > 50 mm/h sans symptômes B ou VS > 30 mm/h avec symptômes B
- D) ≥ 3 territoires ganglionnaires

EORTC, European Organisation for research and Treatment Cancer; GELA, Groupe d'Etude des Lymphomes de l'adulte; GHSB, German Hodgkin Study Group

4.2 Score Pronostiques International pour les lymphomes hodgkiniens de stades avancés III-IV (dit de Hasenclever et Diehl) [3]

Score IPS (The International Prognostic Factors Project Score)

Albumine sérique < 40 g/l

Hémoglobine < 105 g/l
Sexe masculin
Stade IV
Age ≥ 45 ans
Leucocytes ≥ 15 x 10⁹ /l
Lymphocytes < 0,6 x 10⁹/l

Chaque facteur pronostique associé aux stades avancés réduit la survie de 7 à 8 % par année .

4.3. Score pronostique du GOELAMS [4]

4 variables :

Age	<40 ans (= 0), ≥40 ans (= 1)
Territoires lymphoïdes	1-2 (= 0), 3-4 (= 1), ≥5 (= 2)
Viscères non contigus	non (= 0), ≥1 (= 1)
Symptômes généraux	absents (= 0), présents (= 1)

Groupe favorable : Score 0 ou 1

Groupe intermédiaire : Score 2 ou 3

Groupe défavorable : Score 4 ou 5

5 TRAITEMENT DE PREMIERE LIGNE

Le traitement de première intention adopté dépend **du stade** et **des facteurs de risque** présents : stade localisé favorable, stade localisé défavorable et stade avancé.

	EORTC /GELA	GHSG
Stade localisé favorable	Std. I-II sans facteur risque	Std. I-II sans facteur de risque
Stade localisé défavorable/ Intermédiaire	Std. I-II ≥ 1 facteur risque	Std. I ≥ 1 facteur risque Std. IIA ≥ 1 facteur risque Std. IIB avec facteur risque C/D
Stade avancé	Std. III-IV	Std. IIB avec facteur risque A/B Std. III-IV

L'évaluation au début du traitement

- ⇒ Echographie cardiaque et EFR
- ⇒ CECOS et cryopréservation du tissu ovarien (si possible)

5.1 Les stratégies thérapeutiques dans les stades localisés favorables

5.1.1 Standard : 2 cycles ABVD suivies de l'irradiation des aires ganglionnaires initialement atteintes à 20 Gy

Options :

1) 3 cycles ABVD + 30 Gy.

Argumentation : L'essai allemand récent (HD10) semble montrer que pour les stades I ou II sans facteurs de risques il n'y a pas de différence pour les taux de réponse, progression et rechute entre les 4 groupes : 4 ABVD + 20 Gy ; 4 ABVD + 30 Gy ; 2 ABVD + 20 Gy ; 2 ABVD + 30 Gy). Dans cet essai il n'y a pas l'évaluation intermédiaire par TEP.

2) Essai clinique : LH2007 fermé dans les groupes favorables (GOELAMS)

5.1.2 L'évaluation par TEP :

Standard : pas d'évaluation précoce ni avant radiothérapie. 1^{ère} TEP d'évaluation à 4 - 6 semaines après la fin de la radiothérapie :

- ⇒ si pas RC, on identifie les vrais réfractaires primaires
- ⇒ si RC, surveillance avec Scanner cervico thoraco pelvien tous les 6 mois pendant 2 ans, ensuite tous les ans

Argumentation :

1) Il a été montré que la plupart des malades en formes localisées avec TEP positif après 2 cures est restée en rémission dans les 2 ans de suivi. Par contre, tous les malades de stades avancés avec un TEP positif après 2 cures ont rechuté dans les 2 ans de suivi [5].

2) Les essais cliniques en cours évaluent la possibilité de diminuer la toxicité du traitement combiné : chimiothérapie et radiothérapie (GHSG HD13, EORTC H9F, GHSG HD16)

5.2 Les stratégies thérapeutiques dans les stades localisés défavorables (intermédiaires)

5.2.1 Standard : 4 cycles ABVD suivie de l'irradiation des aires ganglionnaires initialement atteintes à 30 Gy

Options :

1) 6 cycles ABVD, suivies de 30Gy.

Argumentation : Les deux protocoles EORTC /GELA H9-U et GHSG11 ont comparé 4 à 6 cycles ABVD à 4 BEACOPP standard, suivies de 20 – 30 Gy IFRT. L'analyse à 4 ans n'a pas montré une différence pour EFS et OS entre BEACOPP standard et ABVD. GHSG 11 a montré récemment une augmentation significative d'FFTF à 5 ans dans le bras BEACOPP + 20 Gy.

2) 2 BEACOPP escaladé + 2 ABVD, suivies de 30Gy.

Argumentation : L'essai allemand GHSG HD 14 a récemment comparé 4 cycles ABVD à 2 BEACOPP escaladé + 2 ABVD, suivies de 30Gy IF RT, avec une augmentation de 6% de PFS dans le bras BEACOPP escaladé.

3) Essai clinique : LH2007 (Intermédiaire selon GOELAMS)

5.2.2 L'évaluation par TEP :

Standard : TEP Scanner après 4 cures, avant la radiothérapie

Argumentation :

Le PET-scan à deux cures est actuellement en cours d'évaluation dans les formes localisées défavorables (GOELAMS)

5.3 Les stratégies thérapeutiques dans les stades avancés

5.3.1. Standard :

- **Chez les sujets jeunes : 6 BEACOPP escaladé.** *Pour les femmes jeunes, prévoir une discussion avec la patiente et le Centre de Biologie de la Reproduction du fait du risque d'hypofertilité*

Argumentation : Dans l'étude GHSg HD9, chez les malades en stade avancés, le régime BEACOPP escaladé a montré qu'après un suivi d'environ 10 ans la survie globale était de 86 % et le nombre de malade sans échec au traitement de 82 % [6]. Une autre étude récente italienne a montré la supériorité du protocole BEACOPP en termes de survie sans progression par rapport à l'ABVD (81 % contre 68%) [7]

- **Chez les sujets de plus de 60 ans, 8 ABVD**

Options :

1) **8 ABVD** en cas de contre-indication au BEACOPP. Une irradiation des zones initialement atteints peut être indiquée :

- en cas de rémission partielle
- *bulky* initial
- si l'état clinique ne permet pas de faire 8 cycles ABVD.

Argumentation : Malgré une supériorité du régime BEACOPP en terme de survie sans progression par rapport à l'ABVD, le régime BEACOPP a été responsable d'un grand nombre de cas de neutropénie de grade 3 et 4 (54 % contre 34%) et d'infections (14 % contre 2 %).

Dans l'étude d'Aleman *et al.*, pour les malades en rémission partielle, la radiothérapie de consolidation a apporté un bénéfice, mais pas chez les malades en rémission complète[8].

2) **Essai clinique : Protocole GOELAMS / GELA AHL 2011 pour les patients avec stade III –IV ou IIB à haut risque âgés de 16 à 60 ans**

Le régime BEACOPP escaladé a montré une supériorité en terme de survie sans progression. Cependant, aucune différence n'est notée quant à la survie globale expliquée par le nombre faible de patients inclus dans l'étude (N= 307).

Malgré une meilleure efficacité du régime BEACOPP escaladé il existe une toxicité hématologique de grade 3 et 4 (neutropénie, thrombopénie, anémie) et de la fertilité plus importante que pour le régime ABVD.

PET après 2 cures BEACOPP escaladé a montré une valeur prédictive négative de 98 % pour la progression dans les formes avancées [9].

C'est le rationnel d'étude AHL 2011, de guider la stratégie thérapeutique par le TEP précoce, visant à diminuer la dose intensité du traitement pour les patients TEP négatifs après 2 cycles de BEACOPPesc par ABVD.

5.3.2 L'évaluation par TEP

TEP après 4 cures BEACOPP escaladé

- ⇒ si TEP positif : **réfractaire primaire** et rattrapage + double autogreffe ou auto / allogreffe
- ⇒ si TEP négatif, 2 cures supplémentaires de BEACOPP escaladé

5.3.3 L'évaluation de la fonction cardiaque et pulmonaire

- ⇒ Echographie cardiaque et EFR au début du traitement et après 4 cures de BEACOPP escaladé

6 Cas particulier des LH à prédominance lymphocytaire

Du fait du caractère très rare de cette forme histologique, le LH nodulaire à prédominance lymphocytaire (ou *paragranulome 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 une 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).

7 Traitement de la rechute

Réfractaire primaires ⇒ réponse < 50 % après 4 à 6 cycles de chimiothérapie à la base d'anthracyclines ou

⇒ progression pendant le traitement d'induction ou

⇒ progression dans les 90 jours après la fin du traitement.

