



REFERENTIEL

2009

TABLE DES MATIERES

Chapitre I.....	Amylose AL.....	p 3
Chapitre II.....	Anémies Hémolytiques Auto-Immunes (AHA1).....	p 11
Chapitre III.....	Aplasie Médullaire Idiopathique.....	p 19
Chapitre IV.....	Leucémie Aiguë Lymphoblastique de l'adulte (LAL).....	p 24
Chapitre V.....	Leucémie Aiguë Myéloïde de l'adulte (LAM).....	p 34
Chapitre VI.....	Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC).....	p 43
Chapitre VII.....	Leucémie Myéloïde Chronique (LMC).....	p 53
Chapitre VIII.....	Lymphome diffus à grandes cellules.....	p 58
Chapitre IX.....	Lymphome Folliculaire.....	p 63
Chapitre X.....	Lymphome de Hodgkin de l'adulte.....	p 69
Chapitre XI.....	Lymphome du Manteau (MCL).....	p 81
Chapitre XII.....	Lymphome de la zone marginale.....	p 88
Chapitre XIII.....	Maladie de Waldenström.....	p 95
Chapitre XIV.....	Myélofibrose primitive.....	p 102
Chapitre XV.....	Myélome multiple.....	p 108
Chapitre XVI.....	Polyglobulie primitive.....	p 115
Chapitre XVII.....	Syndromes Myélodysplasiques.....	p 124
Chapitre XVIII.....	Thrombopénies Auto-Immunes.....	p 137

AMYLOSE AL

L'amylose AL est une pathologie non exceptionnelle (500 nouveaux cas environ par an en France) et grave (médiane de survie sans traitement de l'ordre de un an). Le traitement peut avoir une réelle efficacité avec un risque acceptable d'autant plus que le diagnostic a été porté avant la survenue d'atteintes organiques multiples et sévères.

A - BILAN INITIAL

Il faut savoir évoquer le diagnostic devant des manifestations pléiotropiques, le confirmer par un prélèvement biopsique correctement techniqué et enfin définir le type de l'amylose et son degré de dissémination.

B - DIAGNOSTIC POSITIF D'AMYLOSE

La preuve histologique est obtenue par une biopsie (après contrôle de l'hémostase du fait des déficits possibles en facteurs de la coagulation et notamment en facteur X) :

- soit d'un organe atteint (rein, coeur, foie, tube digestif, muqueuse rectale, biopsie ostéomédullaire, etc...)
- soit préférentiellement, du fait de la dissémination des dépôts, par une biopsie peu invasive (glandes salivaires accessoires, tissu graisseux sous-cutané, peau en zone pathologique, etc....)

L'anatomopathologiste doit être informé de la suspicion d'amylose afin de permettre une préparation optimale des prélèvements avec congélation d'une partie des échantillons biopsiques pour typage, utilisation de la coloration spécifique des dépôts d'amylose (rouge congo), recherche des dépôts d'amylose sur toutes les biopsies réalisées, en particulier : biopsie médullaire et biopsies digestives où les dépôts sont difficiles à voir et peuvent être méconnues en l'absence de coloration par le rouge congo.

C - DIAGNOSTIC DU TYPE D'AMYLOSE

En France, l'amylose AL est la plus fréquente mais il faut éliminer les autres formes d'amylose :

- Amyloses AA, rares en l'absence de maladie inflammatoire chronique
- Amyloses héréditaires, non exceptionnelles, en particulier par mutation du gène de la

transthyrétine ou de la chaîne alpha du fibrinogène pouvant se traduire par un tableau clinique associant une atteinte neurologique, cardiaque ou rénale. Les antécédents familiaux sont à rechercher (souvent difficiles à retrouver en raison de l'absence de diagnostic précis ou de la survenue des premières manifestations cliniques à un âge relativement avancé).

L'existence d'une protéine monoclonale ne suffit pas à confirmer le diagnostic d'amylose AL.

L'identification du type d'amylose doit être effectuée par un anatomopathologiste connaissant bien cette maladie et disposant d'anticorps nécessaires à l'identification :

- des amyloses AL : anticorps anti Kappa et anti Lambda (utilisables au mieux sur prélèvements congelés)
- des amyloses AA (anticorps anti-SAA)
- des amyloses par mutation de la transthyrétine (Anticorps anti-transthyrétine)

En l'absence des techniques nécessaires les prélèvements devront être envoyés à un anatomopathologiste référent dans le diagnostic des amyloses.

En cas d'impossibilité de typer l'amylose et/ ou en cas de suspicion d'amylose héréditaire, il est nécessaire d'envoyer un prélèvement sanguin à un laboratoire spécialisé (annexe 1), après accord de celui-ci, pour séquençage des principaux gènes responsables d'amylose héréditaire.

D - AMYLOSE SYSTEMIQUE ET AMYLOSE LOCALISEE

L'existence d'amyloses localisées (trachéo-bronchique, oculaire, vésicale, digestive, amyloïdomes vertébraux, amylose nodulaire pulmonaire isolée) dont le traitement est le plus souvent local, ne doit pas être méconnue. Il s'agit dans la grande majorité des cas d'amylose AL. Ces patients en général ne relèvent pas d'une chimiothérapie, le traitement est d'abord celui de l'organe atteint et fait appel à la chirurgie, au laser ou à la radiothérapie. Ces pathologies étant liées le plus souvent à un lymphome localisé de faible grade de malignité (lymphome de la Zone Marginale) avec dépôts in situ de la protéine monoclonale produite, les traitements de ce type de lymphome par voie générale pourront être utilisés en cas de non efficacité des traitements locaux.

E - RECHERCHE ET EVALUATION SYSTEMATIQUE D'UNE HEMOPATHIE B PRODUISANT LA PROTEINE MONOCLONALE

Le plus souvent :

- myélome de stade I ou MGUS avec sécrétion d'une chaîne légère monoclonale libre en excès
- ou autres hémopathies malignes B sécrétrices d'une protéine monoclonale.

L'association d'un myélome symptomatique et d'une amylose systémique est rare (1)

Le bilan comporte au minimum :

- électrophorèse et immunofixation des protides sériques et urinaires

- protéinurie des 24 heures (avec ces techniques une protéine monoclonale est retrouvée dans 80 % des cas d'amylose AL, elle n'est quantifiable pour le suivi que dans 50 % des cas)
- dosage par néphélobimétrie des chaînes légères libres circulantes indispensable

Ce dosage permet l'identification d'une chaîne légère monoclonale dans plus de 95 % des amyloses AL et surtout un suivi quantitatif permettant l'évaluation de l'efficacité du traitement dans la majorité des cas (2). La présence d'un excès d'une chaîne légère libre n'est pas spécifique d'amylose AL puisqu'on le rencontre dans un tiers des Ig monoclonales isolées et dans la majorité des myélomes. Son absence est possible mais rare dans l'amylose AL et doit faire remettre en doute le diagnostic d'amylose AL.

F - EVALUATION DES DIFFERENTES ATTEINTES

Il est nécessaire de rechercher et quantifier les conséquences de la maladie sur les organes critiques :

- Atteintes cardiaque, rénale, neurologique, hépatique, digestive, pulmonaire, troubles de l'hémostase (3)
 - Atteinte cardiaque par : échographie cardiaque par un opérateur expérimenté dans cette pathologie avec mesure de l'épaisseur du septum en diastole, mesure de la fraction d'éjection et mesures doppler à la recherche d'un dysfonctionnement diastolique, ECG, Holter rythmique en présence d'une atteinte cardiaque à l'échographie et/ou de troubles du rythme ou de la conduction sur l'ECG, **dosage de la troponine T et des peptides natriurétiques (BNP ou NT-proBNP) fondamental dans le diagnostic et le suivi des atteintes cardiaques**, IRM (en évaluation).
 - Atteinte hépatique : habituellement peu symptomatique, hépatomégalie avec cholestase anictérique mais attention aux rares élévations de la bilirubine signant une atteinte grave de pronostic sévère (survie médiane 2 mois)

Il existe un consensus international, défini au congrès de Tours (4) et qui doit être réactualisé au congrès de Rome en Avril 2010, pour la définition des atteintes d'organes et pour l'évaluation des réponses au traitement des patients avec une amylose AL.

G - TRAITEMENT ET SUIVI

Avant de décider d'un traitement il est recommandé de faire une évaluation :

- précise du pronostic
- des risques des différentes options thérapeutiques en fonction de la dissémination et de la gravité des atteintes.

Le but du traitement est de réduire à un taux minimum la protéine monoclonale. Contrairement à une idée reçue les dépôts d'amylose peuvent régresser, du fait d'un équilibre entre la formation des dépôts et leur élimination par l'organisme. Le degré de réduction de la protéine monoclonale nécessaire pour

entraîner une réduction des dépôts d'amylose dépend à la fois de facteurs individuels et de l'organe atteint : la diminution des dépôts hépatiques sera souvent obtenue en 3 ou 4 mois, même si la réduction de la protéine monoclonale n'est pas totale, alors que la régression d'une hypertrophie du muscle cardiaque nécessitera plusieurs années. Il semble par contre que les chaînes légères libres circulantes amyloïdogènes aient une toxicité propre : leur disparition peut s'accompagner d'une amélioration très rapide de la symptomatologie cardiaque accompagnée d'une diminution des taux sériques des marqueurs d'atteinte cardiaque en particulier du NT-proBNP (5).

1. Options thérapeutiques en première ligne

Le traitement est celui de la prolifération plasmocytaire ou lymphoplasmocytaire ou lymphocytaire responsable de la production de la protéine monoclonale. Tous les traitements ayant démontré une efficacité dans le myélome (quand la prolifération est plasmocytaire) ou dans les lymphomes et les LLC (quand la prolifération est plutôt lymphocytaire ou lympho-plasmocytaire) peuvent être utilisés en tenant compte de leur toxicité potentielle et variable en fonction des organes atteints par les dépôts d'amylose.

Recommandation en première ligne si la protéine monoclonale est une IgG, une IgA ou une chaîne légère seule : les traitements seront ceux utilisés dans le myélome en tenant compte de l'âge du patient et de ses facteurs de risques

a) Association Melphalan et Dexaméthasone (M-Dex) : beaucoup plus rapidement efficace (médiane 2 mois) que le classique Melphalan-Prednisone (MP) (médiane 6 mois), taux de réponses immunochimiques de l'ordre de 60 % (30 % avec MP) avec 30 % de réponse complète et 50 % de réponse clinique (6), selon les résultats de l'étude randomisée multicentrique française (7) montrant la supériorité de cette association par rapport à un traitement intensif avec autogreffe (survie médiane 56.9 mois vs 22.2 mois).

Protocole recommandé :

- Melphalan 10 mg/m² par jour 4 jours par mois
- Dexaméthasone 40 mg par jour 4 jours par mois

pendant 6 à 12 mois en fonction de la réponse hématologique, en général 3 mois après la réponse complète ou l'obtention d'un plateau, envisageable chez tous les patients n'ayant pas de contre indication aux fortes doses de corticoïdes avec les précautions habituelles lors de ce type de traitement : protecteurs gastriques, bis-phosphonates, correction d'une hypokaliémie ou d'une hyperglycémie, contrôle d'une hypertension, traitement prophylactique des pneumocystoses.

Variante : Melphalan pouvant également être administré par voie IV, 25 mg / m² 1 fois par mois (8).

b) Traitement intensif avec autogreffe de cellules souches : non favorisé en France depuis les résultats de l'étude multicentrique (7) mais encore considéré comme le traitement de référence des patients les moins graves aux Etats-Unis du fait des bons résultats sur des séries de patients sélectionnés et le plus souvent en monocentrique (9, 10, 11) mais toxicité liée à la procédure beaucoup plus importante que dans le myélome (décès liés au traitement de 4 à 42 %) la contre-indiquant chez les patients avec une maladie évoluée et en particulier avec une cardiopathie

amyloïdienne sévère, une hypotension artérielle permanente inférieure à 9 de systolique, des épanchements pleuraux récidivants, un antécédent de syncope, une atteinte disséminée.

Protocole le plus souvent utilisé :

- Recueil sous facteurs de croissance de type G-CSF seul sans chimiothérapie mobilisatrice avec monitoring attentif
- Chimiothérapie par melphalan 100 à 200 mg/m² suivant la gravité des atteintes amyloïdiennes.

c) Associations Alkylant-corticoïdes plus Thalidomide ou Bortezomib : envisageables en première ligne si myélome associé en tenant compte des effets secondaires possibles (cf infra).

Traitement quand l'hémopathie responsable est lympho-plasmocytaire (et l'immunoglobuline monoclonale le plus souvent une IgM) : les traitements de la maladie de Waldenström peuvent être utilisés, association Fludarabine-Cyclophosphamide-Rituximab ou Cyclophosphamide-Dexaméthasone-Rituximab, les traitements intensifs par forte dose de Melphalan suivie d'autogreffe semblent efficaces.

2. Suivi et évaluation de l'efficacité du traitement

La régression des dépôts d'amylose étant la plupart du temps lente, la réponse au traitement sera jugée précocement sur la réponse immunochimique mesurée après chaque cure

- Au mieux par le dosage de chaînes légères libres si le taux des chaînes légères est évaluable par cette technique :
 - différence entre la chaîne légère libre monoclonale et la non monoclonale supérieure à 50 mg/l
 - présence d'un rapport K/L anormal
- Sinon par l'utilisation des techniques classiques d'immunochimie

Critères de réponse : une baisse du taux de la protéine monoclonale supérieure à 50 % est considérée comme une réponse au traitement, l'idéal étant d'obtenir une réponse complète avec normalisation du taux de la chaîne légère libre pathologique (et/ou disparition de la protéine monoclonale sur l'électrophorèse et l'immunofixation sérique et/ou urinaire).

Discussion d'une modification du traitement en l'absence de réponse hématologique d'autant plus rapidement que la maladie est sévère (en particulier si atteinte cardiaque symptomatique), le pronostic étant alors rapidement péjoratif en cas de non réponse, par exemple adjonction d'une troisième drogue au M-Dex après une seule cure si stabilité du taux de chaînes légères libres chez un patient avec atteinte cardiaque sévère et plutôt poursuite jusqu'à 3 cures chez un patient avec une atteinte rénale isolée. En cas de réponse partielle hématologique ($\geq 50\%$) chez les patients avec une atteinte cardiaque la survie semble meilleure chez ceux ayant une baisse d'au moins 30% du Nt-proBNP (12) qui doit donc être monitoré pour une éventuelle modification thérapeutique.

Evaluation des réponses cliniques suivant les critères de Tours (4).

3. Options thérapeutiques pour les patients réfractaires ou en rechute

Les règles conduisant le traitement des patients avec un myélome réfractaire ou en rechute sont applicable aux patients avec une amylose AL.

a) Association Bortezomib-Dexaméthasone plus ou moins alkylant : il semble exister une efficacité importante et rapide du Bortezomib dans l'amylose AL (13-15), et l'ajout de Bortezomib au protocole M-Dex chez les patients réfractaires permet d'obtenir une réponse dans un grand nombre de cas. Son utilisation doit être prudente chez les patients avec une atteinte cardiaque sévère ou une atteinte neurologique.

b) Association Lenalidomide-Dexaméthasone plus ou moins alkylant ou Thalidomide-Dexaméthasone plus ou moins alkylant (16-18) : également utilisables en tenant compte des effets secondaires prévisibles, en particulier des bradycardies et des neuropathies pouvant être induites par le Thalidomide et des risques thrombotiques liés aux IMiD.

4. Traitements symptomatiques des différentes atteintes

a) Atteintes cardiaques : prise en charge difficile

- médicaments contre-indiqués :
 - inhibiteurs calciques
 - Beta-bloquants qui ne paraissent pas entraîner une réelle amélioration des signes d'insuffisance cardiaque et peuvent entraîner une baisse de la tolérance à l'effort.
- médicaments à utiliser avec prudence :
 - digitaliques en cas de troubles du rythme auriculaire avec réponse ventriculaire rapide
 - inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, souvent mal tolérés du fait de l'hypotension induite
- médicaments utiles :
 - amiodarone en cas de troubles du rythme ventriculaire
 - diurétiques souvent à fortes doses (500 mg/jour de furosémide) si dyspnée ou oedèmes à faire moduler par le patient en fonction de son poids de façon quotidienne et pouvant être associé à un diurétique thiazidique en cas de réponse insuffisante
- Pose d'un Pace-Maker utile en cas de bradycardie ou de troubles de la conduction symptomatiques.

b) Atteintes rénales :

- diurétiques de l'anse et/ou épargneurs de potassium si oedèmes liés au syndrome néphrotique

- hémodialyse ou dialyse péritonéale si insuffisance rénale avancée

c) **Hypotension orthostatique :**

- minodrine 2,5 mg 3 fois par jour, à augmenter jusqu'à 10 mg 3 fois par jour
- fludrocortisone (souvent mal tolérée, rétention hydro-sodée)

En cas d'atteinte sévère d'un organe (rein, foie, coeur) une transplantation d'organe précédée ou suivie d'un traitement spécifique de l'amylose peut être discutée.

H – RÉFÉRENCES

1. Rajkumar SV, Gertz MA, Kyle RA. Primary systemic amyloidosis with delayed progression to multiple myeloma. *Cancer*. 1998;82:1501-5.
2. Helen J. Lachmann, Ruth Gallimore, Julian D. Gillmore, Hugh D. Carr-Smith, Arthur R. Bradwell, Mark B. Pepys, Philip N. Hawkins. Outcome in systemic AL amyloidosis in relation to changes in concentration of circulating free immunoglobulin light chain following chemotherapy. *Br J Haematol*. 2003;122:78-84.
3. Andrew D. Mumford, James O'donnell, Julian D. Gillmore, Richard A. Manning, Philip N. Hawkins, Michael Laffan. Bleeding symptoms and coagulation abnormalities in 337 patients with AL-amyloidosis. *Br J Haematol* 2000;110:454-460.
4. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. *Am J Hematol*. 2005;79:319-28.
5. Palladini G, Lavatelli F, Russo P et al. Circulating amyloidogenic free light chains and serum N-terminal natriuretic peptide type B decrease simultaneously in association with improvement of survival in AL amyloidosis. *Blood First Edition Paper*, prepublished online January 24, 2006;
6. Palladini G, Perfetti V, Obici L, et al. Association of melphalan and high-dose dexamethasone is effective and well tolerated in patients with AL (primary) amyloidosis who are ineligible for stem cell transplantation. *Blood*. 2004;103:2936-2938.
7. Jaccard A, Moreau P, Leblond V et al. High-dose melphalan versus melphalan plus dexamethasone for AL amyloidosis. *N Engl J Med*. 2007;357:1083-93.
8. Guidelines on the diagnosis and management of AL amyloidosis. *Br J Haematol* 2004;125:681-700.
9. Skinner M, Santhorawala V, Seldin DC, et al. High-dose melphalan and autologous stemcell transplantation in patients with AL amyloidosis: an 8-year study. *Ann Intern Med*. 2004;140:85-93.

10. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. Superior survival in primary systemic amyloidosis patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation: a case-control study. *Blood*. 2004;103:3960-3963.
11. Raymond L. Comenzo and Morie A. Gertz. Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis. *Blood* 2002;99:4276-4282.
12. Wechalekar AD, Merlini G, Gillmore JD et al, Role of NT-ProBNP to Assess the Adequacy of Treatment Response in AL Amyloidosis. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, Nov 2008;112:1689.
13. Wechalekar AD, Lachmann HJ, Offer M, Hawkins PN, Gillmore JD. Efficacy of bortezomib in systemic AL amyloidosis with relapsed/refractory clonal disease. *Haematologica*. 2008;93:295-8.
14. Kastiris E, Wechalekar AD, Dimopoulos MA, Merlini G, Hawkins PN, Perfetti V, Gillmore JD, Palladini G. Bortezomib with or without dexamethasone in primary systemic (light chain) amyloidosis. *J Clin Oncol*. 2010;28:1031-7.
15. Sitia R, Palladini G, Merlini G. Bortezomib in the treatment of AL amyloidosis: targeted therapy? *Haematologica*. 2007;92:1302-7.
16. Palladini G, Perfetti V, Perlini S et al. The combination of thalidomide and intermediate-dose dexamethasone is an effective but toxic treatment for patients with primary amyloidosis (AL). *Blood*. 2005;105:2949-51.
17. Dispenzieri A, Lacy MQ, Zeldenrust SR et al. The activity of lenalidomide with or without dexamethasone in patients with primary systemic amyloidosis. *Blood*. 2007 15;109:465-70.
18. Santhorawala V, Wright DG, Rosenzweig M et al. Lenalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis: results of a phase 2 trial. *Blood*. 2007;109:492-6.

Annexe 1 : centre de diagnostic des amyloses héréditaires

Dr Sophie Valleix, service de biochimie et génétique moléculaire, hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg Saint-Jacques 75679 PARIS Cedex 14. Tel 0158411623, e-mail

sophie.valleix@cch.aphp.fr

ANEMIES HEMOLYTIQUES AUTO-IMMUNES (AHAI)

A – INCIDENCE

Les AHAI regroupent plusieurs entités clinico-biologiques. Leur incidence est de 1 à 2,5 pour 100 000 et leur prévalence de 5 à 20 pour 100 000. On distingue les formes pédiatriques, généralement aiguës post-infectieuses, et les formes de l'adulte, d'évolution le plus souvent chronique, qu'elles soient primitives ou secondaires [1]. La démarche étiologique est orientée, en dehors de l'âge, par le contexte clinique.

B – DIAGNOSTIC

Il repose sur les éléments suivants devant un patient présentant typiquement un syndrome anémique, un ictère sous conjonctival et/ou cutanéomuqueux, et souvent une splénomégalie :

1. **L'anémie** (<12g/dl chez la femme et <13g/dl chez l'homme), le plus souvent macrocytaire.
2. **L'hémolyse** est affirmée par l'hyper-réticulocytose (souvent > 150 000/mm³), l'élévation de la bilirubinémie non conjuguée, l'effondrement de l'haptoglobémie, l'augmentation du taux de LDH. Ces anomalies sont parfois associées à la présence d'une hémoglobinémie et d'une hémoglobinurie.
3. **La nature autoimmune** de cette anémie hémolytique repose sur le test de Coombs direct (TCD) qui est positif dans 95% des cas [2, 3].

C - CLASSIFICATION

Elle repose sur les données cliniques et biologiques [4, 5] prenant en compte les résultats du TCD [6], les caractéristiques thermiques, le caractère hémolysant et la spécificité de l'anticorps [7, 8]. Elle permet de distinguer 3 principaux tableaux:

1. **Les anémies hémolytiques auto-immunes à anticorps chauds** (optimum thermique voisin de 37°C)
 - Elles représentent 60 à 70% des cas. Les plus fréquentes correspondent à des anticorps chauds non hémolysants in vitro, donnant un TCD de type IgG ou IgG +C3d, ayant une spécificité Rh ou pseudo Rh et responsables d'hémolyse extravasculaire (destruction intratissulaire, notamment splénique).

- Dans 60 % des cas, ces AHAI sont idiopathiques (ou primitives). Plus rarement elles sont associées à une prolifération lymphoïde (leucémie lymphoïde chronique surtout), à une maladie auto-immune avec ou sans déficit immunitaire, ou sont induites par un médicament.
- Exceptionnellement un anticorps chaud très hémolysant donnera un TCD de type C3d dû à une IgM réagissant à chaud et responsable alors d'un tableau d'hémolyse intra-vasculaire sévère.

2. Anémies hémolytiques auto-immunes à anticorps froids (optimum thermique voisin de 4°C)

Elles représentent 16 à 32% des cas et sont dues le plus souvent à des IgM. Elles sont associées à d'autres manifestations déclenchées par l'exposition au froid. Les crises d'hémolyse sont intra ou extravasculaires (la destruction est alors souvent hépatique). Le TCD est de type C3d.

Chez l'adulte, elles s'observent surtout au-delà de 55-60 ans, dans le cadre de la maladie des agglutinines froides dans laquelle un auto-anticorps sérique **monoclonal** d'isotype IgM, plus souvent kappa que lambda, de spécificité anti-I ou i (I1 ou I2) et de titre souvent supérieur à 1000, est observé à froid. Cette maladie chronique peut être observée au cours des hémopathies lymphoplasmocytaires et notamment de la macroglobulinémie de Waldenström. En dehors des symptômes hémolytiques, il existe une cyanose des extrémités pouvant aller jusqu'à la nécrose (acrosyndrome) par occlusion des capillaires périphériques suite à l'agglutination des hématies.

Chez le jeune adulte ou l'adolescent, on observe des agglutinines froides **polyclonales** de spécificité anti-I/i donnant des AHAI aiguës souvent secondaires à une infection virale : EBV (anti-i), CMV, coxsackie, ou à une infection à mycoplasma pneumoniae (anti-I).

Chez l'enfant, l'hémoglobinurie paroxystique a frigore de Donath Landsteiner se manifeste par un syndrome hémolytique aigu sévère déclenché par l'exposition au froid. Elle est souvent secondaire à une infection virale rhinopharyngée et évolue rapidement vers la guérison. Rare chez l'adulte, elle se rencontre au cours de la phase secondaire de la syphilis. Elle est due à une hémolysine biphasique de classe IgG et de spécificité anti-P, qui se fixe à 4°C, active le complément et provoque l'hémolyse à 37°C.

3. Anémies hémolytiques auto-immunes mixtes

Elles ne représentent que 7 à 8% des AHAI et associent des autoagglutinines IgG à des IgM ayant une amplitude thermique s'étendant au delà de 30°C. Le TCD est de type IgG + C3d. Elles donnent lieu à des hémolyses sévères réagissant initialement rapidement aux corticoïdes

4. Anémies hémolytiques auto-immunes à Coombs négatif

- Le TCD est négatif dans environ 5% des cas d'anémies hémolytiques ayant tous les caractères d'une AHAI [9]. Plusieurs hypothèses sont évoquées pour expliquer ces situations :

- limite de sensibilité du TCD,
- faible affinité des auto-anticorps,
- non détection d'anticorps de classe IgA ou IgM par l'antiglobuline polyvalente [10].

D- CONDUITE ETIOLOGIQUE

Elle est conditionnée par le contexte dans lequel survient l'hémolyse, ses caractéristiques cliniques et les résultats de l'étude immuno-hématologique : TCD et titrage des agglutinines froides dans un contexte évocateur.

- 1. Une AHAI avec TCD positif** de type IgG ou C3d ou IgG + C3d devra faire rechercher une maladie auto-immune systémique, une hémopathie lymphoïde [11], un déficit immunitaire ou un cancer associé.

