

Leucémie lymphoïde chronique

→ **Syndrôme lymphoprolifératif** (SLP) caractérisé par une **prolifération monoclonale chronique de lymphocytes B**, matures morphologiquement mais immatures d'un point de vue immunologique.

→ Survient surtout chez **les + de 60 ans.**

1 Diagnostic

➤ Clinique :

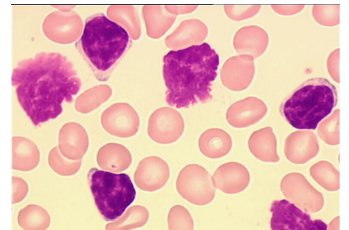
- En général **asymptomatique** et découverte suite à une NFS de routine.
- **Adénopathies (superficielles) 80% des cas.**
- Splénomégalie 50%.
- Hépatomégalie 20%
- Ou complications :
 - Infections
 - AHAI, PTAI

Syndrome tumoral



➤ Hémogramme :

- **Hyperlymphocytose chronique (clonale) >4G/l jusqu'à + de 100G/l**
- Nombreuses cellules lysées sur le frottis : **« ombres de Gumprecht » caractéristique de la LLC.**
- **Chromatine motée** en « **écaille de tortue** »
- Anémie et thrombopénie rare mais de mauvais pronostic.



➤ Myelogramme :

- Moelle svf riche
- **Infiltration lymphocytaire > 30%** (même aspect que les Ly sanguins)

➤ Immunophénotypage lymphocytaire +++ :

- Population monoclonale B(CD19+) clonale κ ou λ (normalement LB = 20% des Ly)
- **Examen clé du diagnostic d'une LLC : score de MATUTES**
 - **CD5+** (marqueur T, associé anormalement avec le CD19) → **95% des cas**
 - **CD23+**
 - FMC7-
 - CD22 intensité faible (CD20 > CD22)
 - Chaîne légère faible.
- **Score positif si > à 4**

➤ Ig Sériques :

- Hypoglobulinémie < 7g/l avec des **IgM monoclonale+++**

➤ Cytogénétique (FISH)

- Anomalie chromosomique 50-80% des patients, surtout trisomie 12, translocations, délétions.

Score de Matutes

		Résultats de Mme P.	Score de <u>Matutes</u>	
			1 point si	0 point si
•Marqueurs lymphocytaires B	CD19	+		
	CD20	+		
•Marqueurs inhabituels	CD5 (normalement présents sur les lymphocytes T) Marqueur de stimulation des LB	+	+	-
	CD23 Marqueur d'activation	+	+	-
•Autres	CD79b / CD22	faible	faible ou -	fortement exprimé
	FMC 7	-	-	+
• <u>Ig</u> de surface	<u>IgM</u>	faible densité	faiblement exprimé	fortement exprimée
	<u>Monotypie</u>	lambda		

2 Diagnostic différentiel

- **Lymphocytose polyclonale B réactionnelle :**
 - SMN : EBV, CMV, Toxio, Hépatites, HIV
 - Coqueluche
 - Carl-Smith
- **Lymphomes :**
 - du manteau,
 - Lymphome splénique à lymphocytes villeux
 - Folliculaire
 - LNH
 - Leucémie à Tricholeucocytes du à une monocytopenie ++ et fibrose de MO (CD 103+) FMC7 positif et un pole chevelu
 - Leucémie polylmphocytaire CD5 peu ou pas exprimé, et FMC7 positif ! (Ly > 100G/L) et deux poles cheveulus

• **Autres SLP : Waldenström, Kahler.**

3 Evolution et complications

3.1 Définition d'une LLC agressive

- Perte de poids > 10% dans les 6 premiers mois
- **Fatigue extrême** (incapacité à effectuer les activités de la vie quotidienne)
- Fièvre > 38°C pdt 15 jours sans infections
- Sueurs nocturnes sans preuve d'infection

Ou

- **Insuffisance médullaire** (anémie ou thrombopénie)
- Anémie ou thrombopénie auto-immune répondant mal aux corticoïdes
- Splénomégalie massive
- Adénopathies superficielles très importantes > 10 cm
- Augmentation rapide de la lymphocytose sanguine (>50 en deux mois)