Facteurs pronostiques de la rechute

- Délai de rechute < 1 an
- Rechute dans un site irradié
- Hb < 105 g/L
- Symptômes B
- Stade III-IV

[10],[11]

Protocoles de chimiothérapie de rattrapage :

- à la base de sels de platine (DHAP, ESHAP, PDG) ou à la base d'étoposide /ifosfamide (MINE, ICE, IVA, GDP). Il n'y a pas le « gold standard » pour la chimiothérapie de rattrapage. Le meilleur régime doit avoir la meilleure efficacité, le meilleur recueil CSP et la moindre toxicité.

La taux de réponse globale (réponse complète et réponse partielle > 50 %) varie entre 54 % et 88 % (88 % pour ICE avec 26 % RC ; 88 % pour DHAP avec 21 % RC ; 76 % pour MINE ; 69 % pour PDG avec 17 % RC ; 54 % pour CEP).

L'évaluation par TEP :

Après 2^{ème} cure de rattrapage, et le régime sera changé s'il y a une réponse partielle < 50%.

STANDARD :

1) Si au moins un facteur de risque :

Chimiothérapie de rattrapage (3 cycles) + autogreffe

Recueil de cellules souches après 2^{ème} ou 3^{ème} cycle

TEP après 2 cycles :

- TEP négatif \Rightarrow autogreffe et IFRT après autogreffe
- TEP positif \Rightarrow 2^{ème} lignée de rattrapage \Rightarrow si au moins PR > 50 %, double autogreffe ou auto /allo
 \Rightarrow si pas RP, essai clinique

2) Si au moins 2 facteurs de risque : rechute < 1 an
Rechute dans une zone irradié
Stade III /IV

**Si réfractaires primaire ou
Si non in RC après 1^{ère} autogreffe**

Chimiothérapie de rattrapage (3 cycles avec un TEP après 2^{ème} cycle) et double autogreffe ou autogreffe/allogreffe

Avant 1^{ère} autogreffe il faut avoir RP > 50%.
Le délai entre les deux greffes : 45 à 90 jours.

Les régimes de conditionnement pour double autogreffe :

- 1^{ère} régime : BEAM 200
- 2^{ème} régime :
 - pour les malades non irradiés : TBI 12 Gy (6 x 2 Gy du J-7 au J-5) + Cytarabine 2g/m² x 3/jour à J-4 et J-3) + Melphalan 140 mg/m² à J-2
 - pour les malades irradiés : Busulfan IV 4 mg/kg/jour du J-7 au J-5 à la place de la TBI.

Radiothérapie à 20 -36 Gy après 2^{ème} autogreffe, dès que les plaquettes > 50 G/l

3) Si rechute tardive (> 5 ans), stade localisé et sans autres facteurs de pronostiques :
chimiothérapie standard (ex : BEACOPP standard ou ABVD,) et radiothérapie IFRT

4) Si rechute post autogreffe < 5 ans :

- rattrapage cf. ci dessus
- ATU Brentuximab , si nécessaire
- discuter ALLOGREFFE

8 SUIVI

\Rightarrow Pas de suivi par TEP

\Rightarrow Suivi par Scanner cervico thoraco abdomino pelvien tous les 6 mois pendant 2 ans; ensuite tous les ans jusqu'à 5 ans

\Rightarrow après cinq ans la surveillance est orientée pour la recherche d'une toxicité cardiaque (Echographie avec mesure de la fonction ventriculaire gauche), thyroïdienne après irradiation cervicale (TSH), ou gonadique.

\Rightarrow Mammographie chez la femme après irradiation médiastinale ou axillaire.

9 BIBLIOGRAPHIE

1. Tubiana M, Henry- Amar M, carde P et al. Toward comprehensive management tailored to prognostic factors pf patients with clinical stages I and II in Hodgkin disease. The EORTC Lymphoma Group controlled clinical trial: 1964-1987.

- Blood* 1989; 73: 47-56.
2. Diehl V, Stein H, Hummel M et al. Hodgkin's lymphoma: biology and treatment. Strategies for primary, refractory and relapsed disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2003: 225-47.
 3. Hasenclever D and Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkins disease. *New England Journal of Medicine* 1998; 339 : 1506-1514
 4. Maucort- Boulch D, Djeridane M, Roy B et al. Predictive and discriminating three risk group prognostic system for staging Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2007; 109: 256-264.
 5. Hutchings M, Mikhaeel NG, Fields PA, et al. prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma. *Annals of Oncology* 2005; 16: 1160-1168.
 6. Engert A, Volker D, Franklin J, et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4548-54.
 7. Federico M, Luminari S, Iannitto E et al. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: Results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo studio dei Linfomi Trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 805-11.
 8. Aleman BM, Raemaekers JM, Tomisic R and coll. Involved-field radiotherapy for patients in partial remission after chemotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 19-30.
 9. Kobe C, Dietlein M, Franklin J, et al. Positron emission tomography has a high negative value for progression or early relapse for patients with residual disease after first-line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 2008; 112: 3999-3994.
 10. Morschhauser F, Brice P, Ferme C et al. Risk- adapted salvage treatment with single or tandem autologous stem-cell transplantation for first relapse /refractory Hodgkin's lymphoma: results of the prospective multicenter H96 trial by the GELA/SFGM study group. *J Clin.Oncol*. 2008; 26(36): 5980-5987
 11. Josting A, Rueffer U, Franklin J, et al. Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood*. 2000; 20 (1): 221-230

Tableau 2. Chimiothérapies de la maladie de Hodgkin

PROTOCOLE	Vole	Dose mg/m ²	Jours	Intervalle
ABVD (1)				
Doxorubicine	IV	25	1 et 15	28 jours
Bleomycine	IV	10	1 et 15	28 jours
Vinblastine	IV	6	1 et 15	28 jours
Decarbazine	IV	375	1 et 15	28 jours
BEACOPP renforcé (2)				
Bleomycine	IV	10	8	21 jours
Etoposide	IV	200	1, 2, 3	21 jours
Doxorubicine	IV	35	1	21 jours
Cyclophosphamide	IV	1200	1	21 jours
Vincristine	IV	1.4 (max 2mg)	8	21 jours
Procarbazine	PO	100	1 & 7	21 jours
Prednisone	PO	40	1 & 14	21 jours
MOPP/ABV hybrid (3)				
Mechlorethamine	IV	6	1	28 jours
Vincristine	IV	1.4 (max 2mg)	1	28 jours
Procarbazine	PO	100	1 & 7	28 jours
Prednisone	PO	40	1 & 7	28 jours
Doxorubicine	IV	35	8	28 jours
Bleomycine	IV	10	8	28 jours
Vinblastine	IV	6	8	28 jours
VABEM (4)				
Vinorelbine	IV PC	1.0 (PC sur 24H)	1 & 5	28 jours
Doxorubicine	IV PC	33 (PC sur 24H)	1 & 3	28 jours
BCNU	IV	140	3	28 jours
Etoposide	IV	200	3, 4, 5	28 jours
Méthylprednisolone	IV	120	1 & 5	28 jours
MINE (5)				
Mifogusone	IV	500	1 et 5	28 jours
Ifosfamide	IV	1500	1 & 5	28 jours
Vinorelbine	IV	15	1 et 5	28 jours
Etoposide	IV	150	1, 2, 3	28 jours
Uromitexan	IV	1500	1 & 5	28 jours
GCSF	SC		6	
DHAP (6)				
Dexaméthasone	IV	40 mg	1 & 4	21-28 jours
Cisplatine	IV	100 Continu sur 24H	01	21-28 jours
Cytarabine	IV	2 x 2000 q 12H	2	21-28 jours
ICE (7)				
Ifosfamide	IV	5000 Continu sur 24H	2	14 jours
Carboplatine	IV	AUC 5 (max 800 mg)	2	14 jours
Etoposide	IV	100	1, 2, 3	14 jours
Uromitexan	IV	5000	2	14 jours
PDG (8)				
Cisplatine	IV PC	33 (sur 24H, 4 fractions)	1, 2, 3	21 jours
Gencitabine	IV	1000	1 et 8	21 jours
Dexaméthasone	PO	40	1 & 4	21 jours
GCSF	SC		9	
Dexa-BEAM (9)				
Dexaméthasone	PO	3 X 8 mg, q8H	1 & 10	-
Carbustine (BCNU)	IV	60	2	-
Etoposide	IV	75	4 & 7	-
Cytarabine	IV	2 X 100, q12H	4 & 7	-
Melphalan	IV	20	3	-
Mini-BEAM (10)				
Carbustine (BCNU)	IV	60	1	-
Etoposide	IV	75	2, 3, 4, 5	-
Cytarabine	IV	2 x 100, q12H	2, 3, 4, 5	-
Melphalan	IV	30	6	-
BEAM (11)				
Carbustine (BCNU)	IV	300	-6	-
Etoposide	IV	2 x 100, q12H	-5, -4, -3, -2	-
Cytarabine	IV	2 x 200, q12H	-5, -4, -3, -2	-
Melphalan	IV	140	-1	-

