

**Avertissement** : notes prises au vol... erreurs possibles... prudence !

Mardi 11 juillet 2017

Hôpital cantonal de Genève

## Les nouveaux traitements de la leucémie lymphoïde chronique

Dre O. Tsopra

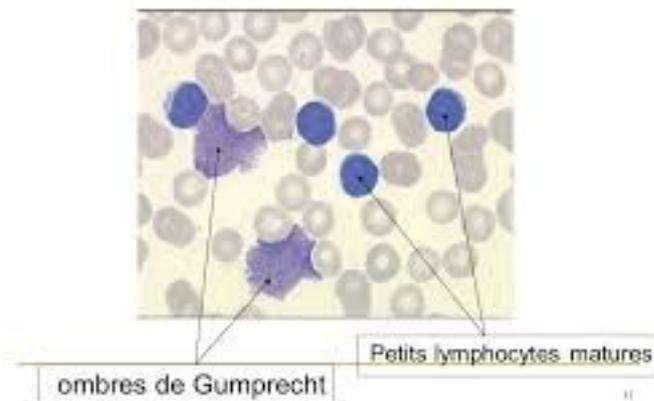
La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une prolifération d'un clone de lymphocytes B.

C'est 2 fois plus fréquent chez l'homme que chez la femme.

Il faut une lymphocytose absolue supérieure à 5G/l.

Au frottis l'on observe les petites cellules mononuclées à chromatine dense, avec les ombres de Gumprecht.

### LLC - Frottis de sang périphérique



...et la cytométrie de flux est nécessaire au diagnostic pour identifier le clone de lymphocytes B avec les marqueurs spécifiques CD5, CD23 (et peut-être, un ou deux autres que je n'ai pas eu le temps de noter...)

Il existe différentes échelles d'évaluation pronostique...

### La classification de RAI (ci-dessous)

Stade	Caractéristiques
0	Il y a trop de lymphocytes. Le nombre de globules rouges et de plaquettes est normal. Les ganglions lymphatiques et la rate ne sont pas enflés.
I	Il y a trop de lymphocytes. Le nombre de globules rouges et de plaquettes est normal. Les ganglions lymphatiques sont enflés mais pas la rate.
II	Il y a trop de lymphocytes. Le nombre de globules rouges et de plaquettes est normal.

	Les ganglions lymphatiques peuvent être enflés. La rate est enflée.
III	Il y a trop de lymphocytes et pas assez de globules rouges. Le nombre de plaquettes est normal. Les ganglions lymphatiques ou la rate peuvent être enflés.
IV	Il y a trop de lymphocytes et pas assez de plaquettes. Le nombre de globules rouges peut être bas. Les ganglions lymphatiques ou la rate peuvent être enflés.

### La classification révisée de Rai

La classification révisée de Rai divise les niveaux en 3 catégories de risque.

- La LLC à **risque faible** correspond au stade 0.
- La LLC à **risque moyen** correspond aux stades I et II.
- La LLC à **risque élevé** correspond aux stades III et IV.

Read more: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/leukemia-chronic-lymphocytic-cll/staging/?region=qc#ixzz4mVsiiCYW>

### ...et la classification de Binet

Stade	Catégorie de risque	Stade de Rai	Caractéristiques
A	Risque faible	0, I et II	Le nombre de globules rouges et de plaquettes est normal. Il y a moins de 3 régions de tissu lymphatique enflé.
B	Risque moyen	0, I et II	Le nombre de globules rouges et de plaquettes est normal. Il y a au moins 3 régions de tissu lymphatique enflé.
C	Risque élevé	III et IV	Le nombre de globules rouges et/ou de plaquettes est bas. Il y a des régions de tissu lymphatique enflé.

Read more: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/leukemia-chronic-lymphocytic-cll/staging/?region=qc#ixzz4mVsRITtK>

...Ensuite, il existe des indicateurs de prolifération qui sont des marqueurs immunophénotypiques, cytogénétiques et moléculaires permettant une évaluation pronostique.