3.2 Evolution

La médiane de survie est > 8 ans mais le pronostic est très hétérogène : certaines peuvent évoluer très vite, d'où l'importance des critères pronostiques. **Seules les LLC agressives bénéficieront d'un traitement.**

3.3 Complications

- **Infectieuses** : la cause la plus importante de mortalité +++
Infections bactériennes de la sphère ORL favorisées par **l'hypoglobulinémie**
- **Insuffisance médullaire** : anémie et thrombopénie
- **AHAI à Ac chaud**
- **Syndrôme d'EVANS** : **AHAI + PTAI** (neutropénie/thrombopénies auto-immune)
- **Syndrôme de RICHTER** : (transformation néoplasique secondaire) = **LYMPHOME** diffus à grande cellules peu sensible aux traitements.
- **LAM ou LAL** : exceptionnelle < 1% mais pouvant survenir **suite à une chimiothérapie**
- Augmentation du risque de cancers

3.4 Examens complémentaires / complications +++

- Test de COOMBS / AHAI
- Bilan infectieux
- Surveillance NFS / Insuffisance médullaire
- Surveillance myélogramme
- Bilan biochimique

4 Classification pronostique et thérapeutique

4.1 Classification RAI

	Critères de définition	%	Survie (mois)
Stade 0	$L > 5.10^9/l$	31	> 150
Stade I	L + adénopathies	35	101
Stade II	L + hépato ou splénoM ± adénopathies	26	71
Stade III	L + Hb < 11 ± organoM	6	19
Stade IV	L + plaq. < $100.10^9/l$ ± organoM ± anémie	2	19

4.2 Classification de Binet +++

	Critères de définition	%	Survie (an)
Stade A	Lymphocytose, Hb > 10, plaquettes. > $100.10^9/l$, < 3 aires atteintes	55	> 10
Stade B	Lymphocytose, Hb = 10, plaquettes = $100.10^9/l$, > = 3 aires atteintes	30	7
Stade C	Lymphocytose, Hb < 10 et/ou plaquettes < $100.10^9/l$ +/- aires atteintes	15	2

4.3 Autres facteurs

- Cytogénétiques
- Temps de doublement des Ly
- Expression de ZAP 70
-

5 Traitement

5.1 Traitements généraux

→ Importance des facteurs pronostic pour le type de traitement

→ Maladie encore non curable...

- **Traitement symptomatique** : antibiotiques et transfusions
- **Monothérapie** :
Chlorambucil **CHLORAMINOPHENE** (**alkylant/moutarde**) → 3cp en 1 fois à jeun puis 1 cp/j puis 4 cp / semaine (! hémtotox, hyperuricémie, vomissements...)
+ **corticoïdes**

Ou
Fludarabine monophosphate **FLUDARA** (**antimétabolites**) → le plus efficace mais aussi le plus toxique → 30% de rémission complète avec rechute en moyenne après 30 mois.
- **Polychimiothérapie** : Uniquement pour les **formes avancées résistantes à la monoT**
 - **CHOP** = Cyclophosphamide **ENDOXAN** + Hydroxydoxorubicine **ADRIAMYCINE** + Vincristine **ONCOVIN** + Prednisone → 3 cures
 - **Mini CHOP = CAP** = Cyclophosphamide **ENDOXAN** , Anthracycline, Corticoïde, = CHOP sans ONCOVIN
- **Radiothérapie** : efficace mais rare à cause de l'immuno dépression profonde
Irradiation splénique quand la rate est douloureuse.
Irradiation des adénopathies quand elles sont résistantes à la chimiothérapie.
- **Ac monoclonaux**
 - Anti CD-20 rituximab = **MABTHERA®**
 - Anti CD-52 alemtuzumab = **MABCAMPATH®**
- **Allo/auto moelle osseuse** : chez les sujets **jeunes < 50 ans** avec donneur HLA compatible et LLC évolutive. **C'est le seul traitement curateur** : 40% de survie à 5 ans sans rechute.
- **Splenectomie** quand rate douloureuse.
- Corticoïdes + acide folinique + bactrim (/pneumocystose) pour **AHAI**