1. Bonadonna et al. Ann. Intern Med. 1998;104:730-745
2. Diehl et al. New Engl. J. Med. 2003; 349 (24): 2396-2995
3. Kirova and Coombs. J. Clin. Oncol. 1995; 13:1174-1182
4. Arakelyan et al. Cancer 2008; 113 (12): 3323-30.
5. Ferré et al. Ann. Oncol. 1995;6:543-549
6. Josting et al. Ann Oncol. 13 (2002): 1628-35
7. Moskowitz et al. Blood 2001; 97: 618-23
8. Baetz et al. Ann Oncol 2003; 14: 1762-67.
9. Pfundschuh et al. J Clin Oncol 1994;12: 580-88
10. Cowell et al. J Clin Oncol 1995;13:396-402.
11. Chopra et al. Blood 1993; 81:1137-1145

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 martial : ferritinémie + CST (coefficient de saturation de la transferrine)**
- Bilan hépatique, protéinogramme
- CRP, LDH, β 2 microglobuline
- Sérologies des hépatites virales B et C, 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, si signe d'appel ou suspicion de localisation au TEP-TDM
- Ponction lombaire en cas de lymphome agressif (leucémique, épidural, 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 (ne plus répéter si négatif)
- Conservation de sperme chez malades jeunes.

- Cryoconservation des ovaires : chez la femme jeune à discuter avec la patiente et le Centre de Biologie de la Reproduction

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).

5.1.2. 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 du GELF.*
 - 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 séreux.
 - 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 et FLIPI2¹⁰). Nota : le FLIPI-2 est souvent appelé FLIPI-R pour éviter la confusion avec « FLIPI 2 »*

Paramètre étudié	FLIPI		FLIPI2 (FLIPI-R)	
	Survie		PFS	
Facteurs pronostiques	<ul style="list-style-type: none"> - âge > 60 ans - stade I-II versus III-IV - LDH >N - Hémoglobine < 120 g/l - nombre d'aires envahies ≥ 4 versus < 4. 		<ul style="list-style-type: none"> - âge > 60 ans - biopsie ostéo-médullaire positive - Béta 2 microglobuline > N₂ - Hémoglobine < 120 g/l - diamètre ganglionnaire > 6 cm 	
	Score FLIPI	Survie à 5 ans :	Score FLIPI-R	PFS à 5 ans :
Groupe de bon pronostic	0-1	90,6%	0	79,5%
Groupe de pronostic intermédiaire	2	77,6%	1-2	51,2%
Groupe de mauvais pronostic	3-5	52,5%	3-5	18,8%

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

c) Pour les lymphomes lymphoplasmocytaires

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

Options :

¹⁰ Federico et al., JCO 2009. 27(27):4555-62

- Chloraminophène discontinu
- Fludarabine per os ou Fludarabine-Rituximab
- Endoxan-Dexamétasone-Rituximab ou Fludarabine – Endoxan - Rituximab (hors AMM).
- RDC (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
II1	Ganglion paragastrique
II2	Ganglion à distance
IIE	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 » dans un délai de 12 mois*

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- ou échec d'antibiothérapie :*
 - 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).
- Chloraminophène ou endoxan
- fludarabine

- *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
- Rituximab (hors AMM) ; alkylant (chloraminophène, endoxan) ; Fludarabine

e) Lymphomes folliculaires

- *faible masse tumorale et FLIPI 0-2* :

Standard : abstention.

Options : - Rituximab (hors AMM).

- Chloraminophène discontinu ou Endoxan 50 mg/j PO pendant 12 à 18 mois.

Protocole : BRIEF (Bendamustine and Rituximab in Elderly Follicular)

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

Standard : R-CHOP 21 ou R-CHVP (6 cures mensuelles +/- Interféron) ou
Entretien Rituximab 375 mg/m²/2 mois pendant 2 ans

Options :

- RFM : Rituximab 375 mg/m² J1 - Fludarabine 25 mg/m² J2-J4 – Mitoxantrone 10 mg/m² J2.
- RFC : Rituximab 375 mg/m² J1 - Fludarabine 25 mg/m² J1-J3 – Endoxan 250 mg/m² J1-J3
- Rituximab 375 mg/m² J1 – Bendamustine 90 mg/m² J1-J2 (*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*).

L'autogreffe en première ligne n'est indiquée que pour les patients (< 60 ans) non mis en RC par la chimiothérapie

Option : pour les malades informatifs pour bcl2 et mis en RC moléculaire par R-CHOP ou R-CHVP, surveillance de la maladie résiduelle et mise en route du Rituximab à la repositivation

5.1.3.Rechutes :

Le traitement dépend de l'âge, de la masse tumorale et de la date de la rechute. Il est recommandé de biopsier toute suspicion de rechute de lymphome folliculaire afin de s'assurer qu'il s'agit de la même histologie que lors de la précédente évolution.

- *faible masse tumorale* :

- Abstention
- Rituximab pour folliculaires

- *forte masse tumorale* :

- Reprise de chimio + Rituximab selon l'histologie (R-DHAP, R-Benda)
- Autogreffe pour les rechutes chez les malades < 65 ans ou mini-allogreffe si rechute précoce < 12 mois.
- 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 :

5.2.1.3 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.

Une déclinaison de l'IPI à 3 facteurs (IPI ajusté à l'âge ou aaIPI), comprenant

- LDH augmentées
- ECOG ≥ 2 vs 0-1
- Stade III-IV vs I-II

- TRAITEMENT :

Le traitement de référence des stades avancés :

- Pour les sujets de moins de 60 ans : 8 R-CHOP 14 avec évaluation TEP à 4. Les patients présentant un TEP + à 4 reçoivent un traitement de rattrapage et une autogreffe.
- Pour les sujets âgés : 8 cures de R-CHOP 21, avec évaluation à 4.
- Prophylaxie méningée au moins pour les formes leucémiques, les lymphomes ORL, les lymphomes testiculaires, mammaires et épидuraires, sinon systématique.

Argumentation :

1/ dans l'essai GOELAMS 075, 8 R-CHOP 14 donnent les mêmes résultats que l'autogreffe en termes de survie, avec une supériorité du nombre de patients en RC à 4 cures de R-CHOP par rapport à l'induction pré-autogreffe de l'étude, y compris dans le groupe de patients avec IPI élevé

2/ un essai prospectif comparant 8 R-CHOP 21 à 8 R-CHOP 14 chez les sujets âgés¹¹ n'a pas montré de différence de survie ou de PFS entre les deux modalités

3/ un autre essai a comparé 8 R-CHOP 21 à 6 R-CHOP 14 + 2R et n'a pas retrouvé de supériorité

Options :

- Pour les malades de plus de 60 ans : 6 R-CHOP 14 + 2R
- Essais cliniques
- FRAIL pour les sujets de plus de 70 ans fragiles

• RECHUTES :

Pour les lymphomes agressifs non autogreffés en 1^{ère} ligne de moins de 65 ans, TOUTE RECHUTE DOIT ETRE AUTOGREFFEE.

- La chimiothérapie de rattrapage habituelle est le R-DHAP (Rituximab, CDDP, ARAC, Dexaméthasone) ou R-DHAC (Carboplatine AUC 5) ou R-ESHAP (Rituximab, VP₁₆ – CDDP – ARAC – Dexaméthasone) ou R-ICE. , ou R-NIMP (à réserver aux rechutes à plus d'un an du traitement de première ligne)

- En cas de rechute localisée ou de bulk, 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-NIMP¹² : - Rituximab 375 mg/m² J1
 - Navelbine 25 mg/m² J1 et J15
 - Ifosfamide 1000 mg/m² J1 à J5 en perfusion continue sur 24h + uromitexan
 - Mitoxantrone 10 mg/m² J1
 - Prednisone 1 mg/Kg/j J1 à J5.

5.2.3 Formes histologiques particulières :

1) Lymphomes du manteau

¹¹ Delarue et al., Protocole GELA 03-6B, ASH 2009 ; Cunningham et al.,

¹² 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)

En 1^{ère} ligne, la cytarabine - ARACYTINE® semble être avec le Bortezomib - VELCADE® le médicament la plus efficace dans ce type de lymphome du manteau.

1. Merli, F., S. Luminari, *et al.* Rituximab plus HyperCVAD alternating with high dose cytarabine and methotrexate for the initial treatment of patients with mantle cell lymphoma, a multicentre trial from Gruppo Italiano Studio Linfomi. *Br J Haematol.* 2011
2. Dreyling, M., H. C. Kluijn-Nelemans, *et al.* Update on the molecular pathogenesis and clinical treatment of mantle cell lymphoma: report of the 10th annual conference of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Leuk Lymphoma* 2011;52(12): 2226-2236.