Les examens complémentaires suivants seront réalisés :

- Etude des frottis sanguins.
 - Phénotypage des lymphocytes B sanguins s'il existe une hyperlymphocytose ≥ 4 G/L, à la recherche d'un syndrome lymphoprolifératif associé.
 - Electrophorèse (EP) des protéines sériques à la recherche d'une hypogammaglobulinémie (déficit immunitaire humoral) ou d'une hypergammaglobulinémie polyclonale (lymphome T, maladie systémique)
 - Recherche d'anticorps anti-nucléaires, anti-ADN, anti-phospholipides, d'un facteur rhumatoïde dans l'hypothèse d'une maladie auto-immune systémique (lupus, polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Sjögren, syndrome d'Evans...) associée.
 - Radiographie de thorax et échographie abdominale voire scanner thoraco-abdomino-pelvien (TAP) à la recherche d'adénopathies, d'une hépatosplénomégalie et, éventuellement, d'une tumeur de l'ovaire ou d'un thymome.
 - Biopsie ostéomédullaire plutôt que myélogramme, si le phénotypage sanguin est non contributif, à la recherche d'une infiltration lymphocytaire de la moelle osseuse.
- 2. Chez l'adulte**, une hémolyse déclenchée par le froid avec TCD positif de type complément et acrosyndrome oriente vers une maladie des agglutinines froides et conduira à rechercher une hémopathie lymphoïde avec IgM monoclonale (étude des frottis sanguins, EP et immunofixation des protéines sériques, phénotypage des lymphocytes sanguins et/ou étude de la moelle osseuse, radiographie de thorax et échographie abdominale voire scanner TAP).
 - 3. Chez l'adulte jeune**, l'AHAI associée à des agglutinines froides évoquera une infection à mycoplasme, une mononucléose infectieuse ou une infection virale rhinopharyngée. Chez l'enfant, on évoque également une hémoglobinurie paroxystique a frigore et les sérologies virales CMV, EBV, HCV, HIV et vis-à-vis du mycoplasme devront être réalisées.

4. **Les AHAI liées** à la prise d'un médicament correspondent à différentes modalités physiopathologiques. On distingue très schématiquement celles qui sont liées à d'authentiques auto-anticorps provoqués par le médicament de celles plutôt dénommées anémies hémolytiques immuno-allergiques, où la fixation de l'anticorps nécessite la présence du médicament [12] (Tableaux I et II).

E - TRAITEMENT ET EVALUATION DES REPONSES THERAPEUTIQUES

L'attitude thérapeutique doit être envisagée différemment selon le contexte clinique (AHAJ isolée, associée à un syndrome lymphoprolifératif, à une maladie systémique ou à un médicament) et les caractéristiques de l'anticorps (auto-anticorps réagissant à chaud, agglutinines froides) [13, 14]. Le traitement de la maladie associée n'entraîne pas obligatoirement la disparition de l'AHAJ.

Le traitement symptomatique est fonction de la tolérance clinique du syndrome anémique et des antécédents cardiovasculaires. Des signes d'hypoxie cérébrale ou d'angor fonctionnel doivent faire envisager des transfusions [15]. L'utilisation de concentrés érythrocytaires compatibles sur un phénotype étendu est indiquée, cependant les tests nécessaires pourront être difficiles à réaliser du fait de l'auto-anticorps. La présence d'un éventuel allo-anticorps devra être recherchée et devra impérativement être prise en compte lors des transfusions. L'oxygénothérapie nasale fait également partie du traitement symptomatique

1. Traitement des AHAI avec auto-anticorps réagissant à chaud

- a) **La corticothérapie** (prednisone) à la posologie de 1 à 2 mg/kg est le traitement de première ligne. L'utilisation de bolus de corticoïdes (méthyprednisolone : 15 mg/kg/j pendant deux jours) permet parfois l'amélioration des formes graves avec anémie sévère mais n'a pas été évaluée dans des études cliniques prospectives [16].

La corticothérapie entraîne une réponse dans 80% des cas en 3 semaines. Une réponse complète (RC) est définie par un taux d'hémoglobine supérieur à 12g/100 ml et un TCD négatif. Une réponse partielle (RP) est définie par un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/100 ml sans signe d'hémolyse mais avec un TCD qui reste positif. La corticothérapie doit être maintenue pendant une durée d'au moins 6 mois. Dès la réascension du chiffre d'hémoglobine, qui s'amorce d'ordinaire entre 1 et 2 semaines après le début du traitement, la corticothérapie peut être diminuée progressivement par paliers successifs de 10 mg tous les 10 à 15 jours jusqu'à 30 mg/j. Après normalisation du chiffre d'hémoglobine et des paramètres d'hémolyse, la corticothérapie est diminuée d'environ 5 mg tous les 2 semaines jusqu'à 15 mg/j puis arrêtée progressivement sur une durée d'au moins deux mois. La négativation du TCD peut être très tardive. La corticodépendance est observée dans 40% des cas et dans 15 à 20% des cas le sevrage et/ou la diminution de la corticothérapie en dessous de 10 à 15 mg/j de prednisone à partir du sixième mois restent impossibles.

Bien entendu, une supplémentation vitaminique en acide folique (5mg/j) et un traitement symptomatique accompagnant la corticothérapie prolongée doivent être associés (régime

peu salé, peu sucré, bisphosphonate, supplémentation calcique et vitamine D). Un traitement prophylactique de la pneumocystose par Bactrim® est conseillé.

b) La splénectomie est envisagée en cas d'échec de la corticothérapie (corticorésistance) ou en cas de corticodépendance. Une RC est obtenue dans 50 à 75% des cas si l'AHAI est idiopathique. La splénectomie doit être précédée dans les 15 jours par une vaccination anti-pneumococcique et anti-haemophilus et doit être suivie d'une pénicillinothérapie prophylactique.

c) Le danazol à la dose de 600 mg/j peut permettre de diminuer la posologie de la corticothérapie et éventuellement en favoriser le sevrage en cas de corticodépendance.

d) Les anticorps anti-CD20 (rituximab)

L'utilisation du rituximab (375 mg/m², 4 doses à 1 semaine d'intervalle) dans les AHAIs est récente et surtout rapportée chez l'enfant dans les formes réfractaires [17]. Ce traitement permet d'obtenir des rémissions complètes de l'AHAI même si la durée de rémission est variable. L'intérêt du rituximab est l'absence de cytopénie et le moindre risque infectieux.

Une étude récente chez l'adulte suggère que le rituximab à la même posologie peut avoir un intérêt en cas de corticorésistance ou dépendance et qu'il existe des réticences ou une contre-indication à la splénectomie, avec un taux de réponse de 93% et une réponse durable dans 72% des cas avec un recul médian de plus de 20 mois [18]. De nombreuses autres études suggèrent également l'intérêt du rituximab comme alternative à la splénectomie ou comme traitement permettant de retarder celle-ci ou le recours aux immunosuppresseurs avec un taux de réponse supérieur à 50% et une durée de réponse supérieure à 2 ans [19].

De plus, en cas d'association de l'AHAI à une maladie autoimmune ou à une hémopathie lymphoïde B, le traitement de fond de la maladie peut également faire appel au rituximab en alternative à la splénectomie [6, 19]. En cas d'échec du rituximab devant une AHAIs associée à une leucémie lymphoïde chronique, un traitement par l'anticorps monoclonal anti-CD52 (alemtuzumab) peut être discuté.

e) Les immunosuppresseurs (azathioprine : 2 mg/kg/j, cyclophosphamide : 1,5 mg/kg/j, ciclosporine, mycophénolate mofetil) permettent d'obtenir 40 à 50% de réponses. La place des doses élevées de cyclophosphamide (50 mg/kg/j sur trois jours) dans les formes très graves et résistantes à la corticothérapie [20] n'est pas définie en raison de l'absence d'études cliniques prospectives.

f) Les immunoglobulines polyvalentes intraveineuses à forte posologie n'ont pas fait l'objet d'études cliniques. L'efficacité rapportée dans la littérature semble faible (taux de réponse inférieur à 15 à 20%).

g) Les échanges plasmatiques n'ont pas de place définie du fait de l'absence d'études comparatives.

2. Traitement des AHAIs avec auto-anticorps réagissant à froid

L'évolution des AHAI avec agglutinines froides aiguës (d'origine infectieuse) est souvent favorable avec régression spontanée. Le syndrome hémolytique de la maladie chronique des agglutinines froides doit être traité de façon symptomatique (port de gants, de chaussettes, éviter au maximum l'exposition au froid, considérer si possible le séjour dans des régions plus chaudes pendant les mois d'hiver).

- a) **La transfusion de concentrés érythrocytaires**, qui peut être nécessaire en cas d'anémie mal tolérée, est effectuée avec des concentrés réchauffés.
- b) **Les échanges plasmatiques** permettent en situation aiguë de faire régresser transitoirement les symptômes hémolytiques et vasculaires surtout en cas de phénomènes nécrotiques.
- c) Les traitements par **corticoïdes, splénectomie, agents alkylants, analogues des purines** sont peu ou pas efficaces.
- d) **Le rituximab** (375 mg/m², 4 doses à 1 semaine d'intervalle) a donné des résultats encourageants avec plus de 60% de réponses dans deux études prospectives limitées à 27 et à 20 malades présentant une maladie chronique des agglutinines froides idiopathique [21, 22]. Ces données sont confirmées par d'autres études plus récentes avec des durées de réponse supérieures à 18 mois. L'intérêt d'un traitement d'entretien par le rituximab a été suggéré [19]. Enfin des études de phase 2 sont en cours incluant le rituximab et la fludarabine avec des taux de réponse très prometteurs. Bien entendu, le rituximab en association avec la chimiothérapie est indiqué s'il existe un syndrome lymphoprolifératif B associé.

REFERENCES

1. Gautier E, Homberg JC. Anémies hémolytiques autoimmunes, in Najman A, Verdy E, Potron G, Isnard F. Hématologie, ed. Ellipses, Paris. 1994; Tome 1:391-406.
2. Engelfriet CP, Overbeeke MA, von dem Borne AE. Autoimmune hemolytic anemia. *Semin Hematol* 1992;29:3-12.
3. Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol* 2002;69:258-71.
4. Habibi B. [Autoimmune hemolytic anemia]. *Pathol Biol (Paris)* 1988;36:1151-71.
5. Le Pennec PY, Rouger P. [Immunologic hemolytic anemia. From autoimmunity to anti-medication immunization]. *Transfus Clin Biol* 1995;2:123-33.
6. Coombs RR. Historical note: past, present and future of the antiglobulin test. *Vox Sang* 1998;74:67-73.
7. Wright MS, Smith LA. Laboratory investigation of autoimmune hemolytic anemias. *Clin Lab Sci* 1999;12:119-22.
8. American Association of Blood Bank. Red cells antigen-antibody reactions and their detection, in *Technical Manual*. 13th ed. Bethesda, ed. American Association of Blood Bank ed, 1999: 251-68.

9. Garratty G. Immune hemolytic anemia associated with negative routine serology. *Semin Hematol* 2005;42:156-64.
10. Sokol RJ, Booker DJ, Stamps R, Booth JR, Hook V. IgA red cell autoantibodies and autoimmune hemolysis. *Transfusion* 1997;37:175-81.
11. Mauro FR, Foa R, Cerretti R, Giannarelli D, Coluzzi S, Mandelli F, *et al.* Autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia: clinical, therapeutic, and prognostic features. *Blood* 2000;95:2786-92.
12. Garratty G, Arndt PA. An update on drug-induced immune hemolytic anemia. *Immunohematology* 2007;23:105-19.
13. Rosse W, Bussel J, Ortel T. Challenges in managing autoimmune disease. Education program of Am Soc Hematol. *Blood* 1997;90:92-19.
14. King KE, Ness PM. Treatment of autoimmune hemolytic anemia. *Semin Hematol* 2005;42:131-6.
15. Jefferies LC. Transfusion therapy in autoimmune hemolytic anemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1994;8:1087-104.
16. Packman CH. Hemolytic anemia due to warm autoantibodies. *Blood Rev* 2008;22:17-31.
17. Zecca M, Nobili B, Ramenghi U, Perrotta S, Amendola G, Rosito P, *et al.* Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children. *Blood* 2003;101:3857-61.
18. Bussone G, Ribeiro E, Dechartres A, Viallard JF, Bonnotte B, Fain O, *et al.* Efficacy and safety of rituximab in adults' warm antibody autoimmune haemolytic anemia: retrospective analysis of 27 cases. *Am J Hematol* 2009;84:153-7.
19. Garvey B. Rituximab in the treatment of autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol* 2008;141:149-69.
20. Moyo VM, Smith D, Brodsky I, Crilley P, Jones RJ, Brodsky RA. High-dose cyclophosphamide for refractory autoimmune hemolytic anemia. *Blood* 2002;100:704-6.
21. Berentsen S, Ulvestad E, Gjertsen BT, Hjorth-Hansen H, Langholm R, Knutsen H, *et al.* Rituximab for primary chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 37 courses of therapy in 27 patients. *Blood* 2004;103:2925-8.
22. Schollkopf C, Kjeldsen L, Bjerrum OW, Mourits-Andersen HT, Nielsen JL, Christensen BE, *et al.* Rituximab in chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 20 patients. *Leuk Lymphoma* 2006;47:253-60.

Tableau 1.

Médicaments associés à une anémie hémolytique immuno-allergique avec anticorps dépendant des médicaments (plus de 5 cas retrouvés)

ampicilline	hydrochlorothiazide	quinine
cefalotine	isoniazide	rifampicine
cefazolin	maprotiline	streptomycine
cefoxitim	oxaliplatine	sulindac
ceftazidime	mésalazine	tétracycline
ceftriaxome	paracétamol	
chlorpromazine	pénicilline	
ciprofloxacine	pipéracilline	
diclofenac	quinidine	

Tableau 2.

Médicaments associés à une anémie hémolytique immunologique avec auto-anticorps (plus de 5 cas retrouvés)

captopril	interféron	méthylidopa
cimetidine	interleukine-2	acide nalidixique
cladribine	lévodopa	procaïnamide
fludarabine	acide méfénamique	tacrolimus

APLASIE MEDULLAIRE IDIOPATHIQUE

L'aplasie médullaire (AM) idiopathique est une affection rare avec une incidence en Europe estimée à $2/10^5$ habitants/an.

A - DIAGNOSTIC

Les critères diagnostiques associent une diminution stable de 2 ou 3 lignées sanguines et une moelle pauvre sur biopsie médullaire.

1. Données de l'hémogramme :

Tantôt l'atteinte des trois lignées myéloïdes est présente d'emblée. Ailleurs, le déficit de production prédomine au début sur une ou deux lignées, conduisant à une bicytopénie ; la pancytopénie se complète progressivement en quelques semaines.

2. Le myélogramme :

L'étude de la moelle hématopoïétique est indispensable au diagnostic. Le frottis est typiquement désertique ou nettement appauvri, Tous les stades de maturation sont concernés et l'aspect cytologique des cellules résiduelles est normal. Il est possible d'observer un pourcentage augmenté de lymphocytes et/ou de plasmocytes matures. Toutefois, un myélogramme normal n'élimine pas le diagnostic d'AM car la seule aspiration médullaire reflète mal la richesse du tissu hématopoïétique.

3. La biopsie médullaire :

Essentielle au diagnostic, elle montre un appauvrissement en précurseurs hématopoïétiques. La biopsie permet de vérifier l'absence de cellules anormales et de fibrose médullaire.

B - LE BILAN INITIAL MINIMUM RECOMMANDE :

1. Hémogramme + réticulocytes

2. Myélogramme

Un caryotype médullaire est souhaitable mais n'est pas toujours réalisable du fait de la pauvreté des produits d'aspiration médullaire en cellules myéloïdes.

3. Biopsie médullaire

4. Etude cytogénétique standard

Chez l'adulte jeune (moins de 40 ans) ou l'enfant, une étude cytogénétique sur lymphocytes sanguins à la recherche d'une maladie de Fanconi est légitime.

5. Recherche d'une hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) par immunophénotypage sur sang (baisse de l'expression de molécules ancrées par GPI).

6. **Groupage HLA du patient et de la fratrie** si moins de 65 ans.
7. **Bilan pré-transfusionnel** : groupe sanguin, recherche d'anticorps irréguliers.
8. **Bilan immunologique et virologique** : anticorps anti-nucléaires et facteur rhumatoïde, sérologies des hépatites virales, EBV, parvovirus B19, CMV, HIV.

C - STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Elle est basée sur la gravité de l'affection qui s'apprécie sur l'hémogramme et le syndrome clinique.

Aplasie sévère (critères de gravité selon Camitta):

Richesse médullaire < 25% et deux des trois critères suivants :

- PNN < $0.5 \cdot 10^9/l$
- Plaquettes < $20 \cdot 10^9/l$
- Réticulocytes < $20 \cdot 10^9/l$

Très sévère (critères de l'EBMT):

Mêmes critères avec PNN < $0.2 \cdot 10^9/l$

D - TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

Support transfusionnel en produits sanguins labiles irradiés dès le diagnostic. En dehors d'un syndrome hémorragique, l'objectif est de maintenir un chiffre de plaquettes à $10,20 \cdot 10^9/l$ au moins et un taux hémoglobine à 70 g/l en prenant en compte l'âge et les antécédents cardio-vasculaires.

Pas de preuve de l'intérêt des facteurs de croissance (EPO, G-CSF) au long cours. Leur usage peut cependant être proposé après traitement immunosuppresseur pour permettre une récupération plus rapide.

Prophylaxie anti-infectieuse recommandée si les polynucléaires sont inférieurs $0.5 \cdot 10^9/l$. Un traitement antibiotique à large spectre débuté en urgence est recommandé en cas d'épisode de neutropénie fébrile.

E - TRAITEMENT ETIOLOGIQUE

Deux traitements de référence :

1. **Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques**
2. **Traitement immunosuppresseur par sérum antilymphocytaire associé à la ciclosporine.**

Enfants et adultes de moins de 40 ans :

a) En première intention

- Allogreffe apparentée de cellules souches hématopoïétiques médullaires si l'on identifie un donneur de la fratrie HLA-identique. Chez l'enfant une aplasie médullaire même non sévère nécessitant un support transfusionnel est une indication d'allogreffe apparentée.
- Sérum antilymphocytaire (SAL) et ciclosporine (CSA) en l'absence de donneur intrafamilial HLA identique ; parce que le taux de réponse SAL + CSA est supérieur au SAL seul et qu'il existe un avantage de survie dans l'aplasie sévère (étude randomisée : Frikhofen et al, 1991) ; et que la réponse SAL + CSA est supérieure à CSA seule (sans avantage de survie) dans l'aplasie non sévère (étude randomisée : Marsh et al, 1999).

Il faut savoir que la réponse au traitement immunosuppresseur est retardée (3 à 6 mois), incomplète dans 1/3 des cas et qu'il existe une dépendance à la CSA dans 1/3 des cas. Plus la réponse est précoce plus le risque de rechute est important.

- L'utilisation du G-CSF en association avec SAL + CSA permet de diminuer la durée de la neutropénie (Gluckman et al, 2003) mais ne modifie apparemment pas le risque infectieux. Une étude randomisée européenne est en cours pour confirmer ces données. L'utilisation prolongée et à fortes doses de G-CSF semble associée à un risque accru de myélodysplasie.

b) En seconde intention : en l'absence de réponse après un traitement par SAL-CSA et en cas d'aplasie sévère sont discutés :

- Un deuxième traitement par SAL-CSA ; il existe autant de chances de réponse au 2^e SAL-CSA qu'au premier.
- Une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques non apparentée si donneur phéno-identique 10/10. Ce type d'allogreffe sera proposé notamment chez les enfants et les adultes jeunes, étant donné les assez bons résultats reportés récemment (Maury et al, 2007), en cas de complications infectieuses sévères et répétées ou hémorragiques graves.

Adultes de plus de 40 ans

Traitement immunosuppresseur par SAL et CSA ou allogreffe apparentée à discuter en première intention en fonction de :

- la sévérité de l'aplasie médullaire,
- l'existence d'un donneur identique dans la fratrie,
- la présence d'une hémoglobinurie paroxystique nocturne,
- l'âge physiologique du patient.

F - MODALITES DE SURVEILLANCE

1. Les patients traités par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques seront surveillés conformément au référentiel applicable à ce type de patients.

2. Les patients traités par traitement immunosuppresseur comportant du SAL seront pris en charge en cas d'agranulocytose en secteur protégé pour une durée minimale de 3 semaines ou jusqu'à ascension des neutrophiles. Un cathéter central est nécessaire à l'administration de SAL en raison des risques de choc anaphylactique. Une corticothérapie à la dose de 1 mg/kg/j d'équivalent prednisone sera débutée la veille du SAL dans le but d'éviter une maladie sérique ; elle sera poursuivie durant 2 semaines puis rapidement arrêtée sur une semaine. Du G-CSF pourra être instauré en cas de neutropénie profonde pour une durée limitée.

En sortie d'hospitalisation, la surveillance clinique et biologique doit être équivalente aux modalités appliquées aux patients traités par allogreffe durant les 6 premiers mois, puis mensuelle jusqu'à un an ;

- l'usage d'une prophylaxie contre la pneumocystose est recommandé pendant les 6 premiers mois
- l'usage d'antifongiques locaux ou systémiques est légitime pendant les 6 premiers mois et au delà en cas de facteurs de risque, de colonisation ou d'antécédents d'infection fongique
- une recommandation écrite pour mise en place d'une antibiothérapie à large spectre en urgence est recommandée
- tous les produits sanguins labiles doivent être irradiés

La durée du traitement immunosuppresseur en cas de succès n'est pas définie. Elle sera de 6 mois à un an minimum.

REFERENCES

Marsh JC. Management of acquired aplastic anaemia. *Blood Rev* 2005;19:143-51.

Brodsky RA, Jones RJ. Aplastic anaemia. *Lancet* 2005;365:1647-56.

Kahl C, Leisenring W, Deeg HJ, et al. Cyclophosphamide and antithymocyte globulin as a conditioning regimen for allogeneic marrow transplantation in patients with aplastic anaemia: a long-term follow-up. *Br J Haematol* 2005;130:747-51.

Ades L, Mary JY, Robin M, et al. Long-term outcome after bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Blood* 2004;103:2490-7.

Bacigalupo A, Brand R, Oneto R, et al. Treatment of acquired severe aplastic anemia: bone marrow transplantation compared with immunosuppressive therapy. The European Group for Blood and Marrow Transplantation experience. *Semin Hematol* 2000;37:69-80.

Maury S, Balère-Appert ML, Chir Z, Boiron JM, Galambrun C, Yakouben K, Bordigoni P, Marie-Cardine A, Milpied N, Kanold J, Maillard N, Socié G. Unrelated stem cell Transplantation for severe acquired aplastic anemia: improved outcome in the era of high-resolution HLA matching between donor and recipient. French Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). *Haematologica* 2007;92:589-96.

Frikhofen N, Kaltwasser JP, Schrezenmeier H et al. Treatment of aplastic anemia with antilymphocyte globulin and methylprednisolone with or without cyclosporine. The German Aplastic Anemia Study Group. *NEJM* 1991;324:1297-304.

Marsh J, Schrezenmeier H, Marin P et al. Prospective randomized multicenter study comparing cyclosporin alone versus the combination of antithymocyte globulin and cyclosporin for treatment of patients with nonsevere aplastic anemia: a report from the European Blood and Marrow Transplant (EBMT) Severe Aplastic Anaemia Working Party. *Blood* 1999;93:2191-5

Gluckman E, Rokicka-Milewska R, Hann I, et al. Results and follow-up of a phase III randomized study of recombinant human granulocyte stimulating factor as support for immunosuppression therapy in patients with severe aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2002;119:1075-82.

LEUCEMIES AIGUES LYMPHOBLASTIQUES DE L'ADULTE (LAL)

A - DIAGNOSTIC

Le diagnostic de LAL nécessite l'évaluation morphologique de frottis sanguins et médullaires associée à des études cytochimiques (myéloperoxydase), immunophénotypiques, cytogénétiques et en biologie moléculaire. Les recommandations pour les investigations biologiques spécialisées, ainsi que pour la conservation du matériel, sont celles du référentiel RUBIH.

L'existence d'un chromosome de Philadelphie (Ph1) ou d'un transcrite de fusion BCR-ABL doit être connue dans les 10 premiers jours du diagnostic car elle oriente précocement la prise en charge.

Chez un patient pris en charge à visée curative, la recherche des transcrits de fusion MLL-AF4 et E2A-PBX1 doit être effectuée en biologie moléculaire en cas d'échec du caryotype ou de caryotype normal dans les LAL de la lignée B, les translocations t(4;11) et t(1;19) pouvant être cryptiques. Pour les LAL T, une étude cytogénétique par FISH ABL doit être effectuée pour ne pas méconnaître les formes avec transcrite NUP214-ABL pouvant éventuellement bénéficier de l'imatinib. Le suivi de la maladie résiduelle par immunophénotypage ou par biologie moléculaire en cours de traitement peut contribuer à définir les orientations thérapeutiques (allogreffe).

L'étude du LCR n'est effectuée qu'après réduction d'une éventuelle hyperleucocytose. Un typage HLA classe I et II est effectué chez les patients susceptibles de faire l'objet, en fonction des facteurs pronostiques, d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH).

L'état général du patient est défini en fonction du score de validité OMS et d'une évaluation des fonctions rénale, hépatique et cardiaque. Les sérologies VIH, HBV et HCV sont effectuées lors du diagnostic afin de pouvoir mettre en place les mesures prophylactiques requises. Néanmoins, leur positivité éventuelle, bien que souvent considérée comme critère d'exclusion dans les protocoles d'évaluation thérapeutique, ne justifie pas d'exclure ces malades des traitements conventionnels si leur état le permet.

B - PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

L'âge est un élément déterminant du pronostic des LAL, entre les enfants et les adultes mais aussi parmi les adultes. Cela tient d'une part à la différence de fréquence des formes à haut risque selon l'âge, et d'autre part à une tolérance de plus en plus médiocre de la chimiothérapie en fonction du vieillissement.

En l'absence de contre-indication à un traitement intensif, la prise en charge des LAL se fera au mieux dans des protocoles d'évaluation thérapeutique au sein d'unités dédiées, disposant d'une prise en charge multidisciplinaire adaptée à ces traitements intensifs.

Les lymphomes lymphoblastiques T (la grande majorité des lymphomes lymphoblastiques) doivent être traités comme des LAL T.

Dans la plupart des protocoles une corticothérapie initiale menée durant 7 à 10 jours permet de tester la corticosensibilité et d'attendre le résultat de la recherche du chromosome Ph1 ou du transcrit BCR/ABL. Un suivi de la maladie résiduelle peut être utile.

1. LAL des adolescents et adultes jeunes jusqu'à 20 ans

Il est recommandé de les traiter selon - et si possible de les inclure dans - des protocoles pédiatriques. En effet, plusieurs études font état d'un gain de survie de plus de 20 % lorsque ces patients reçoivent, dans un environnement adapté, un programme de type pédiatrique, par rapport à un programme de type adulte.

2. Traitement des adultes de 20 à 55/65 ans (selon l'âge physiologique)

a) LAL sans chromosome PH1

Schématiquement, l'obtention de la rémission complète (RC) au décours d'une cure d'induction, parfois complétée par une cure de rattrapage, est suivie de cures de consolidation. En fonction des critères pronostiques, la suite du traitement comporte une chimiothérapie d'entretien prolongée, ou une allogreffe de CSH, ou dans certains protocoles une intensification avec ou sans support de cellules souches autologues.

La prophylaxie des rechutes méningées comporte au moins 6 injections intrathécales (méthotrexate – aracytine – dépomédrol) effectuées durant l'induction et, chez les malades ne recevant pas d'irradiation corporelle totale dans le cadre d'une intensification, une radiothérapie de l'encéphale jusqu'en C2, généralement à la dose de 18 grays en 10 séances sur 2 semaines. Il n'y a pas lieu d'entreprendre de prophylaxie particulière de l'atteinte testiculaire, compte-tenu de la survenue exceptionnelle de celle-ci chez l'adulte.