5.2 Traitement en fct du stade pronostic de BINET :

- **Stade A :**
 - **Abstention**, surveillance biannuelle clinique et biologique et on regarde de le temps de doublement lymphocytaire.
 - Si leucocytes > 50 G/L → Chlorambucil

➤ **Stade B et C**

- Fludarabine + cyclophosphamide → « protocole **FC+++** », 6 cures, IV ou PO
- CAP si CI (hémolyse) ou mauvaise tolérance
- Chloraminophène si patients trop âgés ou fragiles
- MABCAMPATH si échec

6 Prévention et traitements supplémentaires

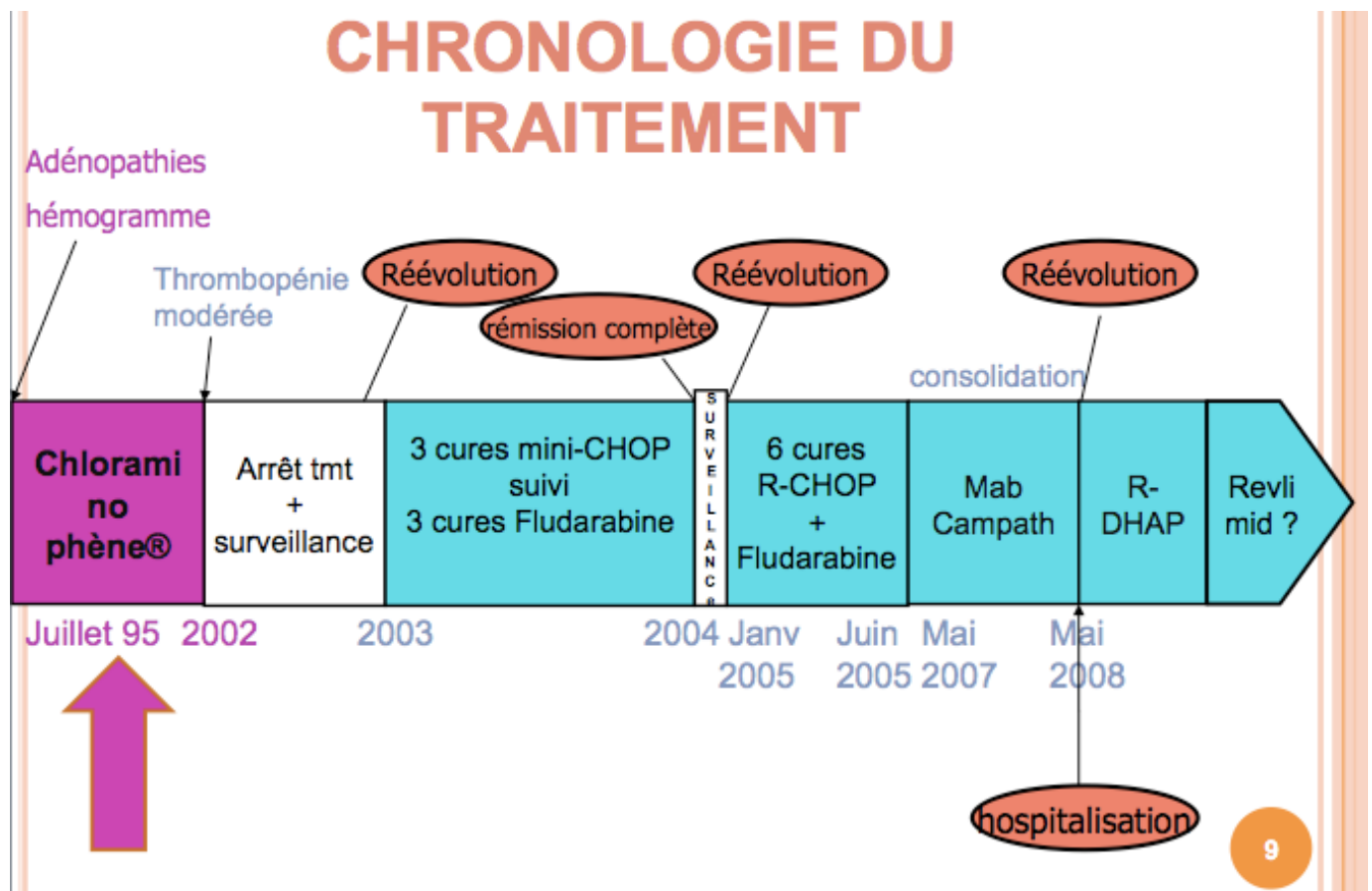
➤ **Prévention anti infectieuse**

- γ globulines IV fortes doses (400mg/kg), si hypog
- BACTRIM fort car risque de pneumocystose (cf SIDA) ou ZELITREX
- **Ttt des infections, dents** (bains de bouche), ORL, ...

➤ **Prévention du syndrome de lyse** tumorale due au traitement → Hypouricéminants (car augmentation de l'acide urique) ALLOPURINOL®

- Antiémétiques (Sétron = anti 5HT3)
- Transfusions
- Dépistage de K cutanés

+ voir complications d'une chimiothérapie (alopécie, mucite, insuf médullaire...)



	Posologies, particularités d'administration	CI	Effets indésirables les plus fréquents	Précautions d'emploi
Cyclophosphamide 500mg Alkylant <i>Antinéoplasique et immunomodulateur</i>	Individuelle 500 à 4000 mg/m ² Toutes les 3 à 4 sem Administré: - Sur 1 à 3j à chaque cycle - En 2 injections à 7j d'intervalle. En IV perfusion courte (30 min à 2h) Reconstitution ds 1 sol isotonique de NaCl à 0.9% (concentration à 1g pr 50ml) Conservation < 48h	-Vaccin contre fièvre jaune - allergie -l. médullaire sévère - Infection urinaire aigüe -grossesse, allaitement.	-Toxicité hématologique (neutropénie, thrombopénie, anémie réversibles), tube digestif. -Tolérance générale bonne. - modérément émétisant, alopecie, cystite hémorragique.	-Femme et Homme : contraception efficace -Test de grossesse régulier - surveillance de l'hémogramme pdt toute la durée du traitement, tous les 5 à 7j -Numération globulaire et plaquettaire (car elle a eu une précédente chimio) - prévention de l'alopecie par un casque réfrigérant.