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

- Chez les patients < 60 ans :

Standard = Protocole LyMa (R-DHAP + R-BEAM +/- Rituximab entretien)

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.

4) Lymphomes T et anaplasiques : voir chapitre spécifique

5) Lymphomes cérébraux primitifs

Sujet de moins de 60 ans :

- Protocole de recherche clinique (PRECIS)

- 3 MBVP + Radiothérapie encéphalique

Sujet âgé de plus de 60 ans :

- 5 MBVP

- Option : MPV-A¹³

- Méthotrexate 3,5 g/m² J1

- Vincristine 1,4 mg/m² max 2,8 J1

- Procarbazine 100 mg/m² J1 à J7 aux cycles 1, 3, et 5

- 5 cycles espacés de 15 jours

Cycle de clôture AraC 3g/m² J1 et J2

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.

¹³ Abrey et al., *J Clin Oncol* 18:3144-3150

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.

HEMOPATHIES LYMPHOIDES A CELLULES T MATURES

(à l'exclusion des lymphomes cutanés T)

- Maladies cliniquement hétérogènes, relativement rares.
- Quatre principales présentations : leucémiques ; ganglionnaires ; extra-ganglionnaires ; cutanées (cf référentiel tumeurs cutanées).
- Pas de consensus sur leur prise en charge car séries limitées et manque d'études randomisées. Importance d'inclure les patients dans les essais cliniques.
- Le diagnostic cytologique (sang ; moelle osseuse) et histologique (ganglion ; tissu ; moelle osseuse) est complété par étude phénotypique, la recherche du réarrangement TCR et les sérologies EBV et HTLV-I.
- Le TEP Scan n'est actuellement pas recommandé ni pour le diagnostic ni pour le suivi.
- Les formes agressives et/ou associées à HTLV-1 sont traitées dans ou en lien avec des centres de référence

Leucémies à cellules T matures

- Leucémie à prolymphocytes T : hémopathie agressive. Traitement par alemtuzumab ± pentostatine. Discuter auto- ou allo-greffe si rémission complète.
- Leucémie à grands lymphocytes (LGL) granuleux T : Traiter si cytopénie profonde. Ciclosporine ou méthotrexate hebdomadaire avec EPO ± G-CSF.
- Syndrome lymphoprolifératif chronique à cellules NK : idem que LGL
- Leucémie/lymphome à cellules T de l'adulte associé à HTLV-1 : chimiothérapie, interféron, arsenic, alemtuzumab, allogreffe.

Lymphomes à cellules T périphériques ganglionnaires

- Lymphome périphérique non classé ailleurs :
 - Sujet de moins de 60 ans :
 - CHO(E)P 14. ou CHO(E)P 21. E=étoposide
 - Discuter autogreffe en première ligne (pas d'étude randomisée).
 - Proposer allogreffe dans les formes réfractaires ou en rechute.
 - En deuxième ligne, intérêt de gemcitabine, alemtuzumab
 - Sujets de plus de 60 ans :
 - CHO(E)P 21
 - Essai ACT-2
- Lymphome angio-immunoblastique : Traiter si forme symptomatique. Propositions CHOP, FC, gemcitabine, méthotrexate faible dose.
- Lymphome anaplasique à grandes cellules : Intérêt pronostique de l'expression de ALK et du score IPI. Anaplasique B : cf Lymphome diffus à grandes cellules B
 - o ALK+, stade localisé et IPI favorable : 4 CHO(E)P puis irradiation
 - o ALK+, stade disséminé ou IPI défavorable : CHO(E)P 8 cycles
 - o ALK- : CHO(E)P 14 ou CHO(E)P 21 x 8 cycles. Discuter autogreffe en première ligne. Discuter allogreffe dans les formes réfractaires ou en rechute. Essai AATT
 - o ALK- avec atteinte cutanée : exérèse, radiothérapie, chimiothérapie selon extension
 - o ALK- localisés : 4 CHO(E)P + irradiation 40 Gy
 - o Rechute : chimiothérapie avec sels de platine ; discuter intensification, essais cliniques
- Etudes cliniques industrielles

Lymphomes à cellules T périphériques extra-ganglionnaires

- Lymphome extra-ganglionnaire à cellules NK/T de type nasal. Dès la première ligne : Méthotrexate + L-Asparaginase 3-4 cures puis radiothérapie si maladie localisée, autogreffe si disséminée
- Lymphome T associé à une entéropathie : Prise en charge nutritionnelle. CHO(E)P en première ligne. Traitement plus intensif à discuter éventuellement.
- Lymphome T hépato-splénique : maladie agressive. Pas de consensus. CHO(E)P, sels de platine. Allogreffe si possible.
- Panniculite sous-cutanée : surveiller et ne traiter que les formes évolutives. Corticothérapie locale, radiothérapie si forme localisée. CHOP si forme disséminée.

En cas d'échec :

CELLTOP 25 à 50 mg x 3 / j à moduler en fonction de la toxicité hématologique + corticoïdes 1 mg/kg/j en continu

Références : Br J Haematol 2011 ; 153 : 451-485; Blood 2011 ; 117: 6756-6767; Blood 2011 ; 118 :148-155 -

THROMBOSES ET HEMOPATHIES

Préambule : Les patients atteints d'hémopathies présentent un risque majoré de thromboses veineuses et ce risque concerne plus particulièrement les patients avec LA, lymphome ou myélome multiple. L'incidence est variable, dépendant du type d'hémopathies, du traitement et de la présence ou non d'un KTV et les facteurs de risque identifiés sont cependant les mêmes que pour les tumeurs solides. Cependant, il n'existe aucune recommandation (en dehors du myélome multiple) pour la prise en charge spécifique des thromboses (prévention et traitement) dans les hémopathies. Nous nous basons donc sur ces éléments de la littérature pour proposer les recommandations qui suivent.

I/ Prévention des thromboses

➤ *chez les patients avec LA, lymphome*

Aucune prophylaxie systématique n'est conseillée, que les patients soient ou non porteurs d'un KTV.

➤ *Myélome multiple traité par thalidomide ou lénalidomide et dexaméthasone*

Compte tenu du haut risque thrombotique, une thromboprophylaxie doit être mise en place et discutée en fonction du patient (ATCD TE ou FRCV).

- Chez les patients sans ATCD de thromboses et sans FRCV : l'utilisation d'aspirine à dose antiagrégante plaquettaire (100 mg/jour) est proposée.
- Pour tous les autres patients : il est recommandé l'utilisation d'HBPM ou d'AVK (avec un INR cible = 2.5). Aucune différence significative entre les 2 traitements n'a été observée et le libre choix est laissé au praticien en fonction du contexte clinique.

II/ Traitement des thromboses veineuses profondes au cours des hémopathies

Des recommandations ont été établies et publiées fin 2008, selon la méthodologie SOR (Standards, Options : Recommandations), piloté par l'InCa à partir de cohortes de patients avec tumeurs solides. Concernant plus particulièrement les hémopathies malignes, il n'y a pas de chapitre spécifique mais ces tumeurs étant aussi à haut risque de thrombose, il paraît cohérent de suivre ces recommandations.

➤ **Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP MI et/ou EP) :**

- Toutes les molécules ayant AMM peuvent être utilisées en traitement initial (HNF, HBPM, pentasaccharide ou danaparoiide).
- Le traitement chronique repose ensuite sur l'utilisation **d'HBPM à dose curative** (tinzaparine ou Dalteparine ou enoxaparine) qui ont montré leur supériorité en termes d'efficacité de traitement et de prévention par rapport aux AVK.

En pratique, utilisation possible de :

- **L'Innohep (Tinzaparine) : 175 U/Kg/j , forme galénique adaptée mais pas d'AMM**

- **Fragmine (daltéparine) : 200 U/kg/j pendant le premier mois (maxi : 18 000 Unités par jour) puis de M2 à M6 : 150 U/kg/j. La fragmine possède une AMM. Pour la forme galénique, nécessité de reconstituer un flacon à chaque injection et de BIEN vérifier le nombre de ml injectée.**

En cas d'IR sévère (clairance de la créatinine < 30ml/mn), le traitement repose sur l'utilisation d'HNF avec relais précoce (dès J1) avec des AVK.

- La durée du traitement préconisée est de **6 mois**. Ce traitement est à poursuivre si le cancer est toujours actif.

Cas particuliers :

1/ **Si embolie pulmonaire grave** : les indications et les modalités de la thrombolyse sont les mêmes que chez le patient non cancéreux.