Chimiothérapie d'induction : cette chimiothérapie comporte des corticoïdes, une anthracycline et de la vincristine, diversement associés à de la L-asparaginase et/ou du cyclophosphamide, en particulier dans les LAL T.

En cas d'échec du traitement d'induction, une chimiothérapie de rattrapage pouvant comporter de fortes doses d'aracytine doit être proposée en fonction de l'état du patient. L'utilisation d'un facteur de croissance granulocytaire durant cette période peut réduire la durée de neutropénie et d'hospitalisation.

La réalisation de **cycles de consolidation séquentiels** améliore la survie sans rechute. Ces cycles associent diversement de fortes doses de méthotrexate et d'aracytine qui ont l'avantage de traverser la barrière hémato-méningée, ainsi que de l'étoposide, en association avec certaines des drogues utilisées lors de l'induction.

Intensification avec greffe de CSH en fonction des critères pronostiques :

Du fait d'une toxicité intrinsèque de l'allogreffe de CSH, celle-ci, dans certains protocoles, n'a pas semblé apporter de gain de survie par rapport aux chimiothérapies de consolidation et de maintenance chez les malades sans facteurs péjoratifs. En revanche, chez les patients jeunes présentant un ou plusieurs facteurs de mauvais pronostic, la survie paraît améliorée par la réalisation d'une allogreffe de CSH à partir d'un germain géno-identique ou d'un donneur non apparenté HLA-identique sur 10 loci au niveau allélique.

Les facteurs de mauvais pronostic actuellement reconnus comprennent :

- hyperleucocytose initiale $>30\ 000/\text{mm}^3$ pour les LAL de la lignée B,
- atteinte méningée clinique ou cytologique,
- translocation t(4;11) ou transcrit MLL-AF4,
- translocation t(1;19) ou E2A-PBX 1,
- haploïdie ou near-triploïdie,
- RC obtenue après une cure de rattrapage (après échec de l'induction),
- compte-tenu de l'expérience pédiatrique, et par extension de celle-ci, la corticorésistance, définie par la persistance de plus de $1\ 000$ blastes/ mm^3 après 7 jours de corticoïdes, et la nécessité de la réalisation d'une injection intrathécale de méthotrexate pourront être également retenues comme facteurs de mauvais pronostic.

Le recours à un donneur phénoïdique 9/10 est acceptable en cas de très mauvais pronostic conféré par l'existence d'un échec lors de l'induction et/ou d'une translocation t(4;11).

En l'absence de donneur compatible, l'intensification avec autogreffe de CSH est une option thérapeutique à évaluer dans le cadre de protocoles prospectifs.

Le traitement d'entretien, à base de purinéthol et de méthotrexate, est administré pour une durée totale de 2 à 3 ans chez les patients non greffés. Ce traitement peut être associé pendant la première année à des réinductions par vincristine et corticoïdes.

Les protocoles actuels évaluent certaines modifications thérapeutiques ou stratégiques : ainsi le GRAALL 2005 teste l'intérêt d'une intensification précoce de l'induction par du cyclophosphamide et du rituximab chez les patients CD20+, ainsi que le bénéfice d'une réinduction tardive selon les modèles pédiatriques.

b) LAL avec chromosome Ph1

En raison du très mauvais pronostic, un typage HLA classe I et II est nécessaire dès le diagnostic avec recherche de donneurs intrafamiliaux ou interrogation précoce des fichiers de donneurs volontaires. Malgré un taux de RC de l'ordre de 60 %, la survie des patients présentant une LAL avec chromosome Ph1 de novo était très mauvaise, de l'ordre de 12 % chez les patients recevant une

polychimiothérapie suivie d'une intensification avec autogreffe de CSH, et de l'ordre de 37 % à 3 ans chez les patients recevant une allogreffe.

Ces données classiques ont cependant été remises en cause récemment par l'introduction de l'imatinib dans l'arsenal thérapeutique.

Les protocoles actuels évaluent l'efficacité et la tolérance de l'association simultanée ou successive d'imatinib et d'une chimiothérapie intensive. L'objectif est d'obtenir la meilleure réduction tumorale possible au moment de l'allogreffe. La toxicité du protocole hyper CVAD ne semble pas majorée par la prise de 400 mg d'imatinib de J1 à J14 de chaque cycle, et ce schéma peut être suivi d'une allogreffe ou d'une maintenance à 600 mg/j d'imatinib associée à des cures mensuelles de vincristine/prednisone.

L'imatinib peut également être utilisé séquentiellement à raison de 600mg/j au décours d'une cure d'induction par hyper CVAD et d'une consolidation par HAM avant allogreffe. L'imatinib peut rester actif lors de rechutes moléculaires après auto ou allogreffe et permettre un retour en rémission moléculaire chez près de la moitié des patients.

Le protocole GRAPH 2005 évalue prospectivement l'efficacité de l'imatinib associé à l'hyper CVAD ou à l'association vincristine/dexaméthasone. Les malades reçoivent ensuite soit une allogreffe, soit une autogreffe en cas de maladie résiduelle minime, soit un entretien à base d'hyper CVAD et d'imatinib.

D'autres inhibiteurs de tyrosine kinase sont actuellement en cours d'évaluation.

3. Traitement des sujets âgés de plus de 55/65 ans

a) LAL sans chromosome Ph1

Le pronostic des LAL du sujet âgé est mauvais, tant en ce qui concerne le taux de RC (60 %) que la durée de celle-ci, avec des médianes de survie sans rechute allant de 13 à 14 mois malgré des traitements à visée curative. L'utilisation de schémas thérapeutiques standard entraîne une mortalité importante de 25 % avec 15 % d'échecs, pouvant justifier des approches thérapeutiques adaptées à l'âge à doses réduites.

Le développement de nouvelles approches utilisant des drogues moins toxiques est nécessaire. Ainsi le protocole GRAALL-SA1 évalue prospectivement l'intérêt respectif de la doxorubicine liposomale et péglée et celui de la perfusion continue d'anthracycline.

b) LAL avec chromosome Ph1

De façon paradoxale, l'efficacité de l'imatinib associé aux chimiothérapies conventionnelles adaptées à l'âge est telle que la survie sans rechute et la survie globale sont supérieures à celles des patients sans chromosome Ph1.

Les protocoles actuels testent pour l'induction l'association d'imatinib à raison de 600 mg/j et de chimiothérapies peu intensives, versus imatinib seul à 800mg/j. Dans tous les cas, les malades reçoivent ensuite une consolidation et un entretien par imatinib en continu.

4. LAL B matures (LAL 3 de type Burkitt)

Le diagnostic, fait sur la cytologie et l'immunophénotypage, est confirmé par la mise en évidence d'une surexpression de c-myc le plus souvent associée à la translocation t(8;14) ou à ses variantes impliquant les chromosomes 2 ou 22.

L'utilisation des chimiothérapies classiques des LAL donnait de très mauvais résultats en raison de rechutes précoces, en particulier méningées. Du fait de la rareté des LAL3 chez l'adulte, la prise en charge de cette pathologie a bénéficié des études effectuées chez l'enfant avec les protocoles LMB.

Le traitement actuel doit comporter :

- une préphase de chimiothérapie progressive, pour étaler dans le temps le syndrome de lyse tumorale,
- une chimiothérapie intensive répétée durant 6 à 8 mois sans maintenance. Ces cycles comportent de fortes doses de cyclophosphamide fractionnées, une anthracycline, de la vincristine, de fortes doses de méthotrexate et d'aracytine et de l'étoposide (l'utilisation du protocole hyper CVAD procure également des résultats satisfaisants),
- une prophylaxie méningée intensive incluant des injections intrathécales triples ainsi que le méthotrexate et l'aracytine à fortes doses par voie i.v. La toxicité neurologique de cette chimiothérapie associée à une radiothérapie cérébrale ne doit pas être sous estimée ; l'irradiation doit être réservée aux formes avec atteinte initiale du SNC.

Du fait d'un taux de survie à 2 ans de l'ordre de 70 %, l'intensification, par autogreffe ou allogreffe, n'est pas recommandée de principe en phase de première réponse.

L'hyper CVAD a été utilisé en association avec une thérapeutique anti rétrovirale active chez des patients HIV+ avec de bons résultats. Cela justifie de ne pas négliger la possibilité de traitements intensifs chez des patients HIV+ à l'état général conservé.

Le protocole LMBA02 de l'intergroupe GRAALL/GELA évalue le bénéfice de l'adjonction de rituximab à ce type de chimiothérapie intensives et séquentielle ; de même la place de l'intensification en cas de réponse précoce de moins de 20 % est étudiée.

5. Traitement des formes réfractaires ou des rechutes

La prise en charge des rechutes de LAL est extrêmement hétérogène. Près de 50 % des patients sont mis en deuxième rémission complète ; les médianes de survie sans rechute sont comprises entre 2 et 7 mois avec une survie à 3 ans inférieure à 10 %. Le pronostic est encore plus mauvais chez des patients rechutant moins de 18 mois après la RC1.

La recherche d'un donneur HLA identique doit être mise en œuvre rapidement chez les patients n'ayant pas reçu d'allogreffe de CSH en première intention. Le recours aux allogreffes à partir de donneurs non apparentés est justifiée par une survie comparable à celle observée après allogreffe géno-identique. De nombreux protocoles de phase 2 évaluent le bénéfice de nouvelles drogues après rechute.

6. Traitement des formes avec atteinte neurologique d'emblée

Le traitement de la LAL sera intensifié par la réalisation d'au moins 12 PL triples dont 8 lors des 4 premières semaines, associées à des cures de chimiothérapies aptes à passer la barrière méningée, et à une radiothérapie de l'encéphale jusqu'à C2 (24 grays en 12 séances sur 2 semaines). Cette irradiation de l'encéphale sera éventuellement réduite à 15 grays lorsqu'elle doit précéder une irradiation corporelle totale dans le cadre d'un conditionnement d'autogreffe ou d'allogreffe, souhaitables dans cette situation.

C - PREVENTION ET TRAITEMENT DU SYNDROME DE LYSE

Toutes les LAL hyper leucocytaires et/ou tumorales peuvent s'accompagner d'un syndrome de lyse ; celui-ci est quasi constant dans les LAL3. La prise en charge initiale doit alors comporter une hyperhydratation de 3 à 4 l/m²/24h comportant 1/3 de bicarbonate isotonique, sans apport de potassium.

La surveillance régulière de la diurèse et de l'ionogramme sanguin et urinaire, de la phosphorémie, de l'acide urique sanguin et urinaire permet d'adapter les modalités thérapeutiques avec l'utilisation de rasburicase et d'allopurinol, de furosémide, l'arrêt de l'alcalinisation dès l'augmentation de la phosphorémie, l'apport prudent de potassium en cas d'hypokaliémie significative. L'introduction progressive de la chimiothérapie permet d'étaler dans le temps et de réduire l'intensité de ce syndrome de lyse.

D - GUIDE DE JUSTE PRESCRIPTION RuBIH : LAL DE L'ENFANT ET DE L'ADULTE

	Indispensable / obligatoire		Niveau	Recommandé / Protocolaire		Niveau	En évaluation	
	LAL-B	LAL-T		LAL-B	LAL-T		LAL-B	LAL-T
Thèques	Evaluation à réaliser au diagnostic de LAL							
	Frottis, acides nucléiques, culot cytogénétique, Cryoconservation (CS/DMSO), plasma		A/B					
Cyto-morphologie	oui		A					
Immuno EGIL/ELN	oui		A					
Immuno autres				CD20	cTCRb (BF1)	B	CD52	
Caryotype Mo	oui		A					
Bcr-Abl	PCR ou FISH		A		FISH>>PCR ¹			
t(MLL)	FISH ²		A		FISH			
TEL-AML1				oui ³		B		
MLL-AF4				oui ⁴		B		
E2A-PBX				oui ⁵		B		
Index ADN				oui ⁴		B		
c-Myc FISH				oui ⁶		B		
FLT3 (ITD, Mut...)							oui	
SIL-TAL1					oui	B		
CALM-AF10					oui	B		
HOX11					oui	B		
HOX11L2					oui	B		
Nup214-Abl					oui	B		
Notch1							oui	
Clonalité Ig/TCR				oui ⁴		B		
Evaluation de la maladie résiduelle								
Suivi de la MRD	Morphologie / myélogramme ⁷		A	Ig/TCR ou BCR-ABL ⁷		B	CMF/transcrits (non Bcr-Abl)	

Légende :

¹ NUP214-ABL

² sauf si Bcr-Abl/Phi1 +

³ < 25 ans

⁴ stratifiant adulte et enfant

⁵ stratifiant adulte

⁶ si LAL3 ou slg +

⁷ Les points décisionnels sont détaillés dans les protocoles

RÉFÉRENCES

Graux C, Cools J, Melotte C, et al: Fusion of NUP214 to ABL1 on amplified episomes in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2004;36:1084-9.

Asnafi V, Buzyn A, Thomas X, et al: Impact of TCR status and genotype on outcome in adult T-cell acute lymphoblastic leukemia: a LALA-94 study. *Blood* 2005;105:3072-8.

Boissel N, Auclerc MF, Lheritier V et al. Should adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults ? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials. *J Clin Oncol* 2003;21:774-780.

Stock W, Satjer H, Dodge R et al. Outcome of adolescents and young adults with ALL: a comparison of Children's Cancer Group (CCG) and Cancer and Leukemia Group B (CALGB) regimens. *Blood* 2000;96:467a.

De Angelo D. The treatment of Adolescents and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia, *Hematology* 2005:123-130.

Thomas X, Boiron JM, Huguet F, et al: Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial. *J Clin Oncol* 2004;22:4075-86.

Thomas X, Danaila C, Le QH, et al: Long-term follow-up of patients with newly diagnosed adult acute lymphoblastic leukemia: a single institution experience of 378 consecutive patients over a 21-year period. *Leukemia* 2001.15:1811-22.

Hunault M, Harousseau J, Delain M, et al: Better outcome of adult Acute Lymphoblastic Leukemia after early genoidentical allogeneic bone-marrow transplantation (BMT) than after late high-dose therapy and autologous BMT: a GOELAMS trial. *Blood* 2004;104:3028-3037.

Hoelzer D, Gokbuget N: Recent approaches in acute lymphoblastic leukemia in adults. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000;6:49-58.

Linker C, Damon L, Ries C, et al: Intensified and shortened cyclical chemotherapy for adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2002;20:2464-71.

Larson RA: Recent clinical trials in acute lymphocytic leukemia by the Cancer and Leukemia Group B. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000;14:1367-79.

Annino L, Vegna ML, Camera A, et al: Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood* 2002.99:863-71.

Larson RA, Dodge RK, Linker CA, et al: A randomized controlled trial of filgrastim during remission induction and consolidation chemotherapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: CALGB study 9111. *Blood* 1998;92:1556-64.

Durrant IJ, Prentice HG, Richards SM: Intensification of treatment for adults with acute lymphoblastic leukaemia: results of U.K. Medical Research Council randomized trial UKALL XA. Medical Research Council Working Party on Leukaemia in Adults. *Br J Haematol* 1997;99:84-92.

Fiere D, Lepage E, Sebban C, et al: Adult acute lymphoblastic leukemia: a multicentric randomized trial testing bone marrow transplantation as postremission therapy. The French Group on Therapy for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 1993;11:1990-2001.

Dekker AW, van't Veer MB, Sizoo W, et al: Intensive postremission chemotherapy without maintenance therapy in adults with acute lymphoblastic leukemia. Dutch Hemato-Oncology Research Group. *J Clin Oncol* 1997;15:476-82.

Delannoy A, Sebban C, Cony-Makhoul P, et al: Age-adapted induction treatment of acute lymphoblastic leukemia in the elderly and assessment of maintenance with interferon combined with chemotherapy. A multicentric prospective study in forty patients. French Group for Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Leukemia* 1997;11:1429-34.

Kantarjian HM, O'Brien S, Smith T, et al: Acute lymphocytic leukaemia in the elderly: characteristics and outcome with the vincristine-adriamycin-dexamethasone (VAD) regimen. *Br J Haematol* 1994;88:94-100

Dombret H, Gabert J, Boiron JM, et al: Outcome of treatment in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia--results of the prospective multicenter LALA-94 trial. *Blood* 2002;100:2357-66.

Ottmann OG, Druker BJ, Sawyers CL, et al: A phase 2 study of imatinib in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoid leukemias. *Blood* 2002;100:1965-71.

Thomas DA, Faderl S, Cortes J, et al: Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood* 2004;103:4396-407.

Lee S, Kim YJ, Min CK, et al: The effect of first-line imatinib interim therapy on the outcome of allogeneic stem cell transplantation in adults with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2005;105:3449-57.

Wassmann B, Pfeifer H, Stadler M, et al: Early molecular response to posttransplantation imatinib determines outcome in MRD+ Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Blood* 2005;106:458-63.

Brandwein JM, Gupta V, Wells RA, et al: Treatment of elderly patients with acute lymphoblastic leukemia-Evidence for a benefit of imatinib in BCR-ABL positive patients. *Leuk Res* 2005;29:1381-6.

Hoelzer D, Ludwig WD, Thiel E, et al: Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1996;87:495-508.

Patte C, Philip T, Rodary C, et al: High survival rate in advanced-stage B-cell lymphomas and leukemias without CNS involvement with a short intensive polychemotherapy: results from the French Pediatric Oncology Society of a randomized trial of 216 children. *J Clin Oncol* 1991;9:123-32.

Soussain C, Patte C, Ostronoff M, et al: Small noncleaved cell lymphoma and leukemia in adults. A retrospective study of 65 adults treated with the LMB pediatric protocols. *Blood* 1995;85:664-74.

Fenaux P, Bourhis JH, Ribrag V: Burkitt's acute lymphocytic leukemia (L3ALL) in adults. *Hematol Oncol Clin North Am* 2001;15:37-50.

Thomas DA, Cortes J, O'Brien S, et al: Hyper-CVAD program in Burkitt's-type adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1999;17:2461-70.

Lee EJ, Petroni GR, Schiffer CA, et al: Brief-duration high-intensity chemotherapy for patients with small noncleaved-cell lymphoma or FAB L3 acute lymphocytic leukemia: results of cancer and leukemia group B study 9251. *J Clin Oncol* 2001;19:4014-22.

Cortes J, Thomas D, Rios A, et al: Hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone and highly active antiretroviral therapy for patients with acquired immunodeficiency syndrome-related Burkitt lymphoma/leukemia. *Cancer* 2002;94:1492-9.

Garcia-Manero G, Thomas DA: Salvage therapy for refractory or relapsed acute lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2001.15:163-205.

Kiehl MG, Kraut L, Schwerdtfeger R, et al: Outcome of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia: no difference in related compared with unrelated transplant in first complete remission. *J Clin Oncol* 2004;22:2816-25.

Weisdorf DJ, Billett AL, Hannan P, et al: Autologous versus unrelated donor allogeneic marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1997;90:2962-8.

LEUCEMIES AIGUËS MYELOÏDES DE L'ADULTE (LAM)

Les LAM constituent un groupe hétérogène d'hémopathies malignes caractérisées par la prolifération clonale de précurseurs myéloïdes anormaux et une altération de l'hématopoïèse normale. La classification OMS retient comme seuil diagnostique l'infiltration de la moelle osseuse par plus de 20 % de blastes non lymphoïdes.

L'incidence des LAM chez l'adulte est de 5 à 8/100.000 par an en Europe ; elle augmente avec l'âge, surtout après 50 ans. Le taux de mortalité est de 4 à 6/100.000 par an. L'âge médian au diagnostic est de 65 ans.

En raison de sa spécificité, la prise en charge des LAM doit se faire dans des unités d'hématologie spécialisées, disposant des compétences d'hématologistes cliniciens qualifiés travaillant dans une structure dédiée (chambres « propres »), et bénéficiant d'un plateau de biologie spécialisé en hématologie, et compétent en microbiologie/mycologie. Une unité de greffes de moelle, un poste de l'Etablissement Français du Sang et un service de réanimation polyvalente doivent se trouver dans l'hôpital ou à proximité, et doivent avoir des liens privilégiés avec l'unité d'hématologie.

A - DIAGNOSTIC

Le diagnostic de LAM nécessite un examen des frottis sanguins et médullaires par des cytologistes entraînés. Le bilan minimal doit comporter une étude morphologique (critères FAB et signes de dysplasie) et cytochimique (peroxydases), une étude cytogénétique de la moelle (caryotype et FISH), une étude en biologie moléculaire (réarrangements géniques résultant des anomalies chromosomiques). La déclinaison des examens est celle que préconise le référentiel RuBIH.

Chaque fois que possible, il faut conserver des blastes viables (cellulothèques), de l'ADN et de l'ARN tumoral, ainsi que du sérum.

B - EVALUATION PRE-THERAPEUTIQUE

L'interrogatoire précise les comorbidités antérieures et recherche le caractère secondaire éventuel de l'hémopathie (exposition toxique, radio ou chimiothérapie antérieure pour néoplasie, syndrome myéloprolifératif ou myélodysplasique).

L'examen apprécie l'indice de performance (*performans status selon OMS, Karnofsky*), les manifestations tumorales, les signes infectieux.

Le bilan comporte une évaluation de la fonction cardiaque (fraction d'éjection ventriculaire), un bilan d'hémostase à la recherche d'une coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD), une ponction

lombaire en cas de signe d'appel neurologique ou d'hyperleucocytose > 100G/l, un bilan pré-transfusionnel.

Toute fièvre doit être explorée avant traitement par hémocultures, prélèvements des sites suspects, radiographie thoracique voire scanner en cas de signes d'appel pulmonaires.

Un typage HLA doit être effectué dès que possible chez les patients candidats potentiels à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et leur fratrie.

C - FACTEURS PRONOSTIQUES

L'âge supérieur à 60 ans, le sous-type défini par le caryotype et la biologie moléculaire, la nature secondaire de la LAM, l'hyperleucocytose initiale, le *performans status* (supérieur à 2) sont des critères de mauvais pronostic reconnus. Le caryotype en lui-même est le facteur prédictif le plus fort de la réponse initiale au traitement et du risque de rechute. Les anomalies sont classées en 3 catégories : (1) bon risque : LAM avec t(15;17) correspondant aux LA promyélocytaïres, t(8;21), inv(16), ou leurs équivalents moléculaires, qui sont de pronostic favorable (2) mauvais risque : LAM à caryotype complexe ou avec-5/del(5q), -7, anomalies 3q, t(6;9), t(9;22) (3) risque intermédiaire pour les LAM à caryotype normal ou avec anomalies autres. Dans cette catégorie, qui représente un peu plus de 50% des patients, la détection en biologie moléculaire d'une duplication de Flt3 ou d'un réarrangement de MLL fait passer ces patients dans le groupe de mauvais pronostic. Il existe d'autres classifications, certaines avec des différences importantes (portant notamment sur 11q23).

D - STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Chez les sujets jeunes, le traitement est à visée curative, sauf exception, et repose sur la chimiothérapie intensive. Celle-ci comporte successivement une phase d'induction puis de consolidation et, hors les bons pronostics, une intensification.

La rémission complète (RC) est un préalable nécessaire à la survie à long terme. Evoquée par l'hémogramme (absence de blastes circulants, $PN > 1.10^9/l$, plaquettes $> 100.10^9/l$), la RC doit être confirmée par un frottis médullaire riche, comportant moins de 5% de cellules blastiques et ne montrant pas de corps d'Auer. Si une anomalie clonale est décelée au diagnostic, l'évaluation de la maladie résiduelle peut être utile.

D'une façon générale, il est important d'inclure chaque fois que possible les patients dans des essais thérapeutiques prospectifs multicentriques. Le malade doit toujours être précisément informé des avantages et inconvénients des options thérapeutiques.

Les patients très âgés ou jugés inaptes à supporter un traitement intensif (OMS > 2 ou lourdes comorbidités) se verront proposer un traitement de support par transfusions, agents anti-infectieux et chimiothérapie palliative, par exemple par de faibles doses d'aracytine (Ara-C).

E - TRAITEMENT DES LAM DU SUJET JEUNE

1. Chimiothérapie d'induction

Il est nécessaire avant de débiter la chimiothérapie, de disposer d'une voie d'abord veineux de calibre suffisant, de corriger les désordres métaboliques et d'instaurer une antibiothérapie à large spectre, après prélèvements bactériologiques, en cas de fièvre ou de foyer infectieux. Les formes hyperleucocytaires doivent recevoir un traitement précoce par hydroxyurée lorsque la chimiothérapie d'induction est différée (caractérisation de la leucémie ou des facteurs pronostiques). Un état septique instable doit autant que possible être contrôlé avant l'initiation de la chimiothérapie d'induction.

Le régime standard de cette chimiothérapie d'induction associe une anthracycline (daunorubicine : 45 à 60 mg/m²/jour pendant 3 jours, idarubicine ou mitoxantrone : 36 à 40 mg/m² en dose totale délivrée sur 3 à 5 jours) et l'Ara-C : 100 à 200 mg/m²/jour en perfusion continue pendant 7 à 10 jours. L'utilisation d'Ara-C à fortes doses (1 à 3g/m²/12 heures sur 1 à 3 heures) ou l'adjonction d'un autre cytostatique (étoposide, thioguanine) n'améliorent pas significativement les résultats. Les doses et les modalités optimales d'utilisation des anthracyclines ne sont pas définies.

L'induction des LA promyélocytaires doit comporter au moins une anthracycline et de l'acide tout-trans-rétinoïque (ATRA : 45mg/m²/j).

2. Traitement de consolidation/intensification/entretien

Après l'obtention d'une RC, les patients doivent recevoir sans délai, si leur état clinique le permet, une à quatre cures de consolidation. Il n'y a pas de consensus concernant le nombre optimal de cures nécessaires ni sur un schéma préférentiel. L'effet bénéfique de l'Ara-C à fortes doses pendant cette phase a été clairement démontré chez l'adulte jeune porteur de LAM s'accompagnant de t(8;21) ou d'inv(16). Les études actuelles préciseront l'intérêt prédictif et l'impact thérapeutique du suivi de la maladie résiduelle par biologie moléculaire.

A l'exception des patients avec cytogénétique favorable (t(15;17), t(8;21) et inv(16)), une allogreffe doit être systématiquement discutée après une chimiothérapie de consolidation pour les patients de moins de 50 ans en RC, et disposant d'un donneur HLA identique familial. La greffe allogénique de CSH en RC1 donne la meilleure efficacité anti-leucémique avec le taux de rechutes le plus faible, mais la mortalité liée à la procédure est plus importante qu'après autogreffe ou chimiothérapie intensive. Les résultats de l'autogreffe de moelle comparés à ceux de la chimiothérapie intensive sont similaires en termes de survie, même si la survie sans maladie pourrait être meilleure dans le bras autogreffe. L'orientation thérapeutique doit tenir compte de l'âge et de l'état clinique du patient, des caractéristiques pronostiques et notamment cytogénétiques de la LAM. Dans un certain nombre de sous-groupes d'individualisation récente, les indications respectives de ces trois options ne sont pas fermement établies. Il en est ainsi (liste non exhaustive) des caryotypes normaux CEBPA+, des caryotypes normaux non hyperleucocytaires, non MLL+, non EVI1+, des caryotypes complexes où l'allogreffe n'apporte pas davantage... Il n'y a pas d'argument pour préconiser une chimiothérapie d'entretien dans les LAM de l'adulte jeune ayant reçu consolidation et intensification.