Doxorubicine Agent intercalant (anthracycline) = Inhibiteur de la topoisomérase II. <i>Empêche la dissociation du complexe ADN/topoisomérase.</i>	40 à 75 mg/m ² par cycle Intervalle: 3 à 4sem Max dose totale: 550 mg/m ² En IV stricte Extravasation dangereuse	Hypersensibilité, grossesse, allaitement, cardiopathies aux anthracyclines	-Toxicité hématologique, cardiaque. - Insuffisance médullaire -modérément émétisant, alopecie,	- Échographie cardiaque, ECG, NFS avant chaque cure. - Effet thrombogène
	Posologies, particularités d'administration	CI	Effets indésirables les plus fréquents	Précautions d'emploi
Vincristine 1mg Poison du fuseau (vinca-alcaloïdes) = Inhibition de la polymérisation des microtubules <i>Antinéoplasique et immunomodulateur</i>	1,4 mg/m ² 1fois/sem En IV stricte Très important de s'assurer que l'aiguille est correctement introduite dans la veine avt de commencer l'injection → si extravasation, risque de cellulite voire nécrose.	Hypersensibilité, neuropathies périphériques sévères, vaccin contre la fièvre jaune, grossesse et allaitement.	-Toxicité neurologique (neuropathies périphériques), hématologique. -Constipation, faiblement émétisant, alopecie.	-surveillance NFS avant chaque cure, attention aux neuropathies. - Pas de contact avec l'œil, et la peau. → si contact, lavage abondant et prolongé.
Prednisone Glucocorticoïde <i>A fortes doses : immunosuppresseur</i>	Pour adulte et enfant > 20kg En IV	Tout état infectieux, viroses en évolution (hépatite virale, herpès, varicelle, zona), psychose non	- insuffisance hypophysosurrénale - atrophie corticosurrénalienne - ostéoporose, - rétention	-régime pauvre en sucres rapides, hyperprotidique, hyposodée. -Apport en Ca et Vit D