2/ Si contre-indication absolue à un traitement anticoagulant ou en cas de récurrence sous TAC efficace, la mise en place d'un filtre cave doit être envisagée (filtre temporaire +++).

III/ Traitement des thromboses sur KTVC

Si on exclut les « thromboses tumorales », les dysfonctionnements de KTVC non induits par une thrombose (fibrine, thrombus intraluminal) ou les infections de KTVC, les thromboses sur KTVC peuvent être traitées avec la tinzaparine aux mêmes doses que précédemment citées.

Ce traitement HBPM doit être poursuivi tant que le KTVC est en place.

Encas d'IR sévère, le traitement repose sur l'utilisation d'HNF avec relais précoce (dès J1) d'AVK.

IV/ Situations particulières

➤ **Thrombopénies :**

Si patient avec MTEV, recevant un traitement thrombopéniant, il est recommandé de surveiller plus fréquemment les activités antiXa et de maintenir une activité entre 0.5 et 1 UI/ml.

- Si les plaquettes < 50 G/L: diminuer la dose de moitié
- Si plaquettes < 20 G : Arrêt du traitement par HBPM

➤ **CIVD :** ce syndrome clinico biologique est à la fois à haut risque de thrombose puis à risque hémorragique

- Le premier traitement reste celui de la cause.
- Un traitement substitutif est ensuite proposé :
 - Transfusion de plasma frais congelé si TQ< 35% (20ml/kg)
 - Objectif : maintenir une numération plaquettaire > 20 G/L si le patient ne saigne pas et à 50 G/L s'il saigne (dose de plaquette : 1 dose poids)
- **L'utilisation d'HNF à dose isocoagulante (100U/Kg) n'est pas recommandée car ce traitement n'a pas fait la preuve de son efficacité.**
- **Il existe une CI formelle à l'utilisation de PPSB et de fibrinogène seul.**
- Un traitement par antithrombine (Aclotine) peut être proposé en cas de déficit sévère

Références bibliographiques ;

- Venous thromboembolism in the hematologic malignancies. Falanga A, Marchetti M. *J Clin Oncol.* 2009 **10**;27(29):4848-57
- Venous thromboembolism in patients with acute leukemia, lymphoma, and multiple myeloma. Wun T, White RH. *Thromb Res.* 2010 Apr;**125**:S96-102.
- Bleeding and thrombosis in acute leukemia: what does the future of therapy look like? Rickles FR, Falanga A, Montesinos P, Sanz MA, Brenner B, Barbui T. *Thromb Res.* 2007;**120**:S99-106.

ANEMIE CHIMIO-INDUITE

L'anémie associée au cancer est d'origine multifactorielle (inflammatoire, saignements, insuffisance médullaire, induite par la chimiothérapie).

Avant tout traitement, 70% des patients atteints de cancer ont une anémie. Le bilan de l'anémie devra comprendre un statut martial (Coefficient de saturation de la transferrine, et ferritine) de manière à pouvoir distinguer :

- les anémies par carence martiale vraie,
- les anémies inflammatoires pures
- anémies inflammatoires avec carence martiale fonctionnelle. Cette distinction est importante dans le cadre de l'évaluation du statut martial lors d'un traitement par EPO.

Selon le NCCN (National Comprehensive Cancer Network), la carence martiale absolue est définie par une ferritinémie < 30 ng/ml et/ou CST < 15% et la carence martiale fonctionnelle par : ferritinémie \leq 800 ng/ml et CST < 20%.

Pour corriger l'anémie chimio-induite, il existe deux grandes options thérapeutiques, le recours aux transfusions sanguines et/ou l'utilisation d'agents stimulants l'érythropoïèse (ASE).

Les recommandations actuelles concernant le fer en association aux ASE sont les suivantes :

- Pour les SOR 2007, l'évaluation biologique du statut martial est recommandée et si une supplémentation en fer est nécessaire, celle-ci doit être administrée par voie intra-veineuse.
- Pour l'EORTC, les recommandations actualisées en 2008, préconisent d'évaluer le statut martial et en cas de carence martiale absolue ou fonctionnelle, la supplémentation en fer IV est recommandée.
- Les recommandations ASH/ASCO et du NCCN préconisent l'utilisation du fer IV en association avec les ASE en cas de carence martiale.

Le traitement martial peut être préconisé pour des valeurs de ferritinémie < 30 ng/ml et/ou CST < 15% (carence absolue) et carence martiale fonctionnelle : ferritinémie \leq 800ng/ml et CST < 20% (carence martiale fonctionnelle).

Selon les dernières recommandations AFSOS publiées dans Oncologie en juillet 2011, il est préconisé de suspendre le traitement par Fer IV lorsque la ferritinémie > 1 000 ng/ml et de le reprendre si la ferritinémie < 500 ng/ml.

ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏTIQUES

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétique (CSH) est une intensification thérapeutique réalisée généralement dans les hémopathies malignes à haut risque dans le but d'éliminer la maladie résiduelle pour diminuer le risque de rechute. Cette procédure est plus toxique que les chimiothérapies classiques ou que les autogreffes en raison du conflit immunologique qui peut s'installer entre le système immunitaire du donneur et les cellules du receveur.

Ce conflit se traduit par deux effets intimement liés et opposés par leurs conséquences :

- Effet GvL (historiquement graft versus leukemia) : système immunitaire du donneur contre la maladie résiduelle du patient : c'est l'effet bénéfique

- Effet GvH (graft versus host) : système immunitaire du donneur contre les tissus sains du patient; il constitue le risque principal de l'allogreffe à l'origine de la mortalité de la procédure (TRM)

On ne sait pas actuellement séparer ces deux effets et il reste classique de dire que plus il y a d'effet GvH (donc toxique), plus il y a d'effet contre l'hémopathie et de diminution du risque de rechute. On ne sait pas encore actuellement prévoir qui fera une GvH sévère ou non.

Les allogreffes de CSH sont en expansion depuis 20 ans suite à :

- l'amélioration des typages HLA permettant des compatibilités "10/10" dans les greffes non apparentées

- la réalisation de conditionnements réduits depuis plus de 10 ans permettant de réaliser les allogreffes chez les patients de plus de 50-55 ans

- l'amélioration de la prise en charge des infections (marqueurs biologiques, antiviraux et antifongiques).

- L'extension des indications de greffes de sang de cordon autrefois réservées aux enfants suite à l'amélioration des conditionnements et des connaissances anti infectieuses.

1 Type d'allogreffes de CSH

On peut classer les allogreffes selon le type de conditionnement, le type de greffon, son origine et sa compatibilité HLA.

1.1 Les conditionnements

Un conditionnement d'allogreffe doit être anti tumoral pour réduire la maladie résiduelle, myélotoxique pour réduire l'hématopoïèse du receveur et immunodépresseur pour permettre la prise de greffe.

Les conditionnements historiques sont qualifiés de standard et comportent généralement une irradiation corporelle totale de 12 Gy sur 3 jours associée à de l'Endoxan à fortes doses (120 mg/kg). L'irradiation peut être remplacée, notamment dans les hémopathies myéloïdes par un radiomimétique de type Busilvex (fortes doses 12,8 mg/kg sur 4 jours). La toxicité de ce type de conditionnement les réserve aux patients de moins de 50-55 ans sans antécédent thérapeutique lourd (dont radiothérapie).

Les conditionnements réduits ont été développés dans les années 2000 pour permettre aux patients plus âgés ou aux antécédents thérapeutiques lourds d'accéder à l'allogreffe. Le principe est de diminuer l'intensité du conditionnement réduisant ainsi le risque de toxicité et de compenser par une augmentation de l'immunodépresseur du conditionnement (Fludarabine, serum anti lymphocytaire) pour permettre la prise de greffe. Ces conditionnements étant moins anti tumoraux et moins myélotoxiques, on compte davantage sur l'effet allogénique du greffon pour éliminer la maladie résiduelle. Pour cette raison, les

hémopathies doivent être parfaitement contrôlées avant ce type d'allogreffe pour pouvoir attendre l'effet allogénique.

Les conditionnements réduits sont très nombreux et d'intensité très variable (de la "micro" greffe à la greffe à intensité réduite) et il est difficile d'en qualifier un de meilleur que les autres. L'expérience de chacun avec un type de conditionnement est probablement le point le plus important. L'adaptation du conditionnement aux antécédents et à l'âge physiologique du patient est aussi primordiale.

Les conditionnements séquentiels sont plus récents et s'adressent "historiquement" aux patients âgés avec des LAM en mauvaise réponse avant l'allogreffe : une chimiothérapie de type induction de leucémie aiguë est réalisée juste avant le conditionnement réduit. Leur place n'est pas encore précise.

1.2 Le type de greffon

Les greffons médullaires : ils restent la référence (+ risque anesthésique pour le donneur bien codifié).