Dans les LA promyélocytaires, une ou plusieurs consolidations de chimiothérapie comportant une anthracycline sont nécessaires. L'objectif du traitement est la rémission moléculaire (transcrit PML-RARA non détectable en RT-PCR). Après la consolidation, il n'y a pas d'intérêt à prévoir une intensification avec greffe. En revanche, l'effet bénéfique d'un traitement d'entretien par ATRA et chimiothérapie a été démontré. La recherche régulière du transcrit de fusion par la suite est recommandée car sa réapparition est associée à une probabilité forte de rechute.

F - TRAITEMENT DES LAM DU SUJET AGE

Il faut regrouper très rapidement au diagnostic les éléments pronostiques péjoratifs : fragilité liée au terrain, comorbidités associées, cytogénétique défavorable, LA secondaire, expression du gène MDR.

La chimiothérapie d'induction est similaire à celle utilisée chez l'adulte jeune, mais elle ne sera appliquée que si les risques de toxicité ou de résistance du clone leucémique n'apparaissent pas excessifs. Certains patients (PS>2, âge>80 ans, présentant des signes infectieux ou des comorbidités) sont jugés inaptes à recevoir ce type de chimiothérapie ; l'objectif est alors la qualité de vie et le patient se verra proposer un traitement de support couplé à une chimiothérapie palliative (hydroxyurée, l'Ara-C à faibles doses, quant à elle, n'étant pas strictement palliative avec 18% de RC dans l'essai MRC...). Ailleurs, les caractéristiques péjoratives de la maladie (cytogénétique défavorable, expression de MDR, LA secondaire) peuvent conduire à modifier la chimiothérapie ou à proposer une autre approche comme les traitements ciblés actuellement en cours d'évaluation. Il n'y a pas de schéma établi pour le traitement post-RC chez le sujet âgé. L'administration d'une chimiothérapie de consolidation est parfois problématique. Une chimiothérapie d'entretien prolongée (Ara-C à faibles doses) peut donner de meilleurs résultats qu'une consolidation seule. Le développement des allogreffes à conditionnement non myéloablatif est actuellement en évaluation.

G - TRAITEMENT DES RECHUTES ET DES LAM REFRACTAIRES

Dans ces situations, la durée médiane de RC sans allogreffe est d'un an environ. Le pronostic dépend avant tout de la durée de la RC1. Les rechutes tardives répondent dans plus de la moitié des cas à une chimiothérapie classique basée sur l'Ara-C à fortes doses. La deuxième RC doit, chaque fois que possible, être intensifiée par une greffe allogénique. Interviennent dans la discussion l'état général, le degré de compatibilité avec le donneur et l'âge du patient pour le choix du conditionnement.

Le traitement des rechutes de LA promyélocytaire repose sur le trioxyde d'arsenic. Dans les rechutes tardives, cependant, la reprise ATRA-chimiothérapie peut s'avérer efficace. L'anticorps monoclonal anti-CD33 couplé à la calichéamycine (Mylotarg[®]) a aussi démontré une efficacité dans cette situation.

Les LAM réfractaires et les rechutes précoces survenant à moins d'un 1 an de RC1 sont de pronostic redoutable. Des essais thérapeutiques de phase I et II doivent, si possible, être proposés à

ces patients, sauf si l'option d'une allogreffe dans de bonnes conditions de compatibilité n'avait pas été retenue en RC1.

H - TRAITEMENT DE SUPPORT

L'insuffisance médullaire due à la leucémie ou post-thérapeutique doit être compensée :

- l'anémie au dessous de 8g/dl (seuil plus élevé en cas de mauvaise tolérance) par des concentrés érythrocytaires phénotypés.
- la thrombopénie extrême ($<10.10^9/l$ voire $20.10^9/l$ dans de nombreux centres) par des transfusions de plaquettes. En cas d'inefficacité transfusionnelle avec immunisation HLA, des donneurs HLA compatibles doivent être recherchés.
- Les infections dues à la neutropénie prolongée doivent être traitées par une antibiothérapie empirique à large spectre, couvrant les bacilles Gram négatifs et le streptocoque, dès l'apparition de la fièvre, après prélèvements bactériologiques (hémocultures systématiques). Une association de bétalactamine à large spectre + aminoside en première intention, à adapter éventuellement ensuite en fonction du résultat des prélèvements bactériologiques et de la localisation des foyers infectieux, est la règle.
- Le risque aspergillaire, fonction de la durée de l'aplasie, doit être réduit au minimum par le contrôle de l'air, la surveillance de l'antigénémie aspergillaire, et le scanner pulmonaire devant le moindre signe d'appel.

I - UTILISATION DES FACTEURS DE CROISSANCE (FC)

Deux stratégies d'utilisation des FC granulocytaires ont été évaluées :

- L'administration du FC après la chimiothérapie permet de réduire significativement la durée de la neutropénie (de 2 à 7 jours) et de réduire le plus souvent la durée d'hospitalisation et le coût des traitements anti-infectieux. Il n'y a pas toutefois d'impact significatif sur l'incidence des infections graves, la mortalité infectieuse et le taux de RC. Cette approche n'expose pas au risque de stimulation du clone leucémique. Elle peut être proposée chez certains patients à haut risque infectieux et chez le sujet âgé.
- L'administration de FC granulocytaire pendant la chimiothérapie a fait la preuve de son efficacité dans une seule étude (Löwenberg et al, 2003).

J - GUIDE DE JUSTE PRESCRIPTION RUBIH : LAM DE L'ENFANT ET DE L'ADULTE

Indispensable/obligatoire ^a		Recommandé/Protocolaire ^b		En évaluation/Optionnel ^c	
LAM	Niveau	LAM	Niveau		
A/ DIAGNOSTIC					
5 lames ou cytospin, DMSO, inhnase	A/B				
OUI	A				
OUI si MPO <10%	A	autres cas: OUI si intention de traitement	A		
		Efflux Rhodamine,	A/B	BCL2	A/B
OUI	A				
FISH(k intermédiaire)	A				
FISH ou RTPCR si M1-M2-M4 et échec K(< 60ans)	A				
FISH si discordance morph et K	A				
FISH ou RTPCR (M1-M2-M4) et échec(<60 ans)	A	FISH ou RTPCR (M1-M2-M4)et K intermédiaire	A		
		OUI (hors CBF)	B		
		LAM 7	B		
		oui si échec K	A		
		OUI	B		
		OUI K intermédiaire	B		
		OUI (hors CBF et LAP)	B		
		OUI (CBF)	B		
				OUI (K complexe et/ou pseudopelger, réfractaire)	B
				OUI (LAM0 ou +21)	B
				Lam 7 (tri21)	B
				OUI	B
				OUI (si suivi MRD)	B

B/ SUIVI					
		OUI		A/B	
OUI (RC, avant greffe)	A				
		OUI (si anomalies au diagnostic)	A		
				OUI	B
		OUI (diag, fin d'induction, fin conso, puis tous les 6 mois)	B		
		OUI(idem pmlrara)	B		
		OUI(idem pmlrara)	B		
		OUI (ADN>ARN)	B		
		OUI	B		
				OUI (SANG)	B
				OUI (RQ-PCR)	B
C/ RECHUTE					
		OUI		A/B	
OUI	A				
		OUI	A		
		CD33, Efflux (si non fait au diagnostic)	A/B		

REFERENCES

- Castaigne S, Cordonnier C, Fenaux P, et al. Recommandations pour le diagnostic et le traitement des leucémies aiguës myéloblastiques. *Hématologie* 2004;10:80-96.
- National Comprehensive Cancer Network NCCN. Appelbaum FR, Baer MR, Carabasi MH et al. NCCN practice guidelines for acute myelogenous leukemia. *Oncology* 2000;14:53-61.
- Cheson BD, Cassileth PA, Head DR, et al. Report on the NCI-sponsored workshop on definitions of diagnosis and response in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 1990;8:813-819.
- Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al. Revised recommendations of the international working group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukaemia. *J Clin Oncol* 2003;21:4642-9.
- Vardiman JW, Harris NL and Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002;100:2292-302.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposal revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia : a report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985;103:626-9.
- GFCH. Recommandations pour la prise en charge cytogénétique des leucémies aiguës myéloïdes établies par le Groupe Français de Cytogénétique hématologique (GFCH). *Pathologie Biologie* 2004;52:248-50.
- Grimwade D, Walker H, Oliver F, et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in LAM: analysis of 1,612 patients entered into the MRC LAM 10 trial. *Blood* 1998;92:2322-2333.
- Leith CP, Kopecky KJ, Chen IM, et al. Acute myeloid leukaemia in the elderly: assessment of multidrug resistance (MDR1) and cytogenetics distinguishes biologic subgroups with remarkably distinct responses to standard chemotherapy: a Southwest Oncology Group study. *Blood* 1997;89:323-9.
- The AML Collaborative Group. A systemic collaborative overview of randomized trials comparing idarubicin with daunorubicin (or other anthracyclines) as induction therapy for acute myeloid leukemia. *Br J Haematol* 1998;103:100-9.
- Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al. Intensive post-remission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1994;331:896-903.
- Zittoun RA., Mandelli F, Willemze R, et al. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. *New Engl J Med* 1995;332:217-23.
- Harousseau JL, Cahn JY, Pignon B, et al. Comparison of autologous bone marrow transplantation and intensive chemotherapy as post-remission therapy in adult acute myeloid leukemia. The Groupe Ouest Est Leucémies Aiguës Myéloblastiques (GOELAM). *Blood* 1997;90:2978-86.

Suciu S, Mandelli F, de Witte T, et al. EORTC and GIMEMA Leukemia Groups. Allogenic compared with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients younger than 46 years with acute myeloid leukemia (AML) in first complete remission (CR1): an intention-to-treat analysis of the EORTC/Gimema AML-10 trial. *Blood* 2003;102:1232-40.

Fenaux P, Chastang C, Chevret S, et al. A randomized comparison of all-trans-retinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. The European APL Group. *Blood* 1999;94:1192-200.

Tallman MS, Nabhan C, Feusner JH, et al. Acute promyelocytic leukaemia: evolving therapeutic strategies. *Blood* 2002;99:759-67.

Sanz MA, Martin G, Gonzalez M, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and anthracycline monotherapy: a multicenter study by the PETHEMA group. *Blood* 2004;103:1237-1243.

Tallman MS, Gilliland DG and Rowe JM. Drug therapy for acute myeloid leukemia. *Blood* 2005;106:1154-1163.

Löwenberg B, Suciu S, Archimbaud E, et al. Mitoxantrone *versus* daunorubicin in induction-consolidation chemotherapy – the value of low-dose cytarabine for maintenance of remission, and on assessment of prognostic factors in acute myeloid leukemia in the elderly: final report of the Leukemia Cooperative Group of the European Organization for the Research and treatment of Cancer and the Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Hovon Group randomized phase III study AML-9. *J Clin Oncol* 1998;16:872-81.

Büchner T, Hiddeman W, Berdel W, et al. Acute myeloid leukemia : treatment over 60. *Rev Clin Exp Hematol* 2002;6:46-59.

Raffoux E, Rousselot P, Poupon J, et al. Combined treatment with arsenic trioxide and all-trans-retinoic acid in patients with relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2003;21:2326-34.

Ozer H, Armitage JO, Bennet C, et al. 2000 Update of recommendations for the use of hematopoietic colony stimulating factors : evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 2000;18:3558-85.

Löwenberg B, van Putten W, Theobald M, et al. Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group ; Swiss Group for Clinical Cancer Research. Effect of priming with granulocyte colony-stimulating factor on the outcome of chemotherapy for acute myeloid leukemia. *N Eng J Med* 2003;349:743-52.

LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE (LLC)

A – INCIDENCE

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est la plus fréquente des leucémies de l'adulte. Avec un peu plus de 3200 nouveaux cas incidents en 2005, son incidence annuelle est estimée à 3,6/100000 habitants chez l'homme et 2,0/100000 chez la femme [1]. L'incidence augmente avec l'âge. L'âge moyen au diagnostic est de 70 ans pour les hommes et 72 ans pour les femmes.

B – DIAGNOSTIC

La présence d'une lymphocytose $> 4 \times 10^9/l$ et de marqueurs de surface caractéristiques sont nécessaires et suffisants pour porter le diagnostic de LLC.

1. Lymphocytose $> 4 \times 10^9/l^1$

Elle doit persister au delà de trois mois. L'examen du frottis sanguin montre une prédominance de petits lymphocytes matures : un pourcentage de moins de 10% de prolymphocytes et /ou de lymphocytes clivés ne remet pas en cause le diagnostic.

2. L'immunophénotype des cellules lymphoïdes sanguines

Il est réalisé par double marquage des cellules CD19 ou CD20 avec chacun des marqueurs listés dans le tableau ci-dessous. Il permet d'établir un score immunologique dénommé score de Matutes [2]/Moreau [3] ou score RMH (Royal Marsden Hospital), en fonction de la mise en évidence ou non de ces différents marqueurs membranaires. Dans le score de Moreau, le CD22 est remplacé par le CD79b.

Cotation	1	0
CD5	+	-
CD23	+	-
Expression slg monotypique	faible	forte
FMC7	-	+
Expression de CD79b/CD22	faible	forte

Si le score est supérieur ou égal à 4, le diagnostic de LLC est retenu.

¹ Une lymphocytose $> 5 \times 10^9/L$ est requise dans les dernières recommandations internationales Hallek M *et al* [4]

Si le score est inférieur 3, le diagnostic de LLC doit être écarté.

Si le score est égal à 3, le diagnostic de LLC peut être retenu si les cellules lymphoïdes sanguines expriment les molécules CD5, CD23 et CD43, si l'expression du CD20 est faible et si la recherche de l'expression de cycline D1 est négative .

La réalisation d'un myélogramme, d'une biopsie ostéomédullaire et/ou d'une biopsie ganglionnaire est inutile au diagnostic

C – EXPLORATIONS INITIALES OBLIGATOIRES

1. **Interrogatoire** recherchant des antécédents familiaux d'hémopathie maligne, de maladie dysimmunitaire et de cancers,
2. **Examen clinique** précisant la présence, le nombre et la taille des adénopathies superficielles, la mesure de la flèche hépatique et du débord splénique, l'existence d'une hypertrophie amygdalienne,
3. **Examens biologiques**
 - Hémogramme avec numération des réticulocytes,
 - Electrophorèse des protéines sériques,
 - Test de Coombs direct,
4. **Avant traitement**
 - Scanner thoraco-abdominal et pelvien. Le TEP-scanner est inutile en dehors d'une suspicion de syndrome de Richter.
 - Sérologies virales.
5. **En fonction du contexte clinique**, pourront être réalisés : LDH, $\beta 2$ microglobuline sérique, immunofixation, ...

D – EVALUATION PRONOSTIQUE ET INDICATIONS THERAPEUTIQUES

1. Classification clinique de Binet

Elle distingue trois stades. La majorité des patients présente au diagnostic un stade A. Dans cette classification, les aires lymphoïdes profondes ne sont pas prises en considération.

STADE	Aires lymphoïdes palpables	Hémoglobine > 100 g/l et Plaquettes > 100.10⁹/l
A	< 3	Oui
B	≥3	Oui
C	indifférent	Non

2. Les décisions de traitement reposent sur l'évaluation clinique

En cas de stade A, stade B peu tumoral et non évolutif ou stade C avec thrombopénie modérée et stable, il est nécessaire de répéter l'évaluation clinique à 3 mois puis tous les 6 mois et d'évaluer le temps de doublement des lymphocytes par la réalisation de trois hémogrammes successifs sur une période de 12 mois. Les marqueurs de prolifération (thymidine kinase ou CD23 soluble) sont indicatifs mais ne sont pas obligatoires. En attendant les résultats des études prospectives en cours, les autres facteurs pronostiques (profil mutationnel, expression de ZAP-70, analyse cytogénétique,...) ne sont pas indiqués en routine.

Chez les patients avec un stade B tumoral, un stade C avec cytopénie évolutive ou profonde ou un stade A avec présence de critères d'évolutivité [4], le bilan pré-thérapeutique décrit ci-dessous.

E – BILAN PRE THERAPEUTIQUE

1. En dehors des essais cliniques

- Recherche de co-morbidités (clairance de la créatinine ou estimation du taux de filtration glomérulaire),
- Scanner thoraco-abdominal et pelvien,
- Bilan d'hémolyse : Coombs direct, haptoglobine, bilirubine, LDH
- Sérologies Hépatite B et C (risque de réactivation après traitement immunosuppresseur),
- Recherche de del(11q) et del(17p) par FISH.

2. Dans les essais cliniques, les examens ci-dessous peuvent être utiles

- Profil des gènes des chaînes lourdes des immunoglobulines et expression de ZAP-70,
- Caryotype des lymphocytes sanguins avec stimulants appropriés,
- Marqueurs de prolifération ; thymidine kinase sérique ou CD23 soluble, expression du CD38,
- FISH : del(13q) et +12.

La congélation des cellules lymphoïdes et du sérum est recommandée avant traitement hors essai clinique. Elle est indispensable dans le cadre des essais cliniques.

F – TRAITEMENT

L'inclusion dans un protocole d'étude prospectif est recommandée chaque fois que cela est possible. En absence d'inclusion dans un essai clinique, les recommandations sont les suivantes :

1. Traitement de première ligne

a) *Patients sans del(17p)*

Chez le patient sans co-morbidité associée, le traitement vise à obtenir une réponse maximale qui est par ailleurs corrélée à la durée de la réponse. Le traitement repose sur l'association FCR [5] pendant six cycles mensuels. La fludarabine (F) et le cyclophosphamide (C) sont habituellement prescrits en France *per os*.

F : 40 mg/m² J1 à J3

C : 250 mg/m² J1 à J3

R : Rituximab IV à J1: 375 mg/m² au cycle 1 puis 500 mg/m² les cycles suivants.

Chez les patients avec présence de co-morbidités sévères et chez les patients âgés, le traitement cherche à obtenir la meilleure qualité de vie possible, elle-même dépendante de la qualité de réponse obtenue par le traitement [6]. La décision thérapeutique peut s'appuyer sur une évaluation oncogériatrique. Les études randomisées montrent la supériorité de l'association fludarabine (F) cyclophosphamide (C) par rapport à la fludarabine ou au chloraminophène en monothérapie [6] et l'absence de supériorité de la fludarabine en monothérapie par rapport au chloraminophène. L'intérêt de l'association rituximab et fludarabine a été démontré dans un essai historique [7]. L'association rituximab et chloraminophène est en cours d'évaluation.

Il est donc recommandé, chez les sujets âgés, de privilégier l'association fludarabine cyclophosphamide (FC) ou fludarabine-cyclophosphamide-rituximab (FCR) en adaptant les doses à la fonction rénale et/ou en diminuant le nombre de cycles.

Des schémas dérivés à base de pentostatine (P), cyclophosphamide (C) et Rituximab (R) (PCR) peuvent aussi être discutés (P : 2 mg/m² J1, C : 600 mg/m² J1, R : 375 mg/m² J1) [8].

En raison d'une absence de réponse durable et de qualité, le chloraminophène ne sera proposé qu'aux patients ne pouvant tolérer les traitements mentionnés ci-dessus.

b) Patients avec del(17p)

En raison d'un faible taux de réponse et d'une réponse de courte durée après traitement comprenant de la fludarabine et des agents alkylants, le traitement par alemtuzumab (Campath) est recommandé [9]. Il sera utilisé seul ou associé aux corticoïdes à forte dose (dexaméthasone), notamment en cas de forte masse tumorale ganglionnaire. Chez le sujet jeune, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est à envisager rapidement.

2. Traitement des rechutes

La mise en route d'une nouvelle ligne thérapeutique repose sur les mêmes critères que ceux utilisés en première ligne. Le choix du traitement dépend de plusieurs paramètres : l'âge du patient, l'existence d'une del(17p) qu'il faut identifier par un nouvel examen cytogénétique par FISH, la nature du ou des traitements précédents et la durée de la dernière réponse.

L'inclusion dans un essai clinique doit être favorisée.

a) Première rechute

En cas de rechute tardive, les traitements utilisés en première intention de type FCR peuvent être utilisés à nouveau sauf en cas d'apparition d'une del(17p). Si le rituximab n'a pas été antérieurement utilisé, il est recommandé de le rajouter.

b) Rechutes ultérieures

Il faut envisager l'utilisation de nouveaux agents comme la bendamustine [10]. D'autres agents sont aussi en cours d'évaluation : lenalidomide [11], flavopiridol [12], autres anticorps monoclonaux (ofatumumab, lumiliximab). L'autogreffe ou l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques sont à discuter chez les sujets les plus jeunes.

3. Formes réfractaires

En cas de maladie réfractaire (échec primaire ou rémission < 6 mois) ou de progression précoce (< 12 mois) après traitement par F ou FC ou < 24 mois après traitement par FCR, il est raisonnable de proposer soit l'alemtuzumab (+/- corticoïdes) soit une association incluant de la cytosine arabinoside (Aracytine) haute dose et des sels de platine. Le choix du sel de platine dépendra de sa toxicité et du choix thérapeutique ultérieur [13]. Une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est indiquée chez les patients jeunes qui sont répondeurs. En l'absence de donneurs ou en cas de contre indication à l'allogreffe, une autogreffe est à envisager.

4. Consolidation et entretien

En l'absence d'études randomisées permettant de retenir l'indication d'un traitement d'entretien quel qu'il soit, ces traitements ne sont pas à envisager dans l'immédiat en dehors d'un essai thérapeutique.

5. Cas particuliers

a) Cytopénies auto-immunes

- Anémie Hémolytique Auto Immune (AHAI)

Survenant au cours de l'évolution d'une LLC, elle doit être traitée avec des corticoïdes en première intention. En cas d'échec de la corticothérapie et/ou d'indication de traitement de la LLC, un traitement par rituximab (R) et/ou cyclophosphamide, R-mini CHOP ou alemtuzumab est envisageable. La survenue d'une hémolyse contre indique définitivement l'utilisation de la fludarabine en monothérapie. Son association avec du cyclophosphamide et du rituximab reste possible. L'AHAI apparaissant au cours d'un traitement incluant la fludarabine impose l'arrêt de la fludarabine.

- Thrombopénie périphérique (PTI)

En cas de thrombopénie, la réalisation d'un myélogramme est nécessaire. Le traitement proposé est celui d'un PTI s'il s'agit d'une thrombopénie périphérique. Il n'est pas nécessaire de

traiter la LLC si elle est asymptomatique. Si la LLC doit être traitée, la fludarabine en monothérapie ne doit pas être utilisée.

- **Erythroblastopénie**

En cas d'érythroblastopénie, il faut rechercher une infection à parvovirus par PCR dans la moelle osseuse car son existence implique un traitement par immunoglobulines polyvalentes. Dans les autres cas, le traitement par corticoïdes (1 à 2 mg/kg) est utilisé et en cas d'inefficacité un traitement par ciclosporine doit être envisagé.

b) Syndrome de Richter

Son traitement est celui d'un lymphome non-hodgkinien de haut grade.

c) Auto/allogreffe

- **Autogreffe**

Elle n'a pas d'indication en première intention. Elle est à discuter chez des patients en rechute ou réfractaires non éligibles pour une allogreffe, sous réserve d'une sensibilité au traitement de rattrapage.

- **Allogreffe**

Dans tous les cas de figure, la réduction tumorale doit être maximale avant greffe et les conditionnements atténués sont recommandés [14].

Les indications sont :

- L'absence de réponse ou la rechute précoce (dans les 12 mois) suivant un traitement par les analogues des purines,
- Une rechute dans les 24 mois après l'obtention d'une réponse par l'association FCR
- Une rechute après autogreffe
- Une LLC évolutive avec del 17p, après un traitement par alemtuzumab.

G – PREVENTION DES COMPLICATIONS

1. Complications infectieuses

a) Hypogammaglobulinémie : un traitement par immunoglobulines polyvalentes par voie intraveineuse ou sous-cutanée est indiqué en cas de complications infectieuses bactériennes sévères et récidivantes (notamment broncho-pulmonaires) [15].

b) Traitement par analogues puriniques et/ou alemtuzumab

Prévention des infections zosteriennes et à pneumocystis jiroveci respectivement par valaciclovir, sulfaméthoxazole et triméthoprime (ou aérosols de pentamidine ou atovaquone si allergie) jusqu'à récupération d'un taux de lymphocytes sanguins CD4+ > 200/mm³.

c) Traitement par alemtuzumab

Le risque de réactivation du CMV (antécédents de sérologie cytomégalovirus positive) impose une vigilance particulière. La réalisation d'une antigénémie ou d'une PCR est obligatoire en cas de fièvre et/ou de symptômes évocateurs d'une maladie à CMV. La réalisation hebdomadaire de ces tests est controversée, car la mise en évidence d'une réactivation asymptomatique n'est pas une indication systématique à la mise en route d'un traitement antiviral préemptif (ganciclovir ou valganciclovir) [16].

Les traitements qui induisent une déplétion sévère et prolongée des lymphocytes CD4 + exposent à d'autres types d'infections opportunistes (EBV, listériose, nocardiose, infections à mycobactéries ...)

2. Irradiation des produits sanguins labiles

Elle est discutée en raison du risque de réaction allogénique post-transfusionnelle après traitement de type fludarabine ou alemtuzumab.

3. Syndrome de lyse

Chez les patients très tumoraux et/ou avec une grande hyperlymphocytose, le syndrome de lyse doit être prévenu [17].

H – CRITERES DE REPONSE

Il existe des critères publiés [4] s'adressant essentiellement aux patients inclus dans des essais cliniques, et incluant biopsie de moelle, scanner et évaluation de la maladie résiduelle par cytométrie de flux multicolore ou biologie moléculaire.

En pratique courante, lorsque la meilleure réponse possible est souhaitée (patients jeunes et graves), l'évaluation de la réponse par scanner TAP (si adénopathies profondes initialement) et la recherche d'une population clonale par un immunophénotype dans le sang (information pronostique) est souhaitable et suffisamment informative.

J- CAS PARTICULIERS

1. Lymphome lymphocytaire

Il est défini par la présence d'adénopathies et l'absence d'hyperlymphocytose ($< 4 \times 10^9/L$). Le diagnostic repose sur l'histologie et/ou la présence d'un clone circulant avec marqueurs de surface typiques de LLC. Les indications et les modalités thérapeutiques sont identiques à celles de la LLC.

2. Lymphocytose monoclonale B

Elle est définie par la présence isolée d'un clone circulant avec marqueurs de surface typiques de LLC en l'absence d'hyperlymphocytose, de cytopénie ou d'adénopathie. Le risque d'évolution vers une LLC est estimé à 1% par an [18].

K – SURVEILLANCE

1. Patients en abstention thérapeutique

Surveillance clinique deux fois par an avec un hémogramme (voire une fois par an en cas de stabilité). La surveillance sera renforcée si des critères d'évolutivité clinique et biologique apparaissent.

2. Patients ayant terminé leur traitement

Les patients dont le traitement est terminé sont surveillés par un examen clinique et un hémogramme selon une périodicité tenant compte des co-morbidités, tous les trois à six mois.

Le risque infectieux persiste plusieurs mois après la fin des traitements même en cas de très bonne réponse. Sauf signes d'appel, il n'y a pas lieu de répéter les explorations d'imagerie, ni l'étude de la maladie résiduelle en l'absence de protocole.