	Posologies, particularités d'administration	CI	Effets indésirables les plus fréquents	Précautions d'emploi
Fludarabine 50mg Fludara® Antimétabolite <i>= analogue de nucléotide purique</i> <i>Antinéoplasique et immunomodulateur</i>	25 mg/m ² /j - en cure de 5 jours consécutifs tous les 28j - En IV (sol. reconstituée avec 2ml d'eau pour préparations injectables)	Hypersensibilité, l. rénale sévère, anémie hémolytique décompensée, grossesse et allaitement	- Toxicité hématologique → Myélosuppression (neutropénie, thrombocytopénie, anémie) - Risque d'infections opportunistes - fièvre, nausées, vomissements, diarrhées.	- Prophylaxie contre les infections opportunistes - Risque de troubles neurologiques - Mesure de la clairance, créatinine (IR)

S	posologies	CI	Effets indésirables les plus fréquents	Précautions d'emploi
Cytarabine Aracytine® Antimétabolite <i>analogue de nucléosides pyrimidiques</i>	IV, SC <i>A voir suivant le dosage</i>	- Aplasie médullaire - Hypersensibilité - Encéphalopathies dégénératives et toxiques - grossesse, allaitement	- Toxicité hématologique, neurologique, cornéenne et conjonctivale. - Risque de rash ou de dermatite explosive. - Modérément émétisant, alopecie, hyperthermie.	- Surveillance pendant le traitement: NFS, myélogramme - Surveillance de la fonction hépatique, rénale, taux d'acide urique (prévenir hyperuricémie)
Cisplatine Cisplatyl® Agent alkylant de l'ADN <i>(complexe du platine)</i>	50 à 120mg/m ² Espacées de 3 à 6 semaines En IV stricte Extravasation dangereuse Dose maximale cumulée : 1000 mg/m ²	- Hypersensibilité - Grossesse, allaitement - l. rénale	- toxicité hématologique, rénale, neurologique, auditive. - hautement émétisant, anorexie, nausées, vomissements	- Hydratation et diurèse adéquate - surveillance de la fonction rénale, hématologique et neurologique à chaque cycle. - Tous les 3-4 cycles : audiogramme.

Protocole : Mini CHOP - cardioxane		Nature : Classique		Numéro	8
Localisation : Leucémie lymphoïde chronique , Lymphome non Hodgkinien		Durée cycle (jours)	21	Durée traitement (jours	1
Catégorie : Hématologie		Nb cycle (par défaut) :	0	Nb Max de Cycle :	0
Com. sélection :		Com. Alerte :			
Code établissement 1 :	Code établissement 2 :	Validation :		Oui le : 27/09/2008	
		Radio. :			

D.C.I. et Produit	Dose / J	Nb J	Voie	Durée	Chrono	Jours Début Admin	D max/pr	Solvant	Commentaire
Zophren 8 mg - Ondansétron	8 mg	1	IV	0h00	00H00	J1			
Solu-médrol 40 mg - méthylprednisolone	1 mg/kg	1	IV	0h00	00H00	J1			IVL ou perf IV ap dilution dans G 5% ou NaCl 0,9%
NaCl 0,9 % Macofex N 250 mL	250 ml	1	IV	0h00	00H00	J1			
vincristine (Oncovin®)	1.4 mg/m ²	1	IV	0h15	00H15	J1	2 mg	G 5 % Macofex N 50 mL	
Uromitexan 400 mg - Mesna	400 mg	1	IV	0h00	00H30	J1			dans 100 mL de G 5 % ou NaCl 0,9 %
cyclophosphamide (Endoxan®)	750 mg/m ²	1	IV	1h00	00H30	J1	4000 mg/m ²	G 5 % Macofex N 250 mL	
Uromitexan 400 mg CP - Mesna	800 mg	1	PO	0h00	01H30	J1			
dexrazoxane (Cardioxane®)	500 mg/m ²	1	IV	0h15	01H30	J1		Ringer Lactate 250 mL	
doxorubicine	25 mg/m ²	1	IV	0h30	02H00	J1	90 mg/m ²	G 5 % Macofex N 50 mL	Administration en 1h si cardiopathie
Uromitexan 400 mg CP - Mesna	800 mg	1	PO	0h00	05H30	J1			
Nombre :	10								