Les greffons de cellules souches périphériques (CSP) : la charge en CSH est plus importante. Ils sont privilégiés dans les greffes à conditionnement réduit pour assurer la prise de greffe. L'avantage est la réduction de la durée d'aplasie; l'inconvénient principal est l'augmentation du risque de GvHc notamment extensive. En France, il n'est légalement pas autorisé de prélever des CSP chez des donneurs familiaux de plus de 60 ans (50 ans pour non apparenté).

Les greffons de sang de cordon : il s'agit de petits greffons avec des CSH à forte capacité d'auto renouvellement et de prolifération. Leur immaturité immunologique est la caractéristique principale : meilleure tolérance immunologique des incompatibilités HLA (la majorité des patients ont un cordon suffisamment compatible) et risque infectieux augmenté. Il peut être parfois nécessaire de greffer 2 unités de sang de cordon s'il n'y a pas de greffon unique suffisamment riche. La disponibilité de ces greffons est quasi immédiate (15j) : ils peuvent être préférés à une greffe non apparentée 10/10 si la recherche de donneur 10/10 s'avère trop longue.

1.3 Origine du greffon

Les donneurs sont soit intra familiaux (fratrie -1 chance sur 4 de compatibilité HLA- ou éventuellement cousins si consanguinité) soit non apparentés inscrits sur des registres internationaux (plus de 10 millions de donneurs actuellement). Le donneur familial reste la référence. En dehors des greffes pour certaines hémopathies non malignes de l'enfant, les cordons sont toujours non apparentés.

Les typages HLA des donneurs du registre sont généralement incomplets ne permettant pas de savoir immédiatement si un donneur 10/10 est disponible : des compléments de typage sont nécessaires augmentant la durée de recherche. Si une greffe rapide est nécessaire et qu'une recherche non apparentée est envisagée, il faut raccourcir au maximum les délais en typant rapidement la fratrie et en demandant en première intention un typage 4D du receveur pour une inscription rapide en l'absence de fratrie HLA compatible.

On signalera le cas des greffes haplo-identique (5/10) intra familiales (fratrie semi compatible, enfant, parents) : sa place par rapport aux greffes de sang de cordon n'est pas consensuelle.

1.4 Compatibilité HLA

La compatibilité HLA est jugée sur les 2 haplotypes des 5 loci HLA de classe I (A,B,C) et II (DR et DQ), soit 10 compatibilités.

Les typages HLA sont réalisés soit en 2D (A02, B07 etc...) pour les recherches familiales rapides, soit en 4D (A0201, A0203, B0701 etc...) pour la recherche des donneurs non apparentés. La notion de compatibilité "10/10" est jugée en 4D (D pour Digits).

Pour les sang de cordon, compte tenu de l'immaturité immunologique, on juge uniquement sur les HLA A et B en 2D et HLA DR en 4D (on parle de 4/6, 5/6 etc..).

Au final, l'amélioration des typages HLA et l'amélioration des résultats des greffes de sang de cordon chez l'adulte placent souvent les cliniciens devant un dilemme car au moins 90% des patients auront au moins un sang de cordon compatible : importance de la discussion pluridisciplinaire.

2 Les indications

Toute indication d'allogreffe doit être validée en RCP.

Les hémopathies malignes sont les principales indications chez l'adulte. On peut schématiquement distinguer trois types d'indications :

- Indications consensuelles "historiques" à réaliser généralement rapidement : Leucémies aiguës et myélodysplasies de pronostic intermédiaire ou de mauvais pronostic en RC1 et toutes les leucémies aiguës en RC2 (hors LAM 3). Toute myélodysplasie secondaire doit être prise en charge rapidement pour éviter l'évolution clonale pré allogreffe.

- Indications acceptées (effet allogénique important) mais où les chimiothérapie seules peuvent permettre des rémissions prolongées : LLC, LNH de bas grade, LNH manteau. Il s'agit de décider à quel moment le risque de l'allogreffe devient acceptable par rapport au risque d'évolutivité de l'hémopathie : **rôle majeur du référent patient / hémopathie**. Par exemple, LLC avec del(17p), LLC avec rechute précoce post Fludarabine, LNH de bas grade en rechute post autogreffe. On peut placer dans cette indication certains syndromes myéloprolifératifs mais les délais à la réalisation restent très discutés.

- Indications discutées, sans consensus (effet allogénique modeste): LNH haut grade, Maladie de Hodgkin et Myélome.

Ces indications concernent les greffes intra familiales. L'équivalence entre greffe familiale et non apparentée "10/10" est acceptée (un peu plus de GvH / TRM en non apparenté mais moins de rechute) pour les leucémies aiguës (les protocoles les incluent) et les LNH de bas grade / LLC. Pour les autres hémopathies ou les autres types de greffe, l'indication est à discuter au cas par cas.

Chez l'adulte, les allogreffes peuvent être réalisées jusqu'à 65 ans, éventuellement 69 ans en l'absence de comorbidités et si l'indication est "consensuelle ou acceptée".

Les résultats des allogreffes se sont améliorés depuis 30 ans, notamment par la réduction de la mortalité liée à l'allogreffe. Le risque de rechute reste par contre stable ou en légère augmentation.

On se méfiera des indications à résultats très décevants où la survie est inférieure à 10% à long terme (la rechute est la règle) : hémopathies secondaires mal contrôlées avant l'allogreffe, myélome > 50-55 ans, en rechute et greffon non apparenté etc.. Une prise en charge sans allogreffe permet souvent d'obtenir de meilleurs résultats en terme de médiane de survie.

Concernant les hémopathies non malignes, il s'agit essentiellement de l'aplasie médullaire idiopathique chez adulte : allogreffe médullaire familiale en première ligne si critères de sévérité et âge < 45 ans; allogreffe non apparentée (ou familiale > 45 ans) si échec du serum anti lymphocytaire.

3 La réaction du greffon contre l'hôte et allogénicité

On distingue historiquement les formes aiguës survenant avant J100 (à l'origine de la majorité des décès liés à l'allogreffe) des formes chroniques après J100 pourvoyeuses de morbidité et d'handicaps à long terme. Cette séparation à J100 devrait être obsolète dans les années à venir (GvHa tardives, GvHc précoces)

3.1 Prévention de la GvH

Toute allogreffe (hors syngénique) comporte une prévention de la GvH associant généralement la ciclosporine en continu et le methotrexate faibles doses à J1, J3 et J6. Il s'agit surtout de prévenir les formes sévères. La durée du traitement immunosuppresseur par ciclosporine dépend de la survenue ou non d'une GvH. En l'absence de GvH, et surtout dans les conditionnements réduits où l'effet allogénique est primordial, la ciclosporine peut être stoppée précocement entre M2 et M4.

3.2 GvH aiguë (GvHa)

Les trois cibles de cette réaction du greffon contre l'hôte sont la peau, le tube digestif et le foie. Selon l'intensité de l'atteinte (% atteinte cutanée, quantification selles, bilirubine), les GvHa sont gradées de I à IV.

Le traitement de première intention est la corticothérapie à 2 mg/kg pour les GvHa de grade \geq II ou I persistants. La corticorésistance ou la corticodépendance de haut niveau définissent les GvHa sévères à très haut risque de décès (cause infectieuse généralement sur immunodépression sévère). Le traitement de ces GvH est réalisé au mieux sous flux laminaire compte tenu du très haut risque d'infection fongique. Les traitements de seconde ligne ne sont pas consensuels. A Tours, le schéma thérapeutique des formes sévères comporte un anti récepteur de l'IL2, le Prograf, le Cellcept et les mesures symptomatiques associées à l'atteinte d'organe. Une GvHa sévère peut parfois prolonger la durée d'hospitalisation jusqu'à 3 mois.

3.3 GvH chronique (GvHc)

Le problème principal des GvHc est sa durée. La tolérance des traitements immunosuppresseurs est différente sur de longues durées et ils doivent être adaptés pour ne pas créer à leur tour trop de toxicités (notamment la corticothérapie).

Les cibles de la GvHc sont très variées et miment généralement des maladies de système : atteinte lichenoïde cutanéomuqueuse, sclérodémie, xérostomie / xérophtalmie, hépatites, bronchiolites (rares mais engageant le pronostic vital) etc... On distingue les formes limitées peu symptomatiques des formes extensives handicapantes sur le long terme. La fréquence des formes extensives peut varier de 10 à 50% selon le type de greffe.

La prise en charge repose sur une équipe multidisciplinaire, des mesures symptomatiques, des immunosuppresseurs variés et un soutien psychologique et social.