REFERENCES

1. http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/estimations_cancers/default.htm
2. Matutes E, Owusu-Ankomah K, Morilla R, Garcia Marco J, Houlihan A, Que TH, Catovsky D. The immunological profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL. *Leukemia*. 1994 Oct;8(10):1640-5.
3. Moreau EJ, Matutes E, A'Hern RP *et al*. Improvement of the chronic lymphocytic leukemia scoring system with the monoclonal antibody SN8 (CD79b). *Am J Clin Pathol*. 1997 Oct;108(4):378-82.
4. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, *et al*. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008 Jun 15;111(12):5446-56.
5. Hallek M, Fingerle-Rowson G, Fink AM. Immunochemotherapy with Fludarabine (F), Cyclophosphamide (C), and Rituximab (R) (FCR) Versus Fludarabine and Cyclophosphamide

(FC) Improves Response Rates and Progression-Free Survival (PFS) of Previously Untreated Patients (pts) with Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). ASH 2008, abstract 325.

6. Catovsky D, Richards S, Matutes E, *et al.* UK National Cancer Research Institute (NCRI) Haematological Oncology Clinical Studies Group; NCRI Chronic Lymphocytic Leukaemia Working Group. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Jul 21;370(9583):230-9.
7. Byrd JC, Peterson BL, Morrison VA, *et al.* Randomized phase 2 study of fludarabine with concurrent versus sequential treatment with rituximab in symptomatic, untreated patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 9712 (CALGB 9712). *Blood*. 2003 Jan 1;101(1):6-14.
8. Kay NE, Geyer SM, Call TG, *et al.* Combination chemoimmunotherapy with pentostatin, cyclophosphamide, and rituximab shows significant clinical activity with low accompanying toxicity in previously untreated B chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2007 Jan 15;109(2):405-11.
9. Lozanski G, Heerema NA, Flinn IW, *et al.* Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. *Blood*. 2004 May 1;103(9):3278-81.
10. Kath R, Blumenstengel K, Fricke HJ, Höffken K. Bendamustine monotherapy in advanced and refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2001 Jan;127(1):48-54.
11. Ferrajoli A, Lee BN, Schlette EJ, *et al.* Lenalidomide induces complete and partial remissions in patients with relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2008 Jun 1;111(11):5291-7.
12. Byrd JC, Lin TS, Dalton JT, *et al.* Flavopiridol administered using a pharmacologically derived schedule is associated with marked clinical efficacy in refractory, genetically high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2007 Jan 15;109(2):399-404.
13. Tsimberidou AM, Wierda WG, Plunkett W, *et al.* Phase I-II study of oxaliplatin, fludarabine, cytarabine, and Rituximab combination therapy in patients with Richter's syndrome or fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2008 Jan 10;26(2):196-203.
14. Dreger P, Corradini P, Kimby E, *et al.* Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia*. 2007 Jan;21(1):12-7
15. Guillevin L. Indications for immunoglobulins. Recommendations of CEDIT of AP-HP in 2006. *Rev Med Interne*. 2007 May;28 Spec No. 1:1-3.
16. O'Brien SM, Keating MJ, Mocarski ES. Updated guidelines on the management of cytomegalovirus reactivation in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with alemtuzumab. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2006 Sep;7(2):125-30.

17. Tosi P, Barosi G, Lazzaro C, *et al.* Consensus conference on the management of tumor lysis syndrome. *Haematologica*. 2008 Dec;93(12):1877-85.
18. Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ, Kwok M, Fenton JA, Plummer M, de Tute R, Owen RG, Richards SJ, Jack AS, Hillmen P. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2008 Aug 7;359(6):575-83.

LEUCEMIE MYELOÏDE CHRONIQUE (LMC)

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une hémopathie maligne appartenant au groupe des syndromes myéloprolifératifs. Elle est caractérisée par la présence d'un marqueur chromosomique au niveau des cellules hématopoïétiques: le chromosome de Philadelphie (chromosome Ph1). Celui-ci consiste en fait dans le raccourcissement du bras long d'un chromosome 22, conséquence de la translocation t(9;22)(q34.1,q11.2). Le produit du gène chimérique BCR-ABL, la protéine BCR-ABL, a une forte activité tyrosine kinase et est responsable de la transformation leucémique. Cette protéine est devenue la cible d'un inhibiteur puissant, l'imatinib, dont la grande efficacité thérapeutique a profondément modifié la prise en charge et le pronostic de la LMC.

Le traitement des patients atteints de LMC a reposé ces dernières années sur l'imatinib et l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) mais, récemment, deux nouveaux inhibiteurs de tyrosine kinase sont devenus disponibles. Les effets sur le long terme de l'imatinib sont maintenant connus et le monitoring moléculaire des patients est devenu précis et exigeant.

A - EPIDEMIOLOGIE

En France, l'incidence de la LMC est estimée à 1 à 2 nouveaux cas / 100 000 habitants et par an. L'âge moyen au diagnostic est de 54 ans et la maladie touche 1,4 homme pour 1 femme [1]. 50% des cas sont des diagnostics fortuits : 97 % en phase chronique, 1,6 % en phase accélérée et 1,4 % en phase blastique d'emblée [2]. La prévalence est en augmentation en raison de la diminution nette du taux de mortalité, au moins au cours des 6 premières années après le diagnostic.

B - DIAGNOSTIC

- **Clinique** : Splénomégalie (mesurée cliniquement en cm sous l'auvent costal), signes généraux non spécifiques. Le plus souvent aucun symptôme.
- **Cytologique** : Sang : Hyperleucocytose avec myélémie (myéloblastes, myélocytes, promyélocytes, métamyélocytes) harmonieuse, thrombocytose fréquente, basophilie caractéristique. Moelle osseuse : hyperplasie myéloïde harmonieuse, micromégacaryocytes.
- **Cytogénétique** : Mise en évidence au niveau de la moelle osseuse du chromosome Ph1 ou de l'un de ses variants, par cytogénétique conventionnelle ou par hybridation in situ (FISH), dans près de 95 % des cas.
- **Moléculaire** : Mise en évidence du transcrite BCR-ABL par PCR quantitative (RQ-PCR) dans le sang ou la moelle osseuse. Typage et quantification initiale du taux du transcrite.

C - SCORES PRONOSTIQUES

La caractérisation initiale de la maladie permet le calcul de scores pronostiques validés sur de grandes séries de patients [3, 4]. Ils tiennent compte de l'âge, du sexe, du débord splénique (et non pas la taille totale de la flèche splénique) en cm (mesuré cliniquement ou par échographie), des paramètres sanguins (% de blastes circulants, numération plaquettaire, hématoците, % de basophiles, % d'éosinophiles). Ils discriminent des sous-groupes de patients et peuvent orienter le traitement. Un score de risque de la greffe, calculable lorsqu'un donneur est identifié, peut guider l'indication de greffe allogénique [5].

D - TRAITEMENTS

1. **Le traitement par imatinib** (400 mg/j en phase chronique) est recommandé en première intention pour tous les patients atteints de LMC en phase chronique car il induit des réponses hématologiques, cytogénétiques et moléculaires rapides et durables [6] (AMM du 19/12/2002), avec une tolérance très satisfaisante par rapport à l'association interféron + aracytine. L'efficacité et les effets indésirables à long terme de l'imatinib sont maintenant connus [7], avec une absence de progression chez tous les patients en réponse moléculaire majeure (taux de transcrit égal ou inférieur à 0,1) et avec, à 7 ans, 93% des patients en survie sans progression. Des doses plus fortes d'imatinib (600 ou 800mg/j), les associations imatinib et autres agents antileucémiques et le monitoring plasmatique de l'imatinib relèvent actuellement du domaine de la recherche.
2. **L'échec au traitement par imatinib est défini comme suit (Tableau 1) :**
 - absence de rémission hématologique complète à 3 mois,
 - absence de réponse cytogénétique à 6 mois
 - moins qu'une réponse cytogénétique majeure à 12 mois (% de cellules médullaires Ph1+ > 35%)
 - absence de réponse cytogénétique complète à 18 mois,
 - perte de la réponse ou apparition de mutations dans BCR-ABL

Le traitement par des inhibiteurs de tyrosine kinase de deuxième génération est indiqué en cas d'intolérance ou de résistance à l'imatinib [8, 9]. Le dasatinib est donné à la dose de 100mg par jour, le nilotinib à la dose de 400mg 2 fois par jour.

L'allogreffe de CSH est recommandée chez les patients en phase accélérée ou en transformation aiguë après obtention d'une réduction tumorale par inhibiteurs de tyrosine kinase donnés seuls ou en association.. Elle est aussi indiquée en cas de mutation T315I ou en cas d'échec des inhibiteurs de deuxième génération chez des sujets jeunes possédant un donneur HLA identique.

Le recours à l'hydroxyurée est possible chez les patients qui présentent une contre indication absolue aux inhibiteurs de tyrosine kinase ou qui ne peuvent pas, du fait de leur âge ou de leur condition physique, recevoir une allogreffe de CSH.

E - SUIVI (Tableau 2)

- 1. Sur le plan clinique** : 1er mois de traitement, puis aux 3ème, 6ème, 9ème et 12ème mois, puis tous les 4-6 mois ensuite.
- 2. Sur le plan biologique** : hémogramme hebdomadaire le 1er mois puis tous les mois la première année. Evaluation cytogénétique médullaire aux (3ème), 6ème, (9ème) et 12ème mois, puis 1 fois/an. Evaluation moléculaire (RQ-PCR) aux 3ème, 6ème, 9ème et 12ème mois puis tous les 4 à 6 mois ensuite. La recherche d'une mutation BCR-ABL est recommandée chez les patients réfractaires primaires ou présentant une progression moléculaire, cytogénétique, hématologique ou clinique de la maladie sous traitement par Imatinib. La PCR doit être réalisée dans un laboratoire agréé.

REFERENCES

1. Nicolini F, Rousselot P, Guilhot F, Guilhot J. Leucémie Myéloïde Chronique: une prise en charge spécifique pour le sujet âgé. Société Nationale Française de Médecine Interne. 2005.
2. Bories D, Devergie A, Gardembas-Pain M, al. e. Stratégies thérapeutiques et recommandations pour la prise en charge des patients atteints de leucémie myéloïde chronique. *Hématologie* 2003;9:497-512.
3. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE, *et al.* Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984;63:789-99.
4. Hasford J, Pffirmann M, Hehlmann R, Allan NC, Baccarani M, Kluin-Nelemans JC, *et al.* A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:850-8.
5. Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, Arcese W, Carreras E, Devergie A, *et al.* Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet* 1998;352:1087-92.
6. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, *et al.* Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;348:994-1004.
7. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, *et al.* Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006;355:2408-17.

8. Shah NP, Kantarjian HM, Kim DW, Rea D, Dorlhiac-Llacer PE, Milone JH, *et al.* Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2008;26:3204-12.
9. Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, Bhalla K, Alimena G, Palandri F, *et al.* Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood* 2007;110:3540-6.

Tableau 1. Critères de définition de la réponse de la LMC à l'imatinib en 2009

Moments	Echec	Réponse suboptimale	Réponse optimale
3 mois	Absence de RCH (maladie stable; progression)	Absence de réponse cytogénétique (Ph > 95%)	RCH et au moins réponse cytogénétique mineure Ph+ ≤ 65%
6 mois	Réponse hémato incomplète Pas de réponse cytogénétique (CgR) (Ph+ > 95%)	Ph+ >35%	Au moins réponse cytogénétique majeure (Ph+ ≤ 35%)
12 mois	Plus de 35% cellules Ph+	Réponse cytogénétique partielle	Réponse cytogénétique complète
18 mois	Pas de Rcy complète	Pas de réponse moléculaire maj	Réponse moléculaire majeure
En cours	Perte de RCH Perte de RCC Mutation	Perte de MMolR Mutation	Réponse moléculaire majeure stable ou s'améliorant

Tableau 2. Recommandations de calendrier de suivi clinique, biologique standard, cytogénétique et moléculaire de la LMC en phase chronique en 2009

	Mois 1	Mois 3	Mois 6	Mois 9	Mois 12	Ultérieurement
Examen clinique	x	x	x	x	x	x ^{***}
NFS	x [*]	x	x	x	x	x ^{**}
Biochimie Bilan hépatique	x [*]	x	x	x	x	x ^{**}
Caryotype médullaire			x		x	x ^{****}
PCR quantitative BCR-ABL sanguine		x	x	x	x	x ^{***}

* Toutes les semaines. ** Tous les mois *** Tous les 4-6 mois **** sur indication clinique

LYMPHOMES DIFFUS A GRANDES CELLULES

A - BILAN INITIAL

1. Le diagnostic de lymphome malin repose sur l'examen histologique et immuno-histochimique d'une biopsie tissulaire, qu'elle soit ganglionnaire ou extra-ganglionnaire. Les anticorps utilisés pour le phénotypage immunologique de la lésion sont au minimum anti-CD45, anti-CD20 et anti-CD3 (niveau de recommandation C). Le diagnostic retenu dans la conclusion du compte rendu histologique doit se référer à l'actuelle classification OMS [1]. En cas de difficulté diagnostique, l'avis d'un expert national dans le domaine des lymphomes doit être pris. La congélation d'un fragment de la pièce est hautement souhaitable, elle permettra des études phénotypiques complémentaires et l'éventuelle recherche d'anomalies cytogénétiques et génétiques (C) [1]

2. L'évaluation de l'extension et du retentissement de la maladie est nécessaire pour décider du traitement. Elle doit comprendre au minimum (C) :

- Une évaluation de l'état général (indice de performance), la recherche de signes généraux (fièvre, amaigrissement, sueurs nocturnes)
- Un examen clinique complet avec mesure des lésions accessibles
- Des examens biologiques : hémogramme, clairance de la créatinine, uricémie, taux sériques de LDH et de bêta-2-microglobuline, sérologies des hépatites B et C et sérologie VIH.
- Scanner cervical, thoracique, abdominal et pelvien avec mesure des lésions tumorales
- Biopsie médullaire unilatérale et éventuellement myélogramme
- Examen cytologique du liquide céphalo-rachidien
- Le TEP-scanner est un examen hautement souhaitable pour évaluer la réponse au traitement. Il est donc fortement recommandé de le faire avant traitement afin de disposer d'un élément de comparaison [2].

D'autres examens peuvent être utiles dans certains cas : endoscopie digestive, électrophorèse des protéines, l'évaluation des fonctions hépatique, cardiaque et rénale est nécessaire avant l'institution du traitement. Une congélation de sperme doit être proposée aux hommes ayant un désir de paternité. Chez la femme jeune, la prise d'une contraception pendant le traitement est nécessaire pour préserver la fonction ovarienne ; une congélation de tissu ovarien peut être proposée dans certains cas mais les résultats de la réimplantation ne sont pas connus.

Au terme de ces examens :

- L'extension de la maladie doit être établie en utilisant la classification de Ann-Arbor.
- L'index pronostic international (IPI) et/ou l'IPI ajusté à l'âge (IPIaa) doivent être calculés et mentionnés dans le dossier [3].

B - PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Cette prise en charge doit faire l'objet d'une concertation au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Le malade doit être informé du diagnostic, de la démarche et des propositions thérapeutiques. Les médecins correspondants et en particulier le médecin traitant doivent également recevoir cette information.

La décision thérapeutique repose sur le diagnostic précis (comportant le phénotype) et les données de l'IPI [3].

1. Recommandation

La participation à un essai thérapeutique doit être proposée au patient si un tel essai le concernant existe. Le meilleur traitement d'un lymphome à grandes cellules n'est pas définitivement établi et les évolutions sont rapides dans ce domaine. La participation à un essai permet de bénéficier des options thérapeutiques les plus récentes et donc d'une meilleure prise en charge.

2. Standards et options

a) Chimiothérapie des lymphomes B diffus à grandes cellules

Malades de moins de 60 ans

0-1 facteur de l'IPIaa

Deux régimes ont montré une supériorité par rapport à l'ancien standard associant une chimiothérapie de type CHOP et une radiothérapie (A) :

- L'association ACVBP suivie d'une consolidation séquentielle dans les formes à IPI=0 [4].
- L'association CHOP plus rituximab (6 ou 8 cycles) [5].

La question de l'irradiation des masses initiales ou résiduelles n'est pas tranchée. Plusieurs études ont montré l'absence de bénéfice associé à l'irradiation (A). Aucune étude n'a été présentée en cas d'utilisation du rituximab [3].

2-3 facteurs de l'IPIaa

Chez ces patients, l'intensification de la chimiothérapie paraît apporter un bénéfice par rapport à l'ancien standard de 8 cycles de CHOP (A). Cette intensification peut se faire avec des chimiothérapies conventionnelles : schémas ACVBP avec consolidation, CEEP ou CHOEP.

Même si de nombreux groupes considèrent le CHOP comme un régime insuffisant pour ces formes graves, le régime rituximab-CHOP, 8 cures, est celui qui est le plus utilisé en dehors de la France pour ces patients (recommandations de l'European Society of Medical Oncology) [6]. Il reste une option possible au même titre qu'un programme d'intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches en traitement de consolidation après ces chimiothérapies, laquelle était considérée

comme un standard en France avant l'avènement du rituximab (A) [7, 8]. L'autogreffe a montré dans cette situation - mais avant l'ère du rituximab - une efficacité supérieure à celle du CHOP seul.

Il n'y a pas, à l'heure actuelle, de démonstration de l'intérêt d'associer le rituximab à une intensification thérapeutique ou à une chimiothérapie plus intensive que le CHOP, du fait de l'absence d'études publiées dans cette population (B). Il n'y a pas de bénéfice démontré à raccourcir l'intervalle de trois à deux semaines entre deux cycles de rituximab-CHOP dans cette population.

Malades de plus de 60 ans

L'association CHOP, 8 cycles espacés de 21 jours, et rituximab est le traitement standard (A) [9]. Pour les malades présentant une forme localisée, 6 cycles de R-CHOP semblent suffisants (B).

b) Chimiothérapie des lymphomes T (en dehors des lymphomes lymphoblastiques qui sont traités avec les leucémies aiguës)

Les lymphomes T, hormis les lymphomes anaplasiques, ont un pronostic plus défavorable que les lymphomes B. Leur traitement n'est pas codifié. Le CHOP est pour certains un standard. Le GELA propose en standard, dans son groupe, un traitement de type ACVBP plus consolidation pour les patients de moins de 60 ans (B). Il n'y a pas de preuve que l'intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches apporte un bénéfice [10]. Pour les patients plus âgés le CHOP reste le standard (C).

c) Radiothérapie

Il n'y a pas de place démontrée pour la radiothérapie complémentaire dans le traitement de première ligne des lymphomes diffus à grandes cellules de phénotype B (A) [3].

Certains lymphomes T à évolution locale, comme le lymphome NK/T de type nasal, bénéficient d'une radiothérapie en complément de la chimiothérapie (B) [11].

d) Prophylaxie neuro-méningée

Le risque de progression/rechute méningée augmente avec l'IPI. Une prophylaxie est conseillée pour les patients ayant un IPI_{aa} ≥ 1 (C) [12]. Elle est également réalisée dans certaines localisations comme le testicule et le cavum (C). Elle repose habituellement sur quatre injections intrathécales de methotrexate parfois associées à des perfusions de methotrexate à haute dose.

Si cette prophylaxie n'est pas réalisée, il convient au minimum de pratiquer une PL exploratrice lors du premier cycle de chimiothérapie (C).

C - EVALUATION

1. Une évaluation précoce de la réponse au traitement après deux à quatre cycles de chimiothérapie peut permettre de déceler les patients qui ne seront pas en réponse complète à la fin du traitement. La réalisation d'un TEP-scanner est alors très utile (B) [13]. Elle n'est cependant pas recommandée en dehors des essais thérapeutiques. Il n'existe pas de recommandation thérapeutique

standard en cas de fixation persistante au TEP-scanner intermédiaire. Il est souhaitable, dans la mesure du possible, de vérifier par biopsie ou ponction la nature évolutive des zones fixantes.

2. A la fin du traitement, une nouvelle évaluation de la réponse doit être faite portant sur les atteintes initiales. Si la moelle était initialement intéressée, la biopsie médullaire doit être contrôlée. Le bilan radiologique comporte un scanner mais la réalisation d'un TEP-scanner est fortement recommandée chez les malades traités avec une intention curative (C). Sa positivité amènera à proposer une biopsie de la zone fixante. En effet, la persistance d'une lésion évolutive orientera ce patient vers un traitement de rattrapage.

3. La réponse doit être évaluée à chaque étape selon les critères internationaux, révision 2007: [14] rémission complète (RC), rémission partielle (RP), maladie stable ou maladie progressive.

D - Surveillance post-thérapeutique

Examen clinique et hémogramme à 3 mois, 6 mois, puis tous les six mois jusqu'à 3 ans, puis annuellement jusqu'à 5 ans. Un bilan scannographique doit certainement être réalisé 6 à 12 mois après la fin du traitement pour vérifier la réponse et l'absence d'évolution. Il n'y a cependant pas de preuve que la réalisation de bilans radiologiques à des temps programmés modifie l'appréciation de la rechute [15]. En dehors des essais cliniques, ils ne doivent être indiqués que sur la présence d'anomalies cliniques ou biologiques. Il n'y a pas d'indication de TEP-scanner systématique de surveillance [14].

REFERENCES

1. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, JW. V. World Health Organization Classification of Tumours: pathology and genetics of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues. In. Lyon: IARC; 2001.
2. Juweid ME, Wiseman GA, Vose JM, Ritchie JM, Menda Y, Wooldridge JE, *et al.* Response assessment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma by integrated International Workshop Criteria and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2005;23:4652-61.
3. Coiffier B. State-of-the-art therapeutics: diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2005;23:6387-93.
4. Reyes F, Lepage E, Ganem G, Molina TJ, Brice P, Coiffier B, *et al.* ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *N Engl J Med* 2005;352:1197-205.
5. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, *et al.* CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006;7:379-91.

6. Jost LM, Kloke O, Stahel RA. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of newly diagnosed large cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2005;16 Suppl 1:i58-9.
7. Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, Salles G, Coiffier B, Brice P, *et al.* Survival benefit of high-dose therapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: final analysis of the prospective LNH87-2 protocol--a groupe d'Etude des lymphomes de l'Adulte study. *J Clin Oncol* 2000;18:3025-30.
8. Milpied N, Deconinck E, Gaillard F, Delwail V, Foussard C, Berthou C, *et al.* Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support. *N Engl J Med* 2004;350:1287-95.
9. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Ferme C, *et al.* Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2005;23:4117-26.
10. Mounier N, Simon D, Haioun C, Gaulard P, Gisselbrecht C. Impact of high-dose chemotherapy on peripheral T-cell lymphomas. *J Clin Oncol* 2002;20:1426-7.
11. Li YX, Yao B, Jin J, Wang WH, Liu YP, Song YW, *et al.* Radiotherapy as primary treatment for stage IE and IIE nasal natural killer/T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24:181-9.
12. Haioun C, Besson C, Lepage E, Thieblemont C, Simon D, Rose C, *et al.* Incidence and risk factors of central nervous system relapse in histologically aggressive non-Hodgkin's lymphoma uniformly treated and receiving intrathecal central nervous system prophylaxis: a GELA study on 974 patients. *Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. Ann Oncol* 2000;11:685-90.
13. Haioun C, Itti E, Rahmouni A, Brice P, Rain JD, Belhadj K, *et al.* [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma: an early prognostic tool for predicting patient outcome. *Blood* 2005;106:1376-81.
14. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, *et al.* Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:579-86.
15. Armitage JO, Loberiza FR. Is there a place for routine imaging for patients in complete remission from aggressive lymphoma? *Ann Oncol* 2006;17:883-4.

LYMPHOMES FOLLICULAIRES

A - GENERALITES EPIDEMIOLOGIQUES ET PRONOSTIQUES

Le lymphome folliculaire est la deuxième entité la plus fréquente parmi les lymphomes et représente 20 à 25 % des nouveaux cas diagnostiqués. Du fait de l'indolence de la maladie, avec une survie médiane après diagnostic proche de 10 ans, on peut estimer que 20 à 25 000 patients sont atteints par cette maladie en France en 2009. Bien que les stades disséminés de la maladie soient habituellement considérés comme incurables avec les traitements conventionnels, le pronostic vital de cette maladie a été significativement amélioré au cours des dernières années avec les progrès thérapeutiques et l'utilisation des anticorps monoclonaux [1,2]. Ceci doit conduire à poser les indications thérapeutiques en fonction des données scientifiques disponibles, données qui peuvent être rapidement évolutives compte tenu du développement récent de ces molécules.

B - CRITERES MINIMAUX DE DIAGNOSTIC

1. Le diagnostic de lymphome folliculaire doit nécessairement reposer sur l'analyse morphologique d'une biopsie ganglionnaire [3]. Une cytoponction ou une microbiopsie ne sont pas des prélèvements satisfaisants pour évaluer l'architecture de la prolifération et la possibilité d'une transformation histologique. L'analyse isolée d'une infiltration médullaire ou sanguine n'est pas appropriée, de même que l'analyse de localisations extra-ganglionnaires, sauf les cas exceptionnels où il s'agit de la seule manifestation de la maladie (peau, tube digestif, testicule). Ces derniers cas doivent faire l'objet d'une confirmation par un expert en hémato-pathologie.

2. L'analyse immuno-histologique initiale doit comprendre un marqueur B (habituellement CD20) associé à un marqueur de différenciation dans la lignée B (CD10 ou BCL6) qui doivent être positifs sur les cellules tumorales et qui signent l'origine du lymphome. Un marquage par le CD5 est fortement conseillé pour éliminer un lymphome du manteau qui est positif pour cet antigène. L'analyse du marquage des cellules tumorales par bcl-2 ou du réseau de cellules folliculaires dendritiques est optionnelle.

3. Le compte-rendu anatomopathologique doit suivre les recommandations de la classification WHO, en précisant le grade de la tumeur. Si l'architecture de la prolifération ou le phénotype immunologique est atypique, en cas de présence de plages prolifératives diffuses (à petites ou grandes cellules) ou en cas de suspicion de lymphome folliculaire de grade 3B, une expertise par un anatomo-pathologiste spécialisé en hémato-pathologie est indispensable pour ne pas méconnaître respectivement un autre type de lymphome à petites cellules ou un lymphome agressif (diffus à grandes cellules B).

4. L'analyse cytogénétique sur le prélèvement tumoral ainsi que les analyses moléculaires de la clonalité des immunoglobulines ou du réarrangement de bcl2 sont optionnelles.

5. **Comme pour tous les lymphomes**, une congélation de tissu tumoral est indispensable (cf. bonnes pratiques RubiH et INCA).

C - BILAN D'EXTENSION INITIAL

1. **Le bilan d'extension est d'abord clinique**, avec interrogatoire, recherche de signes généraux, et examen soigneux des aires ganglionnaires superficielles ainsi que recherche d'une hépato ou splénomégalie.

2. **Il est obligatoirement complété** par un examen tomodensitométrique (TDM) du thorax, de l'abdomen et du pelvis (avec injection de produit de contraste pour ces 2 derniers territoires) ; un examen TDM de la région cervicale est recommandé chez les patients difficiles à examiner.

3. **Une biopsie médullaire unilatérale** est indispensable, sauf chez les sujets très âgés.