Groupe Protocole : (SANS)

Protocole validé par : JOLY Anne-Christine
 Pas de Protocole Annexe associé
 Jour de validation médicale : J1

Diagnostics associés :
 (Sans)

Références bibliographiques :

Commentaires :
 Ordonnance de sortie:
 Zophren 8 mg cp, 1 matin et 1 soir, pendant 3 jours (J2-J4)
 Cortancyl ou Solupred 40 mg/m² en une prise le matin pendant 4 jours (J2-J5)
 Mopral 20 mg, 1 cp le soir pendant 8 jours (J2-J9)

Surveillance :
 Surveillance de la perfusion au niveau de la chambre implantable.
 Attention particulièrement aux risques d'extravasation avec l'adriablastine.

CHIMIO - Computer Engineering

HOPITAL SAINT ANTOINE - PARIS

Protocole : R-CHOP + Cardioxane sur 1 jour		Nature : Classique		Numéro	226
Localisation : Lymphome non Hodgkinien		Durée cycle (jours)	21	Durée traitement (jours)	5
Catégorie : Hématologie		Nb cycle (par défaut) :	0	Nb Max de Cycle :	0
Com. sélection :		Com. Alerte :			
Code établissement 1 :		Code établissement 2 :		Validation : Oui le : 28/07/2005	
		Radio :			

D.C.I. et Produit	Dose / J	Nb J	Voie	Durée	Chrono	Jours Début Admin	D max/pr	Solvant	Commentaire
Solu-médrol 40 mg	40 mg/m ²	1	IV	0h15	- 00H15	J1			IVL ou perf IV ap dilution dans G 5% ou NaCl 0,9%
Perfalgan 1000 mg	1000 mg	1	IV	0h15	- 00H15	J1			IV
Polaramine 5 mg	5 mg	1	IV	0h01	- 00H15	J1			IVL
rituximab (MabThera)	375 mg/m ²	1	IV	0h00	00H00	J1	2000 mg	G 5 % Freeflex 500 mL	débit de perfusion variable selon protocole et tolérance du patient
Solu-médrol 40 mg	20 mg	1	IV	0h15	02H00	J1			IVL ou perf IV ap dilution dans G 5% ou NaCl 0,9%
Zophren 8 mg - Ondansétron	8 mg	1	IV	0h15	02H45	J1			
vincristine (Oncovin®)	1.4 mg/m ²	1	IV	0h15	03H00	J1	2 mg	G 5 % Macofex N 50 mL	Dose max tolérable : 2mg
Uromitexan 400 mg - Mesna	250 mg/m ²	1	IV	0h00	03H30	J1			dans 100 mL de G 5 % ou NaCl 0,9 %
cyclophosphamide (Endoxan®)	750 mg/m ²	1	IV	1h00	03H30	J1	4000 mg/m ²	G 5 % Macofex N 250 mL	
Cardioxane annexe	1000 mg/m ²	1	IV	0h15	04H00	J1			perf IV de 15 min, 30 min de perf des anthracyclines dans ringer lactate 125 ml
Uromitexan 400 mg CP - Mesna	500 mg/m ²	1	PO	0h00	04H30	J1			
doxorubicine	50 mg/m ²	1	IV	0h30	04H30	J1	90 mg/m ²	G 5 % Macofex N 50 mL	Administration en 1h si cardiopathie
Uromitexan 400 mg CP - Mesna	500 mg/m ²	1	PO	0h00	08H30	J1			
Nombre :	13								

Groupe Protocole : (SANS)

Protocole validé par : JOLY Anne-Christine
 Pas de Protocole Annexe associé
 Jour de validation médicale : J1