3.4 Notion de chimérisme

Le chimérisme est un examen biologique réalisé dans le sang, permettant de connaître le pourcentage de cellules provenant du donneur et du receveur sur le sang total et la sous population CD3. Cet examen avait un intérêt limité dans les greffes à conditionnement standard compte tenu de la myélotoxicité majeure du conditionnement (le patient ne peut être que 100% donneur s'il sort d'aplasie avant J30). Son intérêt est devenu majeur dans les allogreffes à conditionnement réduit où la faible myélotoxicité conduit à une cohabitation initiale entre l'hématopoïèse du donneur et du receveur. L'évolution du chimérisme sera le témoin indirect de l'effet allogénique d'un greffon : par exemple, si le chimérisme est stable ou se dégrade pour le donneur, c'est qu'il y a absence d'effet allogénique d'où la nécessité de "provoquer" une réaction en réduisant les immunosuppresseurs. A l'inverse, en cas de GvH, l'effet allogénique est global (contre les tissus sains, contre l'hémopathie et contre l'hématopoïèse normale du receveur) et le chimérisme se complètera rapidement pour le donneur.

Un chimérisme mixte est un facteur de risque indirect de rechute témoignant de l'absence d'effet allogénique de la greffe.

3.5 Notion de DLI (donor lymphocytes infusion)

L'intérêt de l'injection de lymphocytes du donneur à distance de l'allogreffe est de renforcer le système immunitaire du donneur chez le receveur avec des cellules n'ayant jamais été sous immunosuppresseurs. Sa première indication est le chimérisme mixte persistant malgré l'arrêt des immunosuppresseurs afin de créer un effet allogénique non apparu depuis l'allogreffe. La deuxième indication la plus fréquente est la rechute : l'efficacité est très variable selon l'hémopathie (LMC très efficace) et le niveau de MRD. Le risque (effet recherché) de la procédure est de provoquer une GvH, c'est à dire un effet allogénique : la DLI ne peut être envisagée que si le patient n'a jamais eu de GvH importante. Les DLI sont réalisées à doses croissantes toutes les 6 à 8 semaines.

4 Mortalité liée à l'allogreffe ("non relapse mortality")

Il s'agit de la principale limitation de la procédure conduisant de nombreux cliniciens, souvent à raison, à préférer un traitement standard avant d'envisager une allogreffe. On rappellera néanmoins que pour toute hémopathie, les résultats de l'allogreffe sont très dépendants du délai entre diagnostic et greffe.

En 2011, on peut estimer que le risque de mortalité lié à la greffe à 1 an est de :

- 10% dans les allogreffes familiales
- 10-20% dans les allogreffes non apparentées 10/10
- >25% dans les greffes non 10/10 ou de sang de cordon.

Les hémopathies de type myélome et maladie de Hodgkin ont généralement des taux de mortalité liée à l'allogreffe plus importants (passé thérapeutique).

5 Rechute post allogreffe

Il s'agit actuellement de la principale cause de mortalité post allogreffe suite à la réduction des la mortalité liée à l'allogreffe. Sa fréquence est stable ou en légère augmentation.

Les possibilités thérapeutiques sont souvent limitées et le pronostic est généralement sombre.

Une deuxième allogreffe peut être envisagée si le sujet est jeune, qu'il n'y a pas eu de GvH après la première allogreffe et que la rechute est tardive.

En cas de rechute avec MRD faible (ou après une chimiothérapie), une injection de lymphocytes du donneur peut aussi être discutée.

6 Procédure d'allogreffe à Tours

Les procédures d'allogreffes et notamment le cheminement du patient doivent être codifiées à l'avance en vue de l'obtention future de l'accréditation JACIE.

Présentation des patients en RCP régionale ou de service

- ATCD de radiothérapie, date de diagnostic, département de résidence
- Groupe sanguin, poids, statut CMV, fratrie

Organisation du typage du patient / fratrie par l'infirmière coordinatrice de greffe (ICG) en liaison avec le référent du patient (typage 4D direct du receveur si possibilité de greffe non apparentée)

Suivi des recherches au comité allogreffe avec envoi groupé après chaque comité.

Feuille de résultat de recherche

Eventuelle Cs pré allogreffe si patient non connu du service.

Organisation du bilan pré greffe par l'ICG dans le mois précédent l'allogreffe

- de l'hémopathie en coordination avec référent patient
- de faisabilité avec le référent allogreffe (obligations légales de bilan virologique dans le mois qui précède l'allogreffe)
- bilan du donneur et consentement devant un juge.

Cs pré allogreffe du patient (dossier complet du patient nécessaire) et du donneur (référent différent)

Hospitalisation pour l'allogreffe (durée moyenne 35 jours)

Conditionnement allogreffe (6 à 10 jours)

Greffe (donneur prélevé le même jour ou à partir de J-1 si recueil de CSP)

Aplasia (gestion habituelle) de 2 à 3 semaines

Sortie d'aplasie +/- GvH

Suivi initial post allogreffe en HDJ

Suivi en Cs post allogreffe.

Suivi éventuel avec référent patient initial si absence de GvH (si accord de ce référent)

Evaluation hémopathie 3 mois et 1 an et plus si besoin

Evaluation organique à 1, 5 et 10 ans.

7 Limitations actuelles et perspectives

Le CHU de Tours est autorisé à réaliser des allogreffes depuis 2010.

Il a été décidé avec la direction de l'hôpital de se limiter initialement aux allogreffes intra familiales à la fois dans un souci de formation des équipes mais aussi par manque de place. Une réflexion est en cours pour permettre une extension de l'activité.

Les allogreffes non apparentées sont donc actuellement réalisées en centre extérieur (Angers, Poitiers, Clermont, Limoges ou Paris) avec une possibilité de reprise en charge précoce des patients sur Tours. Depuis 2010, plus de 90% des patients traités par allogreffe non apparentée ont été repris en charge sur Tours.

Dans la région Centre, le taux d'allogreffe familiale des résidents est comparable à la moyenne nationale; ce taux est par contre nettement inférieur à la moyenne nationale pour les allogreffes non apparentées.

Quelques références récentes non exhaustives :

Evolution dans le temps de l'allogreffe

Gooley TA et al. *Reduced Mortality after allogeneic Hematopoietic-Cell Transplantation. New Engl J Med* 2010; **363** (22): 2091-2101.

GvH et physiopathologie

Ferrara JLM et al. *Graft-versus-host disease. Lancet* 2009; **373**: 1550-1561.

Revue Traitement de la GvHa

Deeg HJ. *How I treat acute GvHD. Blood* 2007; **109** : 4119-4126.

Long terme et GvHc

Pallua S et al. *Impact of GvHD on quality of life in long-term survivors of haematopoietic transplantation. Bone Marrow Transplant* 2010; **45**: 1534-1539.

Savani BN et al. *How i treat late effects in adults after allogeneic stem cell transplantation. Blood* 2011;**117**: 3002-3009

Myélome et allogreffe

Kumar S et al. *Trends in allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma : a CIBMTR analysis. Blood* 2011;**118**: 1979-1988

Hémopathies secondaires et allogreffe

Litzow MR et al. *Allogeneic transplantation for therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. Blood* 2010;**115**: 1850-1857

LAM et allogreffe

Gubta V et al. *Allogeneic hematopoietic cell transplantation for adults with acute myeloid leukemia: myths, controversies, and unknowns. Blood* 2011;**117**: 2307-2318

LAL et allogreffe

Bassan R et al. *Modern Therapy of acute lymphoblastic leukemia. JCO* 2011;**29**: 532-543

LLC et allogreffe

Dreger P et al. *Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: long-term clinical and MRD results of the German CLL Study Group CLL3X trial. Blood* 2010;**116**: 2438-2447

LNH folliculaire et allogreffe

Khouri IF et al. *Eight-year experience with allogeneic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma after nonmyeloablative conditioning with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab. Blood* 2008;**111**: 5530-5536

Hodgkin et allogreffe

Corradini P et al. *Allogeneic transplantation for Hodgkin's lymphoma. BJH* 2010;**152**: 261-272

LNH haut grade et allogreffe

van Kampen RJW et al. *Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: An analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. JCO* 2011;**29**: 1342-1348

Papier princeps Allogreffe sang de cordon chez adulte à conditionnement réduit

Barker JN et al. *Rapid and complete donor chimerism in adult recipients of unrelated donor umbilical cord blood transplantation after reduced-intensity conditioning. Blood* 2003;**102**: 1915-1919

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 de 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><u>Variantes :</u> * 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 Variantes : * Réticulose pagetoïde - avec mucinose folliculaire - granulomateuse * 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 <u>Variantes :</u></p> <p>* Papuloses lymphomatoïdes types A et B</p> <p>* Lymphomes anaplasiques à grandes cellules primitifs de la peau :</p> <p>* Lésions « borderline »</p> <p>- Lymphomes T périphériques, sans autre précision <u>Variantes :</u></p> <p>* Lymphoépithélioïde (Lannert)</p> <p>* des zones T</p> <p>- Lymphomes T angio-immunoblastiques</p> <p>- Lymphomes T anaplasiques à grandes cellules, avec atteinte systémique prédominante (ALCL) : <u>Variantes :</u></p> <p>* Lymphohistiocytaires</p> <p>* à petites cellules</p>	<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 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.