4. **Les examens biologiques obligatoires comprennent :**

- un hémogramme avec examen morphologique des frottis sanguins,
- un dosage de l'urée et de la créatinine,
- un dosage des LDH et de l'acide urique,
- une sérologie VIH et vis à vis des hépatites B et C,
- un dosage de la bêta2-microglobuline et l'électrophorèse des protides sont optionnels.

5. **La réalisation d'une imagerie fonctionnelle** au 18-FDG glucose (TEP-scanner) n'est pas recommandée en dehors d'un protocole clinique. Elle est optionnelle si il existe une suspicion de transformation histologique, pour éventuellement préciser le territoire qui peut faire l'objet d'une biopsie.

6. **La recherche du réarrangement IgH-bcl2** dans le sang circulant ou la moelle osseuse n'est pas recommandée en dehors d'un protocole clinique.

7. **Ce bilan doit aboutir à la classification** de la maladie selon Ann Arbor, ainsi que la mention du nombre d'aires ganglionnaires atteintes (définition des aires en se référant à l'index pronostique FLIPI) et de la taille de la plus grosse lésion tumorale. Le calcul de l'index pronostique FLIPI doit également être établi.

8. **Si un traitement doit être instauré**, un bilan viscéral pré-thérapeutique (rein, foie, cœur) sera réalisé.

D - OPTIONS THERAPEUTIQUES EN PREMIERE LIGNE

Les options thérapeutiques doivent être décidées en fonction de l'évolutivité de l'affection, appréciée selon l'index FLIPI et les critères de masse tumorale, en prenant en compte l'âge et l'état général du

malade. Les patients présentant un lymphome folliculaire de grade 3B doivent être traités comme des lymphomes agressifs et ne sont donc pas concernés par les recommandations.

A l'issue du bilan d'extension reporté ci-dessus, trois grandes situations cliniques distinctes peuvent être rencontrées :

1. Patient présentant une maladie localisée de stade I

- a) patient ne nécessitant pas de traitement systémique immédiat** : FLIPI faible (0 ou 1 facteur), FLIPI intermédiaire chez un patient de plus de 60 ans asymptomatique et avec une faible masse tumorale ;
- b) patient nécessitant un traitement systémique (se reporter au paragraphe 3)** du fait de la présence d'une forte masse tumorale, de symptômes liés à la maladie ou d'un FLIPI intermédiaire (2 facteurs) avant 60 ans ou d'un FLIPI élevé (3 facteurs ou plus) après 60 ans.

Chez un patient présentant un lymphome folliculaire localisé, sans signes généraux, et une masse tumorale inférieure à 7 cm, trois options peuvent être discutées [6]:

- radiothérapie exclusive sur l'aire ganglionnaire envahie,
- abstention thérapeutique si l'exérèse de l'adénopathie a été complète puis surveillance régulière (cf. infra),
- dans le cadre d'un essai thérapeutique. traitement par anticorps monoclonaux.

Chez un patient présentant un lymphome folliculaire de grade 3a (histologie), l'abstention thérapeutique n'est pas recommandée et une immuno-chimiothérapie brève doit être discutée, seule ou complétée par une radiothérapie.

2. Patient présentant une maladie disséminée ne nécessitant pas de traitement immédiat

Chez un patient ne nécessitant pas de traitement immédiat, une attitude de surveillance armée a été validée par plusieurs essais randomisés [4] ; elle reste la règle en attendant les résultats des essais d'intervention thérapeutique précoce par immunothérapie chez ces patients Elle nécessite un suivi régulier clinique et radiologique et un traitement doit être mis en œuvre en cas d'apparition de symptômes liés à la maladie ou d'augmentation rapide (moins de 6 mois) du volume tumoral. Une option pour ces patients est l'inclusion dans un essai thérapeutique avec une immunothérapie ou une radio-immunothérapie.

3. Patient présentant une maladie disséminée nécessitant un traitement immédiat

Chez un patient nécessitant un traitement, une association de rituximab et de chimiothérapie doit être proposée car elle permet une amélioration de la survie [7]. Le régime de chimiothérapie peut être du CHOP, du CHVP, ou du CVP, en fonction du choix du praticien, du volume tumoral ainsi que de l'âge et de l'état général du patient. Un total de 6 (CHOP) à 8 (CVP) cures doit être délivré, avec une évaluation intermédiaire de la réponse tumorale. Le chlorambucil en cures discontinues peut également être utilisé chez les patients très âgés.

La réalisation d'un traitement d'entretien par rituximab chez les patients répondeurs après cette induction apporte selon les résultats de l'étude PRIMA un bénéfice significatif pour diminuer le risque de rechute, une extension d'AMM devant être prochainement soumise aux autorités. L'utilisation en consolidation d'une radio-immunothérapie est une option dont l'intérêt pour diminuer la fréquence des rechutes a été démontré chez des patients n'ayant pas reçu une immunochimiothérapie de première ligne, mais son bénéfice reste incertain lorsque ce traitement – optimal en première ligne – a été administré.

Chez ces patients nécessitant un traitement, ne sont pas considérées comme des options habituelles en dehors de protocoles de recherche clinique :

- l'utilisation en première ligne avec le rituximab d'une association chimiothérapique comportant de la fludarabine (immunosuppression à court terme et risque de toxicité médullaire à long terme),
- l'utilisation de l'interféron, dont le rapport bénéfices/inconvénients doit être réévalué dans le contexte d'une immuno-chimiothérapie,
- la réalisation en consolidation chez les patients répondeurs d'une intensification thérapeutique par greffe de cellules souches autologues ou allogénique, avec les risques encourus à court et long terme,
- l'utilisation en consolidation d'une radio-immunothérapie ou d'un traitement par anticorps monoclonaux est en cours d'évaluation après les traitements de première ligne,
- l'administration d'une radiothérapie de consolidation sur une lésion tumorale résiduelle en fin de traitement.

Chez les patients avec une infection par un des virus des hépatites (HBV ou HCV), un avis d'expert doit être sollicité pour mise en route d'un traitement anti-viral avant la délivrance de rituximab.

E - EVALUATION DE LA REPONSE ET SUIVI DU PATIENT APRES LE TRAITEMENT DE PREMIERE LIGNE

1. Evaluation de la réponse au traitement

Lorsqu'un traitement par immuno-chimiothérapie est mis en œuvre, la réponse clinique sur les lésions tumorales est habituellement observée rapidement, après 3 ou 4 cures. Les patients non répondeurs sur les lésions tumorales doivent faire l'objet d'une attention particulière, pour envisager éventuellement discuter une thérapeutique différente ; doit être notamment discutée une attitude plus agressive (greffe de cellules souches) chez les sujets jeunes.

En fin de traitement, un bilan complet doit être réalisé comportant la vérification de tous les paramètres anormaux observés au diagnostic, y compris imagerie et biopsie de moelle. Plusieurs études montrent que l'obtention d'une réponse complète en fin de traitement est associée à une survie plus prolongée.

La réalisation d'un TEP-Scanner ou une étude du réarrangement IgH-bcl2 ne sont pas recommandées en dehors d'un protocole clinique.

2. Surveillance après traitement

La surveillance est clinique, tous les 3 mois la première année, tous les 6 mois les 4 années suivantes, puis annuelle. Une imagerie est recommandée à 6 mois et un an après la fin traitement, puis tous les 1 à 2 ans. La biopsie médullaire peut également être vérifiée dans l'année qui suit la fin du traitement mais ne fait pas partie des examens indispensables par la suite.

Chez les patients pour lesquels une abstention thérapeutique a été décidée, une surveillance clinique rapprochée (tous les 3 mois) doit être exercée devant la première année de surveillance, avant de passer à un rythme semestriel. Un contrôle annuel de l'imagerie est recommandé.

F- CONDUITE A TENIR EN CAS DE RECHUTE OU DE PROGRESSION

1. Diagnostic et bilan de la rechute

Une suspicion de rechute est affirmée par un faisceau d'arguments cliniques, éventuellement complétés par l'imagerie.

Dans la mesure du possible, et particulièrement chez les sujets jeunes, il est fortement recommandé de réaliser un examen histologique lors des premières rechutes ou lorsque celles-ci s'accompagnent d'une masse tumorale élevée, d'une élévation significative des LDH, de signes généraux ou de localisations inhabituelles de la maladie, et ce afin de ne pas méconnaître une transformation histologique.

Le bilan d'extension est comparable à la situation de première ligne, en discutant la pertinence des examens invasifs en fonction du contexte (âge, nombre de rechutes, intervalle entre les rechutes, objectifs et moyens thérapeutiques utilisés).

2. Options thérapeutiques chez les patients présentant une maladie en progression

Certains patients présentant un lymphome folliculaire en rechute, ou en réponse partielle après un traitement de première ligne, peuvent faire l'objet d'une simple surveillance sans mise en œuvre d'un nouveau traitement, si le malade est asymptomatique et présente une faible masse tumorale ainsi qu'un index FLIPI faible.

De nombreuses options thérapeutiques sont disponibles et acceptables chez les patients nécessitant un traitement lors d'une progression de la maladie. Doivent entrer en ligne de compte pour la décision thérapeutique l'évolutivité de la pathologie (délai sans progression, masse tumorale et FLIPI à la rechute), les traitements déjà reçus, l'âge et l'état général du patient de même que ses souhaits. Sont notamment efficaces certains protocoles à base d'alkylants, d'anthracyclines, d'analogues des bases puriques, de sels de platine et d'aracytine.

Quatre options principales peuvent être discutées lors d'une première rechute :

- a) **immunothérapie par anticorps monoclonal utilisé seul** : 4 injections. Peu toxique, peut être ré-administrée plusieurs années plus tard si efficace,

b) traitement par une deuxième ligne d'immuno-chimiothérapie, le choix des combinaisons dépendants des traitements déjà administrés (comportant une anthracycline ou non) et des propositions de traitement de consolidation pour prolonger la durée de réponse et qui peuvent consister en :

- soit un traitement d'entretien par rituximab, avec une injection trimestrielle pendant 2 ans. (Niveau de preuve A) [8,9]
- soit chez les sujets de moins de 65 ans, une intensification thérapeutique avec support de cellules souches périphériques.

c) chez les sujets jeunes avec un mauvais pronostic avéré, une greffe allogénique peut être envisagée si un donneur compatible existe.

Parmi les autres stratégies thérapeutiques, peuvent aussi être proposés, notamment lors des progressions ultérieures de la maladie :

- une radio-immunothérapie si le degré d'envahissement médullaire le permet,
- le recours aux agents alkylants en monothérapie ou aux analogues des purines (seuls ou en association). Ces produits peuvent garder une efficacité même chez des patients multitraités,
- la radiothérapie à faibles doses (2 x 2 Gy), qui peut être susceptible de contrôler des lésions tumorales pendant des périodes prolongées.

Les patients présentant une transformation histologique doivent recevoir un traitement similaire à l'un de ceux utilisés dans les lymphomes B à grandes cellules, et une intensification thérapeutique doit être proposée chez les patients répondeurs pour lesquels un greffon de cellules souches est disponible.

REFERENCES

1. Swenson WT, Wooldridge JE, Lynch CF, et al: Improved survival of follicular lymphoma patients in the United States. J Clin Oncol 2005;23:5019-5026.
2. Fisher RI, LeBlanc M, Press OW, et al: New treatment options have changed the survival of patients with follicular lymphoma. J Clin Oncol 2005;23: 8447-8452.
3. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al: World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. J Clin Oncol 1999;17:3835-3849.
4. Brice P, Bastion Y, Lepage E, et al: Comparison in low tumor burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: A randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. J Clin Oncol 1997;15:1110-1117.
5. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al: Follicular lymphoma international prognostic index. Blood 2004;104:1258-126.

6. Advani R, Rosenberg SA, and Horning SJ. Stage I and II Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma: Long-Term Follow-Up of No Initial Therapy J Clin Oncol 2004;22:1454-1459.
7. Hiddemann W, Buske C, Dreyling M et al. Treatment Strategies in Follicular Lymphomas: Current Status and Future Perspectives. J Clin Oncol 2005;23:6394-6399.
8. van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, Kimby E, Gascoyne RD, Jack A, Van't Veer M, Vranovsky A, Holte H, van Glabbeke M, Teodorovic I, Rozewicz C, Hagenbeek A. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. Blood 2006;108:3295-301.
9. Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, Böck HP, Repp R, Wandt H, Pott C, Seymour JF, Metzner B, Hänel A, Lehmann T, Hartmann F, Einsele H, Hiddemann W; German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG) Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). Blood. 2006;108:4003-8.

LYMPHOME DE HODGKIN DE L'ADULTE

A – INTRODUCTION

Le taux d'incidence du lymphome de Hodgkin (LH) dans l'Union Européenne est de 2,2 pour 100 000 habitants par an et la mortalité de 0,7 pour 100 000 par an. Il s'agit de l'un des cancers les plus curables, qui nécessite une adaptation du traitement aux facteurs pronostiques afin de guérir le plus grand nombre possible de patients tout en évitant les complications à long terme.

B – DIAGNOSTIC

Un prélèvement à visée anatomo-pathologique de bonne qualité, habituellement la biopsie exérèse d'une adénopathie, est nécessaire pour permettre un diagnostic optimal. Ce diagnostic repose sur les données histopathologiques (avec étude immunohistochimique) à partir de tissu fixé et inclus en paraffine.

La classification de l'Organisation Mondiale de la Santé distingue d'une part le LH classique comprenant les formes scléro-nodulaire, à cellularité mixte, riche en lymphocytes et à déplétion lymphocytaire, et d'autre part le LH à prédominance lymphocytaire nodulaire ou paragranulome nodulaire.

C - EVALUATION PRE-THERAPEUTIQUE

1. Examens standard recommandés

- a) **Hémogramme** pour documenter une anémie, une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, une lymphopénie ; *vitesse de sédimentation* (facteur pronostique pour les formes localisées sus-diaphragmatiques) ; mesure de la protéine C réactive, *taux sérique des LDH* et *dosage de l'albuminémie* (paramètres pronostiques des formes disséminées), bilan biologique hépatique, ionogramme, créatinine.
- b) **Radiographie de thorax face et profil**, pour évaluer la taille d'une atteinte médiastinale éventuelle par la mesure du rapport médiastino-thoracique : diamètre transverse de la masse médiastinale rapporté au diamètre thoracique mesuré dans l'espace T5-T6, sur un cliché thoracique de face.
- c) **Tomodensitométrie thoracique et abdomino-pelvienne**
- d) **La biopsie médullaire** permet d'affirmer l'existence d'un envahissement de la moelle osseuse par le lymphome. Dans les formes localisées sus-diaphragmatiques sans signes

généraux, la biopsie médullaire n'est envahie que de façon exceptionnelle et sa réalisation n'est pas obligatoire dans cette présentation initiale.

2. Examens optionnels

- Dosage de la T4 et de la TSH pour l'évaluation de la fonction thyroïdienne, sérologies VIH et vis-à-vis des hépatites B et C.
- La biopsie hépatique est indiquée chez un nombre limité de patients, pour l'exploration d'une cholestase ou l'évaluation d'une pathologie associée qui conduirait à modifier la stratégie de traitement.
- L'imagerie par résonance magnétique est recommandée pour évaluer certaines atteintes osseuses, en particulier rachidiennes.
- Même si elle est de plus en plus souvent réalisée en pratique courante, la TEP-FDG (tomographie par émission de positons au 18Fluorodeoxyglucose) n'est pas obligatoire dans le cadre du bilan pré-thérapeutique car elle ne modifie le stade de la maladie que dans 10 à 15% des cas. Une TEP-FDG de référence avant traitement est par contre nécessaire pour l'évaluation précoce de la réponse thérapeutique dans le cadre d'essais prospectifs. Pour les stades localisés sus-diaphragmatiques, cet examen initial réalisé en situation de radiothérapie, préalablement définie par le radiothérapeute, peut être utilisé pour définir avec précision les volumes irradiés.
- La lymphographie bipédieuse est maintenant abandonnée.

D - CLASSEMENT PAR STADES CLINIQUES ET FACTEURS PRONOSTIQUES

Le classement en stades selon la classification de Ann Arbor modifiée selon Costwolds [1] avec prise en compte des signes généraux, d'une atteinte ganglionnaire volumineuse, d'un envahissement splénique et d'une atteinte viscérale, est complété par l'évaluation des facteurs pronostiques, permettant ainsi de définir des groupes thérapeutiques [2, 3, 4] (Tableau I).

E – MESURES ET RECOMMANDATIONS AVANT TRAITEMENT

Une évaluation de la fonction ventriculaire gauche par échocardiographie avant traitement par doxorubicine est de pratique courante.

Chez l'homme, une congélation de sperme doit être proposée.

Pour les femmes en âge de procréer, le recours à une équipe spécialisée pour la mise en œuvre de mesures de préservation de la fertilité peut être dans certains cas proposé en fonction du traitement initial et, de façon plus courante, avant un traitement de deuxième ligne.

La participation à un essai clinique sera, dans la mesure du possible, proposée.

F - TRAITEMENT

Une chimiothérapie par le protocole ABVD, défini comme le standard international [5], est utilisée en début de traitement dans toutes les formes de LH classique de l'adulte. Dans les stades localisés sus-diaphragmatiques, le traitement de référence reste une association chimiothérapie et irradiation des territoires ganglionnaires initialement atteints, la radiothérapie exclusive étant abandonnée (6). La chimiothérapie exclusive n'est pas recommandée en dehors des essais thérapeutiques en cours. La chimiothérapie exclusive par ABVD est par contre le traitement standard des stades disséminés [7]; elle peut également constituer le traitement des rares stades localisés sous-diaphragmatiques sans atteintes ganglionnaires volumineuses. En cas d'indication de radiothérapie, une réduction des volumes irradiés, limités aux ganglions initialement atteints, est développée dans le cadre d'essais thérapeutiques, et la TEP-FDG initiale réalisée en situation de traitement est extrêmement utile pour définir les volumes à irradier [8].

1. Stades localisés sus-diaphragmatiques sans facteurs de risque

Une chimiothérapie initiale comportant 3 cycles d'ABVD, suivie de l'irradiation des territoires initialement atteints à la dose de 30 Gy en cas de rémission complète, et de 36 Gy en cas de réponse partielle de bonne qualité, constitue le traitement standard. Les résultats préliminaires des essais récents tendent à montrer une équivalence entre 30 Gy et 20 Gy après rémission complète induite par la chimiothérapie [9,10].

2. Stades localisés sus-diaphragmatiques avec facteurs de risque

Une chimiothérapie initiale comportant 4 cycles d'ABVD, suivie de l'irradiation des territoires initialement atteints à la dose de 30 Gy en cas de rémission complète, et de 36 Gy en cas de réponse partielle de bonne qualité, constitue le traitement standard. Une réduction de la dose d'irradiation à 20 Gy ne peut être recommandée actuellement de façon systématique en dehors des essais thérapeutiques [10].

3. Stades disséminés III et IV

Le traitement standard est la chimiothérapie exclusive comportant 8 cycles d'ABVD. Le schéma allemand BEACOPP renforcé permet dans les formes graves un bénéfice en termes de progression précoce ou tardive et de survie par rapport à une chimiothérapie à doses conventionnelles [11]. La supériorité possible du protocole BEACOPP renforcé sur l'ABVD est évaluée dans des essais randomisés en cours. La possibilité de réduire la chimiothérapie à 6 cycles pour des patients chez lesquels une rémission complète était obtenue après 4 cycles de MOPP/ABV hybride a été démontrée dans un essai européen comparant une radiothérapie additionnelle à une simple surveillance [12], mais ce type de chimiothérapie n'est plus la référence aujourd'hui. La radiothérapie n'a plus sa place dans le traitement standard des formes disséminées en rémission complète induite par la chimiothérapie; les indications de l'irradiation sont devenues limitées, spécifiques et orientées par les

résultats de la TEP-FDG après chimiothérapie (6 cycles). Dans les stades disséminés, en cas de réponse partielle ganglionnaire localisée, et en l'absence d'atteinte viscérale, le bénéfice d'une irradiation des territoires initialement atteints (30 – 36 Gy) a été suggéré.[12] Chez les patients présentant un stade IV et des facteurs pronostiques défavorables, mis en rémission par une chimiothérapie d'induction, le bénéfice d'une consolidation par chimiothérapie intensive suivie d'autogreffe par rapport à une consolidation par chimiothérapie à doses conventionnelles n'a pas été démontré dans une étude prospective actualisée récemment[13].

Le LH à prédominance lymphocytaire nodulaire (*ou paraganulome de Poppema*) est pris en charge à partir d'un accord d'experts. Les stades localisés sans atteinte médiastinale et sans facteur de risque peuvent être laissés en abstention initiale et surveillance ou traités par une irradiation localisée (30 Gy). Les rares formes localisées avec atteinte médiastinale peuvent être traités par une brève chimiothérapie (ABVD) seule ou associée à une radiothérapie limitée aux territoires atteints (30 Gy). Pour les stades III nécessitant un traitement, une chimiothérapie seule (ABVD) ou associée au rituximab sont les options possibles (14, 15) Chez les patients présentant un stade disséminé, la recherche d'une possible transformation en lymphome agressif est impérative (TEP-scanner, biopsie de la localisation la plus volumineuse ou présentant la fixation la plus intense sur le TEP-scanner, biopsie ostéo-médullaire). .

G - EVALUATION DE LA REPONSE

La réponse à la chimiothérapie est évaluée dans les formes localisées après 3 – 4 cycles *et avant la radiothérapie*, dans les formes disséminées après 4 et 6 cycles, par l'examen clinique et les examens biologiques et d'imagerie initialement anormaux. Les patients en réponse partielle sur l'imagerie peuvent faire l'objet d'une biopsie pour documenter une localisation encore évolutive. *La TEP-FDG* a été utilisée pour l'évaluation de la réponse en fin de traitement afin de préciser la signification des masses résiduelles médiastinales. (16, 17). Les critères de réponse au traitement ont été révisés en tenant compte de l'apport de la TEP-FDG (18). La TEP-FDG est également utilisée pour l'évaluation précoce de la réponse à la chimiothérapie ; une disparition précoce de la fixation de FDG, définie comme réponse métabolique précoce, semble prédictive d'une réponse complète en fin de traitement et d'un risque de rechute réduit (19, 20). Des études prospectives sont nécessaires et en cours pour définir le caractère décisionnel de la réponse métabolique précoce après chimiothérapie.

H - SURVEILLANCE APRES TRAITEMENT

Après traitement initial et obtention d'une rémission complète, le rythme recommandé pour la surveillance est une consultation tous les 3 puis 4 mois pendant les trois premières années, tous les 6 mois jusqu'à cinq ans, puis une fois par an [1].

La surveillance comporte un examen clinique, un hémogramme, une vitesse de sédimentation et en cas d'atteinte médiastinale initiale une radiographie du thorax. La tomодensitométrie thoraco-

abdomino-pelvienne (TDM) est réalisée par la plupart des équipes une fois par an durant les deux ou trois premières années. La TDM thoracique peut être rapprochée en cas de masse résiduelle médiastinale, et l'échographie abdomino-pelvienne trouve sa place dans la surveillance. En l'absence de standard et de recommandations quant à la réalisation périodique systématique de TEP-FDG dans le cadre de la surveillance, cet examen n'est pas licite chez des patients en rémission complète (18).

Après cinq ans, la surveillance est orientée vers la recherche d'une toxicité cardiaque (échocardiographie avec mesure de la fonction ventriculaire gauche), thyroïdienne après irradiation cervicale (dosage hormonaux), ou gonadique.

Un dépistage du cancer du sein est recommandé chez la femme après irradiation médiastinale ou axillaire.

I - TRAITEMENT DES RECHUTES

Les facteurs pronostiques défavorables, évalués lors de la progression pour définir la stratégie thérapeutiques sont : un intervalle de moins de douze mois entre la fin du traitement et la progression, l'existence d'un stade III ou IV lors de la progression, la présence de symptômes B, l'importance de la masse tumorale, l'existence de plus de deux lignes de chimiothérapie préalables et la survenue de la rechute en territoire irradié.

Un traitement de rattrapage comportant une chimiothérapie de réduction tumorale à doses renforcées (DHAP, MINE, ICE, IVA), suivie en cas de maladie chimiosensible par un conditionnement de type BEAM suivi d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (simple ou double) est indiqué pour les patients les plus graves [21, 22, 23, 24, 25]: patients non mis en rémission complète après la première ligne de traitement, patients en rechute précoce inférieure à un an, patients en rechute tardive mais disséminée et/ou avec signes généraux, deuxième rechute. Les indications d'un conditionnement réduit ou myéloablatif suivi d'une allogreffe ne sont pas clairement définies ; elles peuvent être envisagées pour des rechutes chimiosensibles survenant après un conditionnement suivi d'autogreffe, ou dans le cadre d'un essai thérapeutique.

Le traitement des formes réfractaires primaires ou des rechutes résistantes au traitement de rattrapage n'est pas défini. La chimiothérapie à doses conventionnelles, la radiothérapie en cas d'atteinte localisée, de nouveaux médicaments en évaluation peuvent permettre un contrôle de la maladie. Parmi les médicaments indiqués dans les tumeurs non hématologiques, certains comme la gemcitabine, la vinorelbine, l'oxaliplatine ont montré des taux de réponses satisfaisants avec une toxicité acceptable (26, 27, 28). La doxorubicine liposomale permet de réintroduire une anthracycline pour les patients qui ont reçu une dose cumulative de doxorubicine supérieure à 400 mg/m², avec une efficacité persistante et un risque cardiaque moins important (29, 30).

Le traitement des rechutes tardives, au-delà de 5 ans, doit être discuté au cas par cas en fonction des caractéristiques de la progression et des possibles effets toxiques médicamenteux à long terme.

REFERENCES

1. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989;7:1630-6.
2. Tubiana M, Henry-Amar M, Carde P, Burgers JMV, Hayat M, Van der Schueren E, Noordijk EM, Tanguy A, Meerwaldt JH, Thomas J, De Pauw B, Monconduit M, Cosset JM, Somers R. Toward comprehensive management tailored to prognostic factors of patients with clinical stages I and II in Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Group controlled clinical trials: 1964-1987. *Blood* 1989;73:47-56.
3. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 1998;339:1506-14.
4. Maucort-Boulch D, Djeridane M, Roy B, Colonna P, Andrieu JM. Predictive and discriminating three risk group prognostic scoring system for staging Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2007;109:256-264.
5. Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL et al. Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: report of an intergroup trial. *J Clin Oncol* 2003;21:607-614.
6. Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt JH, et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2007;357:1916-27.
7. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 1999;327:1478-1484.
8. Girinsky T, Specht L, Ghalibafian M, et al. The conundrum of Hodgkin lymphoma nodes : to be or not to be included in the involved node radiation fields. The EORTC-GELA lymphoma group guidelines. *Radiother Oncol*. 2008;88:202-10.
9. Behringer K, Diehl V. Twenty-five years clinical trials of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Eur J Haematol* 2005;75:21-25.
10. Eghbali H, Brice P, Creemers GY, et al. Comparison of Three Radiation Dose Levels after EBVP Regimen in Favorable Supradiaphragmatic Clinical Stages (CS) I-II Hodgkins Lymphoma (HL): Preliminary Results of the EORTC-GELA H9-F Trial. *Blood* 2005;106:11:240a.
11. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPPABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2003;348:2386-2895.
12. Aleman BM, Raemaekers JM, Tirelli U et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group: Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2003;348:2396-2406.
13. Carella AM, M, Bellei M, Brice P, et al. High-dose therapy and ASCT versus conventional therapy for patients with advanced Hodgkin's lymphoma responding to front-line therapy: long term results. *Haematologica* 2009;94:146-8.