- 1) CD 38 : les cellules CD 38+ ont une fraction proliférative plus marquée que les CD38

- 2) Tyrosine Kinase ZAP-70 : cette capacité de signalisation (ZAP-70 +) est de mauvais pronostic
- 3) Mutation somatique IgVH : la mutation du gène des chaînes lourdes induit des différences significatives dans l'évolution de la maladie, avec des formes plus stables en cas de mutations.
- 4) Anomalies cytogénétiques : 2 anomalies de mauvais pronostic : la délétion 17p- (**avec délétion de p53** gène suppresseur de tumeur) avec une médiane de survie inférieure à 2 ans et la présence d'une translocation 14q32 également de mauvais pronostic (mis en évidence par FISH test pour fluorescent in situ hybridisation)  
...et d'autres que je n'ai pas eu le temps de noter....

En 1960, la LLC était traitée par des agents alkylants, en 1980 par des analogues des purines, en 1990 par un mélange des 2; mais depuis les années 2000 sont arrivés les anticorps monoclonaux : Alemtuzumab, Rituximab et Ofatumumab...et depuis 2010 les inhibiteurs ciblés comme l'Ibrutinib et l'Idelalisib.

Ensuite, en fonction de l'âge (+ou- 65 ans, de la présence ou non de la délétion 17p ou de la mutation p53 (de mauvais pronostic), et du score CIRS (Cumulative Illness Rating Scale), les patients sont considérés « fit » **Go go** ou moins « fit » : **slow Go**...et des propositions thérapeutiques sont faites en 1<sup>ère</sup> intention...selon le tableau ci-dessous...

« State-of-the-Art Treatment and Novel Agents in Chronic Lymphocytic Leukemia, Oncol Res Treat. 2016;39(1-2):25-32,Cramer P »

### Traitement dans la LLC en 1<sup>ère</sup> ligne

Stage	Fitness	del(17p) p53mut	Therapy
Binet A-B, Rai 0-II, inactive	Irrelevant	Irrelevant	None
Active disease or Binet C or Rai III-IV	Go go	No	FCR (BR above 65 years)
		Yes	Ibrutinib, Idelalisib+R, Allogeneic SCT (?)
	Slow go	No	Chlorambucil + Obinutuzumab or Ofatumumab or Rituximab
		Yes	Ibrutinib, Idelalisib + R, HD Rituximab or Ofatumumab, Alemtuzumab

(les cases vertes sont celles des patients « fit », celles en jaune des patients moins « fit » et l'on tient compte chaque fois la présence de la del17p et de la mutation p53, toutes deux facteurs de mauvais pronostic).

Ensuite il y a le traitement des récives ou des patients réfractaires...mais c'est déjà assez compliqué pour moi comme ça...

On retiendra qu'avec les nouvelles thérapies, il y a les anti protéines de surface antiCD20, comme le Rituximab et l'Ofatumumab ou antiCD52 comme l'Alemtuzumab et ceux qui agissent sur la voie du Bcl-2 qui a rapport à l'apoptose, comme l'Ibrutinib l'Idelalisib et le Veneteclax.

On retiendra que chacune de ces molécules a une toxicité particulière...

- Saignements et fibrillation auriculaire pour l'Ibrutinib
- Diarrhées et pneumopathie interstitielle pour l'Idelalisib
- Syndrome de lyse pour le Veneteclax...

Bref...s'il y a une chose à retenir, c'est qu'on s'éloigne de plus en plus des chimiothérapies, aussi bien en oncohématologie qu'en oncologie...l'époque est celle des traitements ciblés visant un récepteur, une protéine ou une voie métabolique particulière...c'est plus efficace, mais ce n'est pas toujours dénué d'effets secondaires...et c'est certainement beaucoup plus cher ...

On se relit dans 3 semaines...je fais une pause un moment...soit le 8.8.17...