Annexe n° 2 :PROTOCOLES OUVERTS DANS LE RESEAU HEMATOCENTRE

	Code	Type	Promoteur	Phase	Indication	Molécule	CHU Tours	CH Le Mans	CH Blois	CHR Orléans	CH Bourges	CH Chartres
LAM	LAM SA 2007	GOELAMS	CHU Bordeaux	III	1ère ligne, cytogénétique non défavorable	CCNU en induction	oui		oui	oui		
	LAM CBF 2006	GOELAMS	AP-HP	III	1ère ligne, LAM CBF	2 stratégies d'induction	oui		oui	oui		
	DASA CBF	GOELAMS	CHU Angers	II	Rechute LAMCBF	Dasatinib	oui			oui		
	APL 2006	APL	AP-HP	III	1ère ligne, LAM3	Arsenic, ATRA	oui	oui		oui		
LAL	GRAALL 2005	GRAALL	AP-HP	III	1ère ligne, LAL CD20- non Philadelphie	chimiothérapie	oui		oui	oui		
	GRAAPH	GRAALL	AP-HP	III	1ère ligne, LAL avec Philadelphie	Imatinib	oui		oui	oui		
	GRAAL-R	GRAALL	AP-HP	III	1ère ligne, LAL CD20+ non Philadelphie	Rituximab	oui		oui	oui		
	GRASPALL		ERYTEC PHARMA	II	1ère ligne, LAL > 60 ans,	L-Aspa encapsulée	oui			oui		
	EWALL	ELN	Leukemia Net	II	LAL > 65 ans Ph+	Dasatinib	oui			oui		
MDS	MDS04	GFM	AP-HP	Biol	MDS au diagnostic	sans objet	oui					
	Registre GFM	GFM	AP-HP	Registre	MDS diagnostiqués depuis 2003	sans objet	oui					
	Registre Europ	GFM	GFM	Registre	MDS de bas risque au diagnostic	sans objet	oui	oui				
	GFM EPO	GFM	CHU de Nantes	II	MDS de bas risque anémiques	Neorecormon	oui			oui		
	GFM LEN EPO	GFM	GFM	III	MDS de bas risque en échec d'EPO	lenalidomide	oui	oui	oui	oui		
	GFM-AZA-REV	GFM	CHU Avicenne	II	MDS haut risque avec del(5q)	lenalidomide et 5- Azacytidine	oui			oui		
LNH Grandes cellules	02.03	GOELAMS	CHU Rennes	III	1ère ligne, LNHGC localisés < 75 ans	Radiothérapie	oui	oui	oui	oui	oui	
	FRAIL	GOELAMS	I. Bergonié	III	1ère ligne, > 75 ans non éligibles pour R- CHOP	Myocet	oui	oui	oui	oui		

	Code	Type	Promoteur	Phase	Indication	Molécule	CHU Tours	CH Le Mans	CH Blois	CHR Orléans	CH Bourges	CH Chartres
	hLL2	GOELAMS	CHU Nantes	II	1ère ligne, > 60 ans	hLL-2	oui	oui		oui		
	LNH 09 1B- 2B7B	GELARC	GELA	III	étude comparative dose standard à hautes doses Rituximab +CT ACVBP chez les 18- 59 ans Lymphome B	Rituximab						oui
	REMARC	GELARC	GELA	III	étude comparative maintenance Lenalinomide VS placebo chez patients âgés atteints DLBCL et traité en 1ère ligne par R-CHOP							oui
LNH Manteau	LYMA	GOELAMS	CHU Nantes	III	Lymphome du manteau 1ère ligne < 65 ans	Rituximab	oui	oui	oui	oui		
	MCL SA et SJ	GELA/GLSG/EORTC	GELARC	III	Efficacité 6 cycles R- CHOP +RT à dose myéloblastive avec injection de PSC VS 6 cycles alternés de R- CHOP/R-DHAP+CT aracytine haute dose avec injection de PSC.	CHOP- rituximab						oui
LNH T	ACT-2	Européen	CHU Clermont- Ferrand	III	Lymphome T en première ligne 61-80 ans	Campath	oui					
	BENTLY	GOELAMS	CHU Amiens	II	Lymphome T en rechute ou réfractaire	Bendamustine	oui	oui		oui		
	APL-A-010-08	Industriel	Pharma Mar	I	Lymphome T en rechute ou réfractaire	Aplidin	oui					
LNH Cérébral	PRECIS		C. René Huguenin		Lymphome cérébral < 60 ans	RT vs Auto	oui	oui		oui		

	Code	Type	Promoteur	Phase	Indication	Molécule	CHU Tours	CH Le Mans	CH Blois	CHR Orléans	CH Bourges	CH Chartres
Autres lymphomes	OFA	Industriel	GSK	III	Lymphome indolent ne répondant pas à un traitement comportant du rituximab ou en rechute à moins de 6 mois	Bendamustine vs Bendamustine + ofatumumab	oui					
	YM155	Industriel	ASTELLAS	II	LDGCB (transformations comprises) ou manteau, en rechute ou réfractaire, non éligibles à l'autogreffe	YM-155 + rituximab	oui		oui			
Hodgkin	LH2007	GOELAMS		III	1ère ligne Hodgkin (IPSS FAV et INT)	RT vs observation	oui	oui	oui	oui	oui	oui
	H10	EORTC/GELA	CHU Caen (O. Reman)	III	Influence du PET scan sur le choix du traitement VS traitement conventionnel chez les LH stade I/II supradiaphragmique.	sans objet						oui
LLC	LLC-2007 SA	GOELAMS	CHU Tours	III	1ère ligne LLC > 65 ans	Entretien R après RFC	oui	oui	oui	oui	oui	oui
	CLL20	Univ. ULM		II	LLC réfractaire à la fludarabine	Campath	oui					
	Mable	?	?	IIIb	LLC en 1ère ligne	Bendamustine		oui				
LLC	PROLONG	GSK		III	LLC en rechute	Ofatumumab			oui			
Waldenström	WM2	APHP		II	Waldenström en rechute ou réfractaire	Bortezomib	oui					oui
Myélome	FIRST	IFM	CELGENE	III	1ère ligne myélome > 65 ans			oui	oui	oui		
	IFM 2007-02	IFM	CHU- Nantes	III	MM nouvellement diagnostiqué : VD vs VTD	VTD				oui		oui
	IFM 2007-03	IFM	CHU Nantes	Biol	1ère ligne > 65 ans, pharmacogénomique	sans objet	oui	oui				

	Code	Type	Promoteur	Phase	Indication	Molécule	CHU Tours	CH Le Mans	CH Blois	CHR Orléans	CH Bourges	CH Chartres
	IFM 2010 PCL	IFM	CHU Amiens	II	Leucémies à plasmocytes de moins de 70 ans	Velcade						
	IFM 2009-01	IFM	CHU Nancy	II	MM en rechute ou réfractaire à 1 ligne	BVD	oui					
	IPH2101	Industriel	Innate Pharma	II	Myélome en RP stable après la 1ère ligne	Anti-KIR	oui					
	HULUC	Industriel	Facet Biotech	II	Myélome en rechute	Elotuzumab	oui					
	Panorama		Novartis	III	Myélome rechute	Panobinostat + Vel-Dex			oui			
	Aspire		Onyx	III	Myélome rechute	Carfilzomib + Rev-Dex	oui		oui			
MGUS	GENOMGUS	IFM	CHU Rennes	Biol	MGUS - étude génétique	sans objet	oui			oui		
Maladie de Castelman	CNT0328	Industriel	Johnson & Johnson	III	Maladie de Castelman HIV- et HHV8-	Siltuximab	oui					
LMC	OPTIM Dasatinib	FIM	CH Versailles	II	LMC en phase chronique en 1ère ligne	Sprycel	oui					
	MIM	FIM	CH Bordeaux	III	LMC en RCG mais pas en RCM	Adaptation de poso du SPRYCEL	oui		oui			
	ACTIM	FIM	CH Versailles	II	LMC en RMM avec transcrit quantifiable	ACTOS	oui					
	CAMN17E1C01	Industriel	NOVARTIS	III	1ère ligne, LMC en phase chronique	Nilotinib	oui	oui	oui			
TE	PT-1	AP-HP	Saint Louis	III	TE à risque intermédiaire	HYDREA	oui		oui			
Pharmacologie	COMETH	AP-HP	Pitié- Salpêtrière	Biol	Patients sous Méthotrexate HD	sans objet	oui					