14. Nogova L, Rudiger T, Engert A. Biology, clinical course and management of Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006;266-72.
15. Rehwald U, Schulz H, Reiser M, Sieber M, Staak JO, Morschhauser F, et al. Treatment of relapsed CD20+ Hodgkin lymphoma with the monoclonal antibody rituximab is effective and well tolerated results of a phase 2 trial of the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2003;101:420-4.
16. Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF et al. Whole-body positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose for post-treatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical computed tomography scan imaging. *Blood* 1999;94:429-433.
17. Guay C, Lepine M, Verreault J, Benard F et al. Prognostic value of PET using 18F-FDG in Hodgkin's disease for post-treatment evaluation. *J Nucl Med* 2003;44:1225-1231.
18. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:579-86.
19. Gallamini A, Rigacci L, Merli F, et al The predictive value of positron emission tomography scanning performed after two courses of standard therapy on treatment outcome in advanced stage Hodgkin's disease. *Haematologica* 2006;91:475-481.
20. Hutchings M, Loft A, Hansen M, et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006;107:52-59.
21. Linch DC, Winefield D, Goldstone AH et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomized trial. *Lancet* 1993;341:1051-1054.
22. Andre M, Henry-Amar M, Pico JL et al. Comparison of high-dose therapy and autologous stem-cell transplantation with conventional therapy for Hodgkin's disease induction failure: a case-control study. *Societe Francaise de Greffe de Moelle. J Clin Oncol* 1999;17:222-229.
23. Josting A, Rueffer U, Franklin J, et al. Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin's lymphoma – A report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group (GHSG). *Blood* 2000;96:1280-1286.
24. Fermé C, Mounier N, Diviné M, et al. Intensive salvage chemotherapy with high-dose chemotherapy for patients with advanced HD in relapse or failure after initial chemotherapy: results of the GELA H89 trial. *J Clin Oncol* 2002;20:467-75.
25. Morschhauser F, Brice P, Ferme C, et al for the Groupe d'Étude des Lymphomes (GELA) and the Société Française de Greffe de Moelle (SFGM). Risk-Adapted Salvage Treatment with Single or Tandem Autologous Stem-Cell Transplantation for First-Relapse/Refractory Hodgkin Lymphoma: Results of the Prospective Multicenter H96 Trial by the GELA/SFGM Study Group. *J Clin Oncol* 2008;26:5980-7.
26. Santoro A, Bredenfeld L, Devizzi L, Tesch H, Bonfante V, Viviani S, et al. Gemcitabine in the treatment of refractory Hodgkin's disease : results of a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2000; 18:2615-19.

27. Validire P, Fermé C, Brice P et al. A multicenter study of Gemcitabine-containing regimen in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma patients. *Anticancer Drugs* 2008;19:309-15.
28. Oki Y, McLaughlin P, Pro B et al. Phase II of oxaliplatin in patients with recurrent or refractory lymphomas. *Cancer* 2005;104:781-7.
29. Gabison AA. Pegylated liposomal doxorubicin : metamorphosis of an old drug into a new form of chemotherapy. *Cancer Invest* 2001;19:424-36.
30. Bartlett N, Niedzwiecki D, Johnson JL et al. Gemcitabine, vinorelbine and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed hodgkin lymphoma: CALGB 59804. *Ann Oncol* 2007;18:1071-79.

Tableau I : Maladies de Hodgkin: facteurs pronostiques, groupes thérapeutiques et traitement standard.

Facteurs pronostiques	Groupes thérapeutiques	Traitement standard
Facteurs pronostiques défavorables de l'EORTC pour les stades I-II sus-diaphragmatiques [2]		Intergroupe EORTC-GELA
Age \geq 50 ans		
Aires ganglionnaires envahies > 3	Favorable :	ABVD x 3 + IFRT 30 Gy
Symptômes B et VS \geq 30 mm 1 ^{ère} heure	Aucun facteur défavorable	
ou absence de symptômes et VS \geq 50		
Masse ganglionnaire volumineuse	Défavorable :	ABVD x 4 + IFRT 30 Gy
(\geq 10 cm ou rapport MT \geq 0.35)	Au moins un facteur	
Score Pronostique International pour les lymphomes hodgkiniens de stades III – IV [3]		
Age \geq 45 ans		
Sexe masculin		
Stade IV	0 – 2 facteurs	ABVD x 8
Albuminémie < 40 g/L		
Hémoglobine < 10,5 g/L	\geq 3 facteurs	ABVD x 8
Leucocytes > 15 x 10 ⁹ / L		
Lymphopénie < 0.6 x 10 ⁹ / L ou < 8%		
Critères du GOELAMS [4]		GOELAMS
Critères pronostiques et score	Score pronostique 0-1 Groupe Favorable	ABVD x 3 ^(1,2) + RT 30 Gy ⁽¹⁾ Si TEP C2 négative
Age < 40 = 0, \geq 40 = 1		
Nbr Territoires. ganglionnaires envahies	Score pronostique 2-3 Groupe Intermédiaire	ABVD x 6 ^(1,2) + RT 30 Gy ⁽¹⁾ Si TEP C2 négative
(n= 1-2, score 0; n=3-4, score 1; n \geq 5, score 2)		
Atteinte viscérale: Non = 0, oui = 1		
Symptômes B: Non = 0, oui = 1	Score pronostique 4-5 Groupe défavorable	VABEM x 3 ⁽¹⁾ + RT 30 Gy si bulky > 5 cm ⁽¹⁾ Si TEP C2 négative

Abréviations : EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer. GELA: Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. GOELAMS : Groupe Est-Ouest d'Etude des Leucémies Aiguës et autres Maladies du Sang. MT: rapport médiastino-thoracique. RT: radiothérapie. IFRT (involved-fields) territoires ganglionnaires atteints

Protocole GOELAMS LH 2007 : groupes favorable et intermédiaire, randomisation à l'inclusion avec ou sans radiothérapie ; groupe défavorable, stratégie globale guidée par la TEP scanner.

⁽²⁾ Si TEP C2 positive, VABEM 1 cycle si favorable, 2 cycles si intermédiaire puis 3^{ème} TEP, si négative RT (standard) versus fin de traitement. Si 3^{ème} TEP positive, échec. Radiothérapie des masses ganglionnaires primitivement envahies (involved-nodes INRT) si la détermination sur scanner initial est possible, soit l'ensemble des aires ganglionnaires incluant les ganglions envahis (involved-fields IFRT).

Tableau 2. Chimiothérapies de la maladie de Hodgkin

PROTOCOLE	Voie	Dose mg/m ²	Jours	Intervalle
ABVD (1)				
Doxorubicine	IV	25	1 et 15	28 jours
Bléomycine	IV	10	1 et 15	28 jours
Vinblastine	IV	6	1 et 15	28 jours
Dacarbazine	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 à 7	21 jours
Prednisone	PO	40	1 à 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 à 7	28 jours
Prednisone	PO	40	1 à 7	28 jours
Doxorubicine	IV	35	8	28 jours
Bleomycine	IV	10	8	28 jours
Vinblastine	IV	6	8	28 jours
VABEM (4)				
Vindésine	IV PC	1.0 (PC sur 24H)	1 à 5	28 jours
Doxorubicine	IV PC	33 (PC sur 24H)	1 à 3	28 jours
BCNU	IV	140	3	28 jours
Etoposide	IV	200	3, 4, 5	28 jours
Méthylprednisolone	IV	120	1 à 5	28 jours
MINE (5)				
Mitoguazone	IV	500	1 et 5	28 jours
Ifosfamide	IV	1500	1 à 5	28 jours
Vinorelbine	IV	15	1 et 5	28 jours
Etoposide	IV	150	1, 2, 3	28 jours
Uromitexan	IV	1500	1 à 5	28 jours
GCSF	SC		6	

DHAP (6)

Dexamethasone	IV	40 mg	1 à 4	21-28 jours
Cisplatine	IV	100 Continu sur 24H	®1	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
Gemcitabine	IV	1000	1 et 8	21 jours
Dexamethasone	PO	40	1 à 4	21 jours
GCSF	SC		9	

Dexa-BEAM (9)

Dexamethasone	PO	3 X 8 mg, q8H	1 à 10	-
Carmustine (BCNU)	IV	60	2	-
Etoposide	IV	75	4 à 7	-
Cytarabine	IV	2 X 100, q12H	4 à 7	-
Melphalan	IV	20	3	-

Mini-BEAM (10)

Carmustine (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)

Carmustine (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. 1986;104:739-746
 2. Diehl et al. New Engl J Med. 2003; 348 (24): 2386-395
 3. Klimo and Connors. J. Clin. Oncol. 1985;; 3:1174-1182

4. Arakelyan et al. Cancer 2008 ; 113 (12) : 3323-30.

5. Fermé 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: 616-23

8 Baetz et al. Ann Oncol 2003;14:1762-67.

9. Pfreundschuh et al. J Clin Oncol 1994;12: 580-86

10. Colwill et al. J Clin Oncol 1995;13:396-402.

11. Chopra et al. Blood 1993; 81:1137-1145

LYMPHOMES DU MANTEAU (MCL)

A - PRESENTATION GENERALE, EPIDEMIOLOGIE

Les MCL sont des lymphomes rares, leur incidence étant évaluée à 2/100.000/an. Ils représentent 6% des lymphomes malins non Hodgkiniens dans les pays occidentaux. Il s'agit d'une pathologie de l'adulte, généralement après sont restreints aux adultes après 45 ans. L'âge médian au diagnostic est de 63 ans. Le sex ratio est de 3 hommes pour une femme.

Ce sont des lymphomes habituellement disséminés d'emblée au stade IV, avec des localisations ganglionnaires et une atteinte myélo-sanguine. Des localisations extraganglionnaires, notamment ORL et digestives, sont fréquentes. Il existe une forme rare de type polypose lymphomatoïde disséminée sur l'ensemble du tube digestif, y compris le colon. Les formes strictement localisées au stade I sont rarissimes. Enfin, il existe une rare présentation exclusivement sanguine et médullaire, sans syndrome tumoral hormis parfois une splénomégalie isolée. Ces formes leucémiques avec t(11 ;14) pourraient être de meilleur pronostic.

Classiquement classés dans les lymphomes indolents, ils sont pourtant de mauvais pronostic avec une médiane de survie de 3-4 ans quel que soit l'âge, et constituent une des hémopathies lymphoïdes les plus graves.

Même si les stratégies thérapeutiques globales sont aujourd'hui mieux définies notamment chez les sujets de moins de soixante cinq ans, il n'existe pas de consensus sur la chimiothérapie de première ligne.

Récemment, un index pronostique a été proposé par le MCL Network Européen, le MIPI score (MCL International Prognostic Index) intégrant l'âge, le taux de LDH, l'état général selon l'ECOG, le nombre de leucocytes. L'index de prolifération Ki67 est probablement un facteur prédictif de la survie très important et son évaluation fait l'objet actuellement d'un effort de standardisation.

B - BILAN DIAGNOSTIQUE

Il repose sur l'analyse multidisciplinaire d'une pièce biopsique. Deux types histologiques sont reconnus, les formes communes à petites cellules clivées de type centrocytique et les formes blastoïdes de type blastique ou pleïomorphe.

Il est très utile de pouvoir disposer d'une étude du phénotype des cellules tumorales analysées par cytométrie en flux (CMF) sur des cellules en suspension obtenues à partir d'un ganglion, sur sang (si forme leucémique) ou sur moelle osseuse. Ce sont des lymphomes B exprimant une forte densité d'Ig de membrane composée d'une chaîne lourde M (ou M et D) et d'une chaîne légère le plus souvent lambda. Par ailleurs le profil phénotypique caractéristique associe une positivité

du CD20 et du CD5, les CD10 et CD23 étant habituellement négatifs. Le score de Matutes est donc habituellement inférieur ou égal à 3, avec une expression forte du CD20 et une positivité du CD79a contrairement à la leucémie lymphoïde chronique.

La signature cytogénétique de la maladie est la t(11;14)(q13;q32), mise en évidence par cytogénétique conventionnelle ou par FISH sur un prélèvement de sang, de moelle ou de ganglion (suspension cellulaire). Cette translocation réciproque place le gène bcl1 en amont du locus du gène des chaînes lourdes d'immunoglobulines, en 14q32, ce qui entraîne une hyperexpression du produit du gène bcl1 : la cycline D1 régulatrice de la phase G1 du cycle cellulaire. La cycline D1 est repérable en immunohistochimie et représente donc un élément incontournable du diagnostic. Enfin, le facteur de prolifération Ki67 constitue un facteur pronostique important et son expression mérite d'être évaluée au diagnostic. Cependant l'absence de standardisation et de reproductibilité actuelle de l'expression de Ki67 invite à réserver son utilisation dans le cadre de protocoles prospectifs.

C - BILAN D'EXTENSION

Il comprendra un examen physique complet avec une tomodensitométrie (TDM) thoraco-abdomino-pelvienne. Il existe peu de données concernant la sensibilité et la spécificité de la tomographie par émission de positons (TEP) dans les MCL. La sensibilité de la TEP semble plus élevée que la TDM essentiellement pour les formes agressives blastiques [1]. Cet examen n'est cependant pas recommandé en dehors de travaux prospectifs, tant pour le bilan d'extension que comme élément d'analyse de la réponse au traitement.

La recherche du clone B circulant pourra se faire sur un frottis sanguin et/ou par immunophénotypage en CMF. Il est habituel d'explorer la moelle par une biopsie ostéomédullaire mais une aspiration médullaire pour un examen cytologique et immunologique en CMF pourrait revêtir la même sensibilité.

Un examen ORL et digestif (fibroscopie et coloscopie) est nécessaire devant tout signe clinique d'appel.

Les atteintes neuroméningée restent rares au diagnostic dans les MCL et l'exploration méningée n'est donc pas obligatoire sauf dans les formes blastiques très proliférantes en cas de suspicion clinique. En revanche, ces atteintes sont plus fréquentes lors des rechutes, ce qui justifie une prophylaxie dans certains cas (cf. ci-dessous). La recherche d'une atteinte neuroméningée est basée principalement sur l'examen cytologique (voire par CMF, plus sensible) du LCR.

D – PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

1. Abstention thérapeutique et surveillance

Dans certaines formes dont la présentation est jugée plus indolente, il est parfois possible de proposer une simple attitude de surveillance vigilante en l'absence de syndrome tumoral initial et de signes généraux. Dans les formes exclusivement spléniques, certaines équipes réalisent une

splénectomie d'emblée, ce qui permet parfois de repousser de plusieurs années la première ligne de chimiothérapie.

2. Première ligne de traitement

L'association R-Chimio (rituximab-chimiothérapie) est admise comme référence pour la première ligne de traitement. Cependant, il n'existe pas de réel consensus sur la chimiothérapie à utiliser et, même si le rituximab augmente habituellement les taux de réponse, cela ne se traduit pas de façon évidente en termes de survie [2,3].

Concernant les diverses chimiothérapies, le protocole CHOP a été largement utilisé [4-6] et entraîne des taux de réponse globale (OR) et de réponse complète (RC) respectivement de 57-92% et de 7-30%. L'augmentation de la dose intensité du CHOP (mégaCHOP du Nordik group [7]) n'améliore pas ces taux de réponse (OR: 75% et RC: 25%), contrairement aux protocoles recourant des fortes doses d'aracytine. Ainsi, les taux d'OR et de RC du schéma hyperCVAD/Mtx-araC [8] sont respectivement de 92% et 68% et ceux du schéma DHAP [6] de 92% et 84%. Ces résultats sont contrebalancés par les effets toxiques hématologiques de grade 3-4 qui oscillent entre 50% pour le DHAP et 100% pour l'hyper-CVAD, limitant leur utilisation aux sujets jeunes. L'hyperCVAD de plus est responsable de dysmyélopoïèses [9]. D'autres schémas offrent un rapport efficacité/toxicité intéressant comme le schéma VAD associé au Chlorambucil (VAD+C) qui permet l'obtention de taux d'OR et de RC de 73% et 46% moyennant une toxicité hématologique de grade 3-4 de seulement 5%. Par ailleurs, pour les 70% de patients présentant moins de 2 facteurs péjoratifs (LDH>N, ECOG≥2, lymphocytose>5g/L), les taux d'OR et de CR sont proches de ceux obtenus avec les chimiothérapies les plus agressives (OR: 85% et RC: 58%) [10].

3. Apport des anticorps monoclonaux

Le rituximab (Mabthera^R) en monothérapie permet l'obtention de 20 à 40% de réponse au diagnostic ou en rechute [11,12], dont 0 à 15% de RC. La durée médiane de réponse est de 1 an et dépend de la réponse initiale (RC vs RP).

Cet anticorps monoclonal a un effet habituellement synergique avec les chimiothérapies. Les taux d'OR des R-CHOP [2], R-hyperCVAD [13] et R-DHAP [14] sont respectivement de 94%, 99% et 96% et les taux de RC de 34%, 87% et 92%. De façon étonnante il n'est pas synergique avec le schéma VAD+C, les taux de réponse du R-VAD+C étant les mêmes que ceux du VAD-C (OR: 72% et RC: 44%) [10]. L'impact sur la survie globale du rituximab associé au CHOP n'est pas démontré en première ligne [21]. Par contre, en rechute, l'association R-FCM (R-fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone) est supérieure à FCM (OR: 58% vs 46% et RC: 29% vs 0%), ceci se traduisant par une amélioration significative de la survie globale [15].

En France un consensus existe aujourd'hui pour l'utilisation du R-DHAP en première ligne notamment chez les sujets jeunes.

4. Intensification avec autogreffe

Les chimiothérapies myéloablatives suivies d'autogreffe, possibles chez les patients de moins de 65 ans chimiosensibles, permettent des taux de survie à 3 ans de 80-90% et des taux de survie sans progression de 53-72% [7,14,16-19]. Sur la seule étude de phase III disponible actuellement, l'autogreffe améliore significativement la survie sans progression avec une tendance non significativement démontrée pour la survie globale [17]. Récemment, le Nordik group a publié, avec une séquence R-maxiCHOP alternée avec R-HDAraC suivie d'autogreffe conditionnée par R-BEAM, une survie globale et une survie sans progression de respectivement 70% et 66% à 6 ans avec, pour la première fois, aucune rechute après 5 ans[18]. Cependant, certains auteurs rapportent avec des médianes de suivi plus longues des rechutes plus tardives, laissant planer le doute sur un réel pouvoir curatif de l'autogreffe [20].

Les conditionnements de l'autogreffe incluant une irradiation corporelle totale (ICT) ont été initialement privilégiés (Endoxan-ICT [17], TAM [16], Alkeran-ICT [18] mais aucun n'a fait la preuve de sa supériorité. La tendance se fait vers l'abandon de l'ICT et vers des conditionnements incluant le rituximab comme le R-BEAM [18]. En effet l'addition du rituximab aux conditionnements permet une amélioration de la survie sans événement soulignée par le groupe italien avec une stratégie d'autogreffes séquentielles dans le schéma R-HDS [19], et confirmée par le groupe allemand qui délivre deux doses de rituximab avant Endoxan-ICT à 12 grays après un CHOP ou un RCHOP [21].

L'intérêt de la purge in vivo par rituximab avant recueil de Cellules souches périphériques est discuté, le niveau de contamination du greffon évalué par RQ-PCR ne semblant pas influencer la survie sans avènement pour le groupe allemand [22]. Pour le Nordik group par contre la non contamination permettrait une amélioration de la survie [18].

5. Traitement d'entretien

Aucune étude à ce jour n'a évalué l'intérêt d'un tel traitement en première ligne comme en rechute. Il n'y a donc pas lieu, hors essai thérapeutique, de proposer une telle alternative aux patients.

6. Evaluation de la réponse au traitement

Elle se fait habituellement selon les critères de Cheson de 1999 avec une évaluation clinique, tomodensitométrique et médullaire. La TEP de fin de traitement ne semble pas revêtir une valeur pronostique supérieure à la TDM pour la seule étude disponible actuellement sur 37 patients [1]. On ne peut donc pas recommander la TEP comme élément de surveillance en dehors d'études prospectives. L'intérêt de l'évaluation de la maladie résiduelle est encore en cours d'analyse.

7. Surveillance post-thérapeutique

Une surveillance des patients tous les 3-4 mois dans l'année qui suit la fin du traitement semble raisonnable, puis tous les 6 mois. Elle comprendra une surveillance clinique et tomodensitométrique. La surveillance par TEP n'est pas recommandée en dehors des essais cliniques.

8. Traitement des rechutes

Aucun traitement n'est référencé comme consensuel actuellement. L'inclusion des patients dans des essais thérapeutiques est donc souhaitable.

Monothérapies sans rituximab : les taux de réponse globale (OR) oscillent entre 10% à 50% pour les drogues qui ont fait l'objet de publications avec de faibles effectifs (fludarabine, thalidomide, temsirolimus, zevalin). L'étude Pinnacle, incluant 141 patients traités par le bortezomib (Velcade^R) rapporte des taux de réponse de 43% avec 8% de RC ; ces malades ont reçu 4 cycles de bortezomib à 1.3 mg/m² aux J1, 4, 8 et 11 pour des cycles de 21 jours. Cette drogue est étudiée actuellement dans des associations de première ligne.

Associations sans rituximab : des taux d'OR entre 42% et 75% sont rapportées avec les schémas VAD+/-C, gemcitabine+/-platine, fludarabine+ cyclophosphamide+/-mitoxantrone.

Associations avec rituximab : des taux d'OR de 50% à 92% sont rapportés avec les schémas R-thalidomide, R-chloraminophène, R-lenalidomide, R-bortezomibvelcade-dexa(BoRiD) , R-bendamustine+/- mitoxantrone, R-gem-oxa.

9. Allogreffe

Elle a certainement une place en rechute. Les quelques études publiées rapportent des résultats intéressants avec des conditionnements non myéloablatifs [23,24]

REFERENCES

1. Brepoels L, Stroobants S, De Wever W, et al. Positron emission tomography in mantle cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2008;49:1693-1701.
2. Lenz G, Dreyling M, Hoster E, et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol*. 2005;23:1984-1992.
3. Schulz H, Bohlius JF, Trelle S, et al. Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:706-714.
4. Majlis A, Pugh WC, Rodriguez MA, Benedict WF, Cabanillas F. Mantle cell lymphoma: correlation of clinical outcome and biologic features with three histologic variants. *J Clin Oncol*. 1997;15:1664-1671.
5. Hiddemann W, Unterhalt M, Herrmann R, et al. Mantle-cell lymphomas have more widespread disease and a slower response to chemotherapy compared with follicle-center lymphomas: results of a prospective comparative analysis of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol*. 1998;16:1922-1930.

6. Lefrere F, Delmer A, Suzan F, et al. Sequential chemotherapy by CHOP and DHAP regimens followed by high-dose therapy with stem cell transplantation induces a high rate of complete response and improves event-free survival in mantle cell lymphoma: a prospective study. *Leukemia*. 2002;16:587-593.
7. Andersen NS, Pedersen L, Elonen E, et al. Primary treatment with autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: outcome related to remission pretransplant. *Eur J Haematol*. 2003;71:73-80.
8. Romaguera JE, Khouri IF, Kantarjian HM, et al. Untreated aggressive mantle cell lymphoma: results with intensive chemotherapy without stem cell transplant in elderly patients. *Leuk Lymphoma*. 2000;39:77-85.
9. Gill S, Lane S, Crawford J, et al. Prolonged Hematologic Toxicity from the Hyper-CVAD Regimen; Manifestations, Frequency, and Natural History in a Cohort of 125 Consecutive Patients. *Blood*. 2006;108.
10. Gressin R, Caulet Maugendre S, Deconinck E, et al. The (R)VAD+C regimen is a good preparative regimen before PBSC transplantation for MCL patients treated in first line and KI67 appears as an effective independent factor of survival: ten years experience of the french GOELAMS group. *Haematologica*. 2008;93:a259.
11. Foran JM, Cunningham D, Coiffier B, et al. Treatment of mantle-cell lymphoma with Rituximab (chimeric monoclonal anti-CD20 antibody): analysis of factors associated with response. *Ann Oncol*. 2000;11:117-121.
12. Ghielmini M, Hsu Schmitz SF, Cogliatti S, et al. Effect of Single-Agent Rituximab Given at the Standard Schedule or As Prolonged Treatment in Patients With Mantle Cell Lymphoma: A Study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *J Clin Oncol*. 2004;14:14.
13. Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, et al. High Rate of Durable Remissions After Treatment of Newly Diagnosed Aggressive Mantle-Cell Lymphoma With Rituximab Plus Hyper-CVAD Alternating With Rituximab Plus High-Dose Methotrexate and Cytarabine. *J Clin Oncol*. 2005;23:7013-7023.
14. De Guibert S, Jaccard A, Bernard M, Turlure P, Bordessoule D, Lamy T. Rituximab and DHAP followed by intensive therapy with autologous stem-cell transplantation as first-line therapy for mantle cell lymphoma. *Haematologica*. 2006;91:425-426.
15. Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2004;104:3064-3071.
16. Lefrere F, Delmer A, Levy V, Delarue R, Varet B, Hermine O. Sequential chemotherapy regimens followed by high-dose therapy with stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: an update of a prospective study. *Haematologica*. 2004;89:1275-1276.
17. Dreyling M, Lenz G, Hoster E, et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-

free survival in mantle cell lymphoma - results of a prospective randomized trial of the European MCL network. *Blood*. 2005;105:2677-2684.

18. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma following intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: A non-randomized phase-II multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. *Blood*. 2008;14:14.

19. Gianni AM, Magni M, Martelli M, et al. Long-term remission in mantle cell lymphoma following high-dose sequential chemotherapy and in vivo rituximab-purged stem cell autografting (R-HDS regimen). *Blood*. 2003;102:749-755.

20. Murali S, Winton E, Walker E, et al. long-term progression-free survival after early autologous transplantation for mantle-cell lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42:529-534.

21. Dreger P, Rieger M, Seyfarth B, et al. Rituximab-augmented myeloablation for first-line autologous stem cell transplantation for mantle cell lymphoma: effects on molecular response and clinical outcome. *Haematologica*. 2007;92:42-49.

22. Pott C, Schrader C, Gesk S, et al. Quantitative assessment of molecular remission after high-dose therapy with autologous stem cell transplantation predicts long-term remission in mantle cell lymphoma. *Blood*. 2006;107:2271-2278.

23. Khouri IF, Lee MS, Saliba RM, et al. Nonablative allogeneic stem-cell transplantation for advanced/recurrent mantle-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2003;21:4407-4412.

24. Maris MB, Sandmaier BM, Storer BE, et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation after Fludarabine and 2 Gy Total Body Irradiation for Relapsed and Refractory Mantle Cell Lymphoma. *Blood*. 2004;10:10.

LYMPHOMES DE LA ZONE MARGINALE (LZM)

Les lymphomes de la zone marginale (LZM) regroupent trois entités, définies par le site initial de l'atteinte néoplasique: le LZM extra-ganglionnaire développé à partir du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT), le LZM splénique et le LZM ganglionnaire.

A – EPIDEMIOLOGIE

Les LZM représentent entre 5% à 17% des lymphomes malins de l'adulte selon les séries rapportées. Le LZM du MALT est le plus fréquent des trois entités, représentant 50 à 70% des LZM et 7-8% des lymphomes malins non Hodgkiniens (LNH). Le LZM splénique et ganglionnaire est moins fréquent, représentant respectivement 20% et 10% des LZM, et compte pour moins de 1% des LNH.

De plus en plus d'arguments sont en faveur d'une association entre les LZM (MALT, splénique et ganglionnaire) et des stimulations antigéniques chroniques, soit par des auto-antigènes dans le cadre de maladies telles que la thyroïdite de Hashimoto, le syndrome de Gougerot-Sjögren et la pneumopathie interstitielle lymphoïde, soit par des pathogènes microbiens tels que *Helicobacter pylori*, *Borrelia burgdorferi*, *Campylobacter jejuni*, *Chlamydia psittaci* et le virus de l'hépatite C (VHC).

B - DIAGNOSTIC POSITIF

Le diagnostic initial de LZM repose, comme pour n'importe quel lymphome malin, sur une biopsie de la lésion révélatrice: ganglionnaire, extra-ganglionnaire (amygdale, peau, estomac, etc.), ou sur une pièce de splénectomie, en vue d'un examen histologique.

Dans le cas particulier du LZM splénique, l'hémogramme est généralement anormal avec une élévation du taux de lymphocytes supérieur à $5.10^9/L$, associée ou non à des cytopénies. Parfois, les lymphocytes circulants sont anormaux cytologiquement et présentent un aspect particulier avec des villosités à leur surface (lymphocytes villeux) et un clone peut être identifié à l'immunophénotypage (CD5-, CD19+, IgM high, IgD low) L'examen cytologique de la moelle osseuse montre un envahissement par ces mêmes cellules dans 90% des cas. L'étude morphologique et immunophénotypique de ces cellules va permettre le diagnostic de LZM splénique. La mise en évidence d'anomalies cytogénétiques caractéristiques (trisomie 3, anomalies en 7q...) confirmera le diagnostic. Lorsque ni le sang ni la moelle osseuse ne sont envahis, le diagnostic ne pourra être établi que sur l'examen histologique de la rate après splénectomie.

C - BILAN D'EXTENSION AU DIAGNOSTIC

Le bilan d'extension à réaliser pour les LZM splénique et ganglionnaire est identique à celui préconisé pour les lymphomes malins d'autre histologie avec la réalisation des examens suivants :

- un scanner thoraco-abdomino-pelvien, le TEP-scanner étant optionnel.
- un hémogramme, un myélogramme et une biopsie médullaire
- un bilan biologique comportant le taux de LDH
- les sérologies des hépatites B et C et HIV
- un bilan d'autoimmunité avec la recherche d'un facteur rhumatoïde et d'une cryoglobuline, surtout en cas de positivité de la sérologie de l'hépatite C.

Pour les lymphomes du MALT, ce bilan d'extension n'est pas standardisé notamment en ce qui concerne le nombre de sites anatomiques à explorer. Un bilan pré-thérapeutique très complet comportant des examens invasifs pour évaluer précisément l'extension de la maladie n'est probablement pas nécessaire. La recherche d'agents infectieux est à effectuer en fonction de la topographie des localisations lymphomateuses. *Helicobacter pylori* dans les localisations digestives, *Borrelia burgdorferi* dans les localisations cutanées, *Campylobacter jejuni* dans les localisations jéjunales, *Chlamydia psittaci* dans les localisations des annexes oculaires et le virus de l'hépatite C (VHC) dans toutes les localisations. Le Tableau 1 indique la stratégie pour l'évaluation de l'extension qui peut être proposée.

D - STRATEGIES THERAPEUTIQUES

Le traitement des LZM n'est pas standardisé. Les conduites à tenir proposées ici pour les patients vus en première ligne sont des recommandations basées sur les publications les plus récentes. Elles sont résumées dans le Tableau 2.

1. Pour les patients porteurs d'un lymphome du MALT, et malgré une littérature très abondante sur la physiopathologie de ce type de lymphome d'étude, peu de publications existent par contre sur le traitement. Le groupe international d'étude des lymphomes extra-ganglionnaires (IELSG) tente avec succès depuis une dizaine d'années de regrouper les médecins prenant en charge les lymphomes du MALT et les premiers essais cliniques prospectifs commencent à être publiés.

a) Pour les stades localisés, il y a de plus en plus d'arguments pour le choix d'une antibiothérapie seule comme traitement initial. Pour les lymphomes de MALT gastrique, l'éradication d'*H. pylori* peut conduire à la régression complète du lymphome dans près de 80% des cas, avec une médiane pour l'obtention de cette réponse d'environ 6 mois [1,2]. Pour les lymphomes du MALT de l'intestin grêle, de la peau et des annexes oculaires, des réponses objectives ont été observées chez quelques patients après traitement antibiotique seul [3-5]. Il est cependant encore impossible de savoir si cette éradication microbienne peut aboutir à la guérison définitive de la maladie. Ainsi, pour les lymphomes du MALT gastrique, une monoclonalité B recherchée par PCR peut persister après disparition histologique des lésions lymphomateuses, suggérant que l'éradication d'*H. pylori* supprime mais n'éradique pas le clone lymphomateux[6]. La recherche d'anomalies cytogénétiques est

conseillée car certaines, et en particulier la translocation t(11 ;18), sont associées à une résistance au traitement antibiotique.

Aucun guide précis n'existe pour le traitement des lymphomes du MALT résistant à l'antibiothérapie, ou de ceux non associés à des agents microbiens. Pour les stades localisés, le traitement local (radiothérapie ou chirurgie) va généralement permettre de contrôler la maladie [7,8]. Cependant, il est important de prendre en compte les complications respectives des différents traitements locaux pour les choix thérapeutiques, par exemple cataracte et irradiation orbitaire, troubles dyspeptiques et gastrectomie, etc... et, de les comparer avec l'efficacité et la tolérance de traitements généraux (anticorps monoclonaux, chlorambucil, cyclophosphamide, fludarabine, etc).

b) Pour les stades disséminés, une chimiothérapie par monochimiothérapie recourant à des agents alkylants (cyclophosphamide ou chlorambucil) ou à de la fludarabine peut permettre d'obtenir un taux de rémission complète de 75%. [9]. Les polychimiothérapies comportant une anthracycline sont à réserver aux patients présentant une transformation histologique ou des critères de forte masse tumorale (ex. taux de LDH élevé, masse tumorale > 7cm). Par ailleurs, il a été récemment montré que l'anticorps anti-CD20 rituximab, pouvait apporter des taux de réponses autour de 75% [10,11], quel que soit le stade de la maladie – localisé ou disséminé -, et pourrait occuper une place importante dans la prise en charge des lymphomes du MALT.

2. Pour les patients porteurs d'un LZM splénique, la stratégie thérapeutique consiste d'abord à décider s'il convient de traiter le patient ou non. Si le malade est asymptomatique et présente une splénomégalie minime, il peut être suivi sans traitement [12-15]. L'absence de traitement en telles circonstances n'influence pas l'évolution de la maladie et ces patients restent généralement stables pendant une dizaine d'années [13,16].

Lorsqu'il existe une indication thérapeutique (splénomégalie symptomatique et/ou cytopénie), la splénectomie est le traitement de choix, même chez les patients âgés [14]. La chimiothérapie seule peut être proposée initialement chez des malades présentant une contre-indication à la chirurgie mais qui doivent être traités, ou chez des patients qui progressent après splénectomie. Les agents alkylants (chlorambucil ou cyclophosphamide) ou les analogues de purines (fludarabine) semblent efficaces alors que la cladribine semble avoir moins d'intérêt [14,17,18]. Ces chimiothérapies sont parfois mal supportées d'un point de vue hématologique, surtout chez les patients cytopéniques avant traitement. Délivrées de façon adjuvante après splénectomie, elles vont permettre d'augmenter le nombre de réponses complètes, mais sans impact sur le risque de rechute, ni sur le risque de transformation histologique, ni sur la survie, si l'on compare avec les patients qui ne reçoivent pas de chimiothérapie adjuvante [14]. Le rituximab peut apporter de très bonnes réponses chez des malades réfractaires à la chimiothérapie standard (expérience personnelle). La radiothérapie splénique à faible dose a été proposée chez les patients inopérables ou présentant une hématopoïèse insuffisante. Une polychimiothérapie peut être proposée devant l'existence de facteurs pronostiques de gravité – taux de LDH élevé, présence de symptômes B – ou devant la constatation de grandes cellules (>20%). Pour les patients infectés par le virus HCV, un traitement antiviral par interféron- α seul ou par une association interféron- α -ribavirine peut être proposé avec une réponse attendue tant en ce qui concerne la réduction de la lymphocytose que celle de la splénomégalie [19].

3. Pour les patients porteurs d'un LZM ganglionnaire, des recommandations thérapeutiques sont difficiles à donner devant le peu de données à notre disposition. Si la maladie est généralement indolente avec une survie globale similaire à celle des LZM spléniques, la durée de la survie sans progression est courte et il est donc logique de proposer un traitement basé sur une chimiothérapie comportant une anthracycline de type CHOP, associée à du rituximab [20]. Une intensification avec autogreffe de cellules souches peut être proposée aux patients jeunes présentant un score IPI élevé. Cependant aucune donnée n'a été rapportée pour valider cette stratégie. Dans de rares cas, le traitement antiviral peut être efficace chez les patients infectés par le virus de l'hépatite C.

RÉFÉRENCES

1. Wotherspoon A, Doglioni C, Diss T, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. Lancet. 1993;342:575-577.
2. Chen L, Lin J, Tai J, et al. Long-term results of anti-*Helicobacter pylori* therapy in early-stage gastric high-grade transformed MALT lymphoma. J Natl Cancer Inst. 2005;97:1345-1353.
3. Lecuit M, Abachin E, Martin A, et al. Immunoproliferative small intestinal disease associated with *Campylobacter jejuni*. N Engl J Med. 2004;350:239-248.
4. Ferreri A, Guidoboni M, Ponzoni M, et al. Evidence for an association between *Chlamydia psittaci* and ocular adnexal lymphomas. J Natl Cancer Inst. 2004;96:586-594.
5. Roggero E, Zucca E, Mainetti C, et al. Eradication of *Borrelia burgdorferi* infection in primary marginal zone B-cell lymphoma of the skin. Hum Pathol. 2000;31:263-268.
6. Bertoni F, Conconi A, Capella C, et al. Molecular follow-up in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas: early analysis of the LY03 cooperative trial. Blood. 2002;99:2541-2544.
7. Tsang R, Gospodarowicz M, Pintilie M, et al. Stage I and II MALT lymphoma: results of treatment with radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001;50:1258-1264.
8. Schechter N, Portlock C, Yahalom J. Treatment of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach with radiation alone. J Clin Oncol. 1998;16:1916/1921.
9. Hammel P, Haioun C, Chaumette M, et al. Efficacy of single-agent chemotherapy in low-grade B-cell mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with prominent gastric expression. J Clin Oncol. 1995;13:2524-2529.
10. Conconi A, Martinelli G, Thieblemont C, et al. Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. Blood. 2003;15:2741-2745.
11. Martinelli G, Laszlo D, Ferreri A, et al. Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for anti-*Helicobacter pylori* therapy. J Clin Oncol. 2005;23:1979-1983.

12. Mulligan SP, Matutes E, Dearden C, Catovsky D. Splenic lymphoma with villous lymphocytes. Natural history and response to therapy in 50 cases. *British Journal of Haematology*. 1991;78:206-209.
13. Troussard X, Valensi F, Duchayne E, et al. Splenic lymphoma with villous lymphocytes: clinical presentation, biology and prognostic factors in a series of 100 patients. *Groupe Francais d'Hematologie Cellulaire (GFHC). Br J Haematol*. 1996;93:731-736.
14. Thieblemont C, Felman P, Berger F, et al. Treatment of splenic marginal zone B-cell lymphoma: an analysis of 81 patients. *Clin Lymphoma*. 2002;3:41-47.
15. Chacon J, Mollejo M, Munoz E, et al. Splenic marginal zone lymphoma: clinical characteristics and prognostic factors in a series of 60 patients. *Blood*. 2002;100:1648-1654.
16. Catovsky D, Matutes E. Splenic lymphoma with circulating villous lymphocytes/splenic marginal-zone lymphoma. *Semin Hematol*. 1999;36:148-154.
17. Lefrere F, Hermine O, Belanger C, et al. Fludarabine: an effective treatment in patients with splenic lymphoma with villous lymphocytes. *Leukemia*. 2000;14:573-575.
18. Lefrere F, Hermine O, Francois S, et al. Lack of efficacy of 2-chlorodeoxyadenoside in the treatment of splenic lymphoma with villous lymphocytes. *Leukemia & Lymphoma*. 2000;40:113-117.
19. Hermine O, Lefrere F, Bronowicki J, et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;11:89-94.
20. Koh L, Lim L, Thng C. Retreatment with chimeric CD 20 monoclonal antibody in a patient with nodal marginal zone B-cell lymphoma. *Med Oncol*. 2000;17:225-228.

Table 1. Recommandations pour l'évaluation de l'extension des lymphomes de MALT au diagnostic

Interrogatoire avec antécédents et histoire de la maladie

Examen clinique complet

Examens d'imagerie

- Radiographie pulmonaire (face et profil)
- Scanner thoraco-abdomino-pelvien

Tests biologiques

- Numération formule sanguine (avec examen cytologique du frottis)
- Taux de LDH
- Taux de β 2-microglobuline
- Electrophorèse sérique et immunoélectrophorèse
- Fonctions rénale et hépatique
- Sérologie HIV
- Sérologie HCV
- Taux d'albumine (optionnel)

Biopsie médullaire

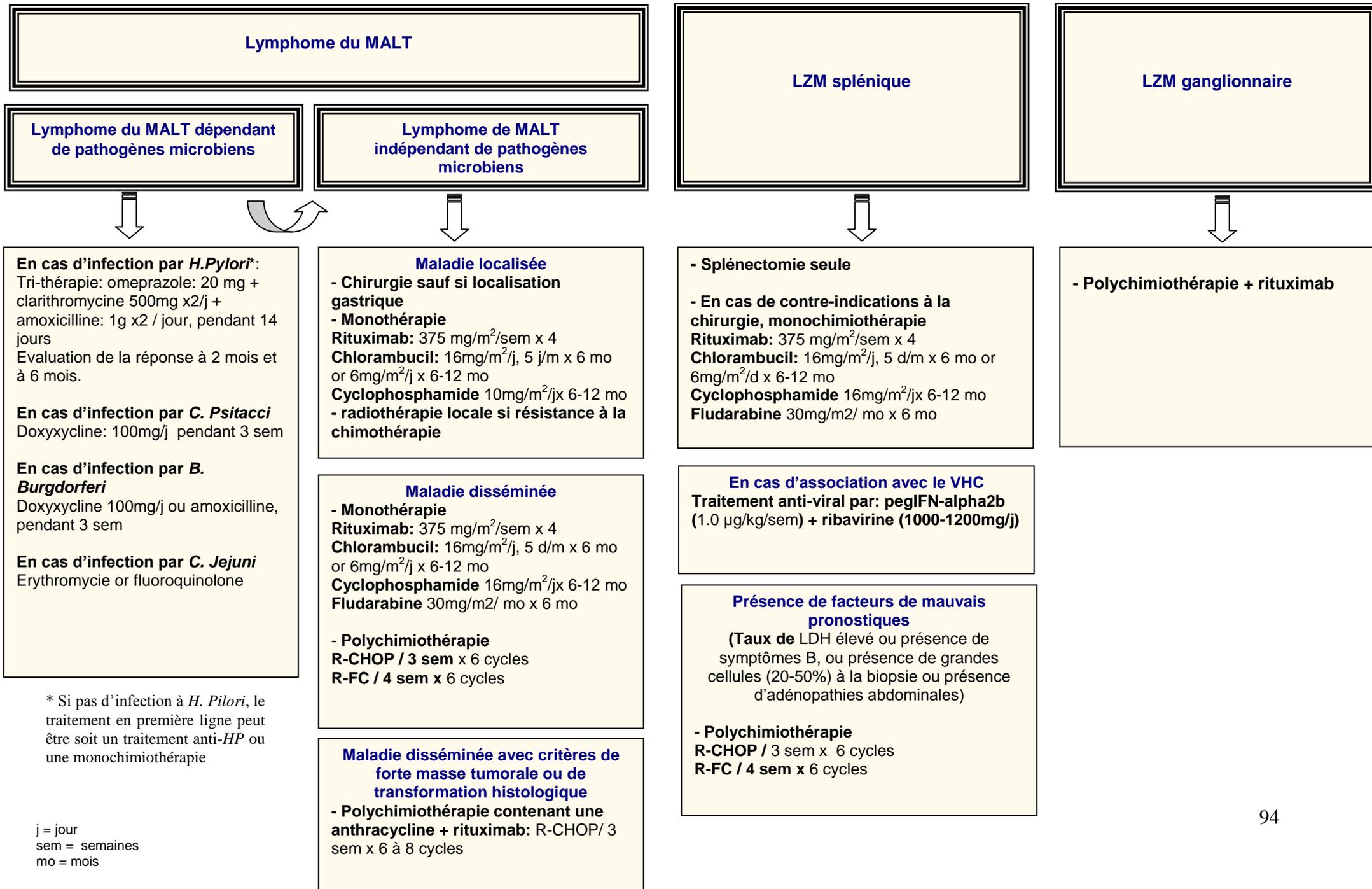
Examens à réaliser selon les symptômes présentés par le patient

- Atteinte gastro-intestinale
 - Atteinte gastrique : endoscopie et échoendoscopie; recherche histologique systématique *Helicobacter pylori* sur les biopsies
 - Atteinte intestinale: coloscopie +/- transit de l'intestin grêle; en cas d'atteinte de l'intestin grêle recherche systématique de *Campylobacter jejuni* sur prélèvement biopsique par PCR, hybridation in situ et/ou immunohistochimie
- Atteintes non-gastro-intestinales
 - Poumon: endoscopie + lavage broncho-alvéolaire
 - ORL: (glandes salivaires, amygdales, parotide): examen ORL et échographie
 - Thyroïde: échographie/scanner du cou et hormonémie thyroïdienne
 - Oculaire (conjonctive): IRM et examen ophtalmologique; recherche de *Chlamydia psittaci*: par PCR sur prélèvement biopsique et sur les cellules mononuclées sanguines
 - Peau: recherche de: *Borrelia burgdorferi*: par PCR sur la biopsie envahie
 - Sein: scanner

Selon le traitement proposé au patient

- Echocardiographie
 - Conservation de sperme
-

Tableau 2. Recommandations pour le traitement des LZM



MALADIE DE WALDENSTRÖM

A - DEFINITION ET GENERALITES

La maladie de Waldenström (MW) est un syndrome lymphoprolifératif B caractérisé par une infiltration médullaire par des cellules lymphoplasmocytaires et la sécrétion d'une IGM monoclonale.

Son incidence est faible, de l'ordre de 3,4 cas par million d'habitants chez l'homme et 1,7 cas chez la femme. C'est une pathologie du sujet âgé, avec un âge médian de 63 ans au diagnostic. Seulement 1% des patients ont moins de 40 ans. Le sex ratio H/F est de 2.

B - DIAGNOSTIC [1]

Les critères diagnostiques définis lors du deuxième Workshop sur la MW sont les suivants [2] :

- IgM monoclonale sérique quelle que soit sa concentration,
- Infiltration au myélogramme par des petits lymphocytes avec différenciation plasmocytaire,
- Infiltration souvent diffuse à la biopsie médullaire,
- Phénotype des cellules tumorales : IgM+, CD5-/+, C10-, CD19+, CD20+, CD22+, CD23-, CD25+, CD27+, FMC7+, CD103-.

Les examens suivants sont recommandés au diagnostic :

Dans tous les cas :

- Interrogatoire du patient pour rechercher des signes généraux, des éléments en faveur d'une neuropathie périphérique, le plus souvent sensitive, une acrocyanose, un syndrome de Raynaud, des signes d'hyperviscosité.
- Examen clinique avec palpation de la rate et des aires ganglionnaires
- Hémogramme avec examen du frottis sanguin, VS, béta2 microglobuline
- Electrophorèse et une immunofixation (ou immuno-électrophorèse) des protides sériques, une protéinurie des 24h avec électrophorèse et immunofixation des urines, un dosage pondéral des immunoglobulines
- Test de Coombs direct avec recherche d'agglutinines froides, une recherche cryoglobulinémie. La détection de celle-ci nécessite impérativement une évaluation du tracé électrophorétique sur un prélèvement réalisé et transporté à 37°.
- Sérologie VHC, un bilan d'hémostase

- Myélogramme. Un myélogramme normal requiert la réalisation d'une biopsie médullaire. Lors des investigations médullaires, outre l'immunophénotypage, un caryotype +/- FISH sur les cellules tumorales est recommandé
- En cas de syndrome tumoral périphérique, un scanner thoraco abdomino pelvien est recommandé
- En cas de syndrome d'hyperviscosité clinique : un examen du fond d'œil
- En cas de protéinurie, la présence de chaînes légères doit être vérifiée; une protéinurie glomérulaire doit faire rechercher une amylose
- En cas de neuropathie, un électromyogramme doit être effectué. Ses résultats et les données cliniques orientent la recherche du type d'anticorps dirigé contre l'un des constituants des nerfs périphériques (anti-MAG ou autre). Une cryoglobulinémie, une amylose peuvent également être responsables de neuropathies,

Pour des raisons pronostiques et thérapeutiques, un (exceptionnel) myélome à IgM doit être éliminé en s'aidant de la morphologie, de l'immunophénotypage (cellules CD20 -, CD38+, CD138+, CD56+), de la cytogénétique avec FISH à la recherche d'une translocation impliquant le chromosome 14 (11;14) (q13 ;q32), et de la recherche de lacunes osseuses. [3]

C – PRONOSTIC

La médiane de survie d'un MW varie de 5 à 10 ans. Celle des patients asymptomatiques au diagnostic est de 15 ans, supérieure à celle des patients nécessitant un traitement (8 ans), mais la médiane de survie à partir du traitement est identique dans les deux groupes. La plupart des études identifient trois principaux facteurs défavorables: l'âge supérieur à 65 ans, l'abaissement du taux d'hémoglobine à moins de 11.5 g/dl, l'élévation du taux de béta2 microglobuline supérieure à plus de 3 mg/l [4]. Un index pronostique international a été établi pour les patients symptomatiques: en plus de ces 3 éléments, il prend en compte l'importance du composant monoclonal à plus de 70 g/l et l'apparition d'une thrombopénie à moins de 100 000/mm³. Traités par monochimiothérapie (alkylants ou analogue des purines), les patients âgés de moins de 65 ans avec au plus un seul critère de gravité sont à risque favorable. Les patients avec trois critères défavorables ou plus sont à haut risque. Les autres patients sont à risque intermédiaire. [5] Les médianes de survie correspondantes sont indiquées dans le tableau ci-dessous.

Table : Index pronostique International chez les patients porteurs de MW et nécessitant la mise en route d'un traitement de première ligne [5]

Risque	Nombre de facteurs de risque	% des patients	Médiane de survie
Faible	0 ou 1 (sauf l'âge)	27	142.5
Intermédiaire	Age ou 2	38	98.6
Elevé	≥ 3	35	43.5

D - PRISE EN CHARGE DES FORMES ASYMPTOMATIQUES

Les critères pour initier un traitement sont :

- La présence de signes généraux (sueurs, fièvre, altération de l'état général)
- Une activité délétère de l'IgM (syndrome d'hyperviscosité, cryoglobulinémie, neuropathie périphérique sévère, maladie des agglutinines froides, amylose AL, etc.)
- Une anémie <10g/l et/ou des plaquettes <100 10⁹/l
- Une masse tumorale importante
- **Le taux de l'IgM n'est pas un critère thérapeutique**, mais une IgM élevée nécessite la recherche d'un syndrome d'hyperviscosité clinique, et l'examen du fond d'œil à la recherche d'hémorragies rétinienne et d'exsudats.

En l'absence de tels critères une simple surveillance s'impose (« Watch and Wait ») [6]

E - TRAITEMENT DES FORMES SYMPTOMATIQUES [7,8]

Les recommandations sont difficiles car il n'existe que 2 études randomisées [9,10].

1. **Les plasmaphèreses** constituent un moyen de réduire rapidement le taux d'IgM mais ne représentent pas un traitement de fond de l'hémopathie.
2. **Les médicaments efficaces sont les suivants :**
 - a) **Les agents alkylants :**
 - Le chlorambucil permet d'obtenir une réponse chez 50% à 70% des patients. Un essai prospectif comparant une faible dose en continu à des doses intermittentes a montré une survie identique [9]. La durée du traitement est au maximum de 18 mois. L'adjonction de corticoïdes est inutile en l'absence de cytopénies auto immunes.

- Les polychimiothérapies (COP, CHOP, etc) ne semblent pas supérieures au chlorambucil en terme de réponses mais aucune conclusion n'est possible en l'absence d'essais randomisés.

b) Les analogues des purines :

- La fludarabine ou la cladribine permettent d'obtenir entre 38 et 80% de réponses avec une durée de réponse de 13 à 36 mois. Certaines études font cependant suspecter un risque accru de leucémie aiguë ou de myélodysplasie, voire de transformation histologique chez les patients traités par fludarabine [11].

c) Les anticorps monoclonaux :

- Le rituximab induit entre 30 et 50% de réponses avec une durée de réponse de 7 à 27 mois. Un syndrome de remontée paradoxale et transitoire du composant monoclonal (flare syndrome) a été rapporté avec l'emploi de rituximab, surtout en monothérapie.

d) Le bortezomib

- Induit une réponse dans environ 30 % des cas avec une durée de réponse de 10 mois [12]. La toxicité neurologique nécessite une surveillance attentive.

e) Les associations

Des taux de réponse beaucoup plus élevés (55 à 88%) et des durées de réponse estimées entre 13 et 36 mois ont été rapportés récemment par des combinaisons d'analogues des purines (principalement fludarabine) avec le cyclophosphamide [13-16].

Le rituximab a été associé à la fludarabine ou à d'autres analogues des purines, seuls ou associés au cyclophosphamide, dans des essais non randomisés. Les taux de réponses étaient de 78 à 94% pour des durées de réponse estimées entre 12 et 51 mois. [13,17-19] Le thalidomide a également été associé au rituximab chez 23 patients. Le taux de réponse était de 68%, la durée de 38 mois [20]. Cette association peut s'avérer utile dans les formes très cytopéniques.

L'association dexaméthasone - rituximab – cyclophosphamide se solde également par un taux de réponse comparable aux associations précédentes (83%), avec une réponse persistante des cas à 2 ans dans 77% des cas. [21].

Un essai allemand destiné aux patients porteurs de lymphome non Hodgkinien (LNH) indolent a été proposé à 40 patients porteurs de LNH lymphoplasmocytaire/MW. Cet essai comparait l'adjonction au rituximab de la bendamustine ou du CHOP : ces taux de réponse sont respectivement de 96 et 94% avec une meilleure tolérance pour la bendamustine [22].

D'autres associations sont en cours d'évaluation notamment par dexaméthasone - bortezomib et rituximab.

f) Le choix thérapeutique

En dehors des essais contrôlés, indispensables pour une meilleure compréhension de la maladie et de sa prise en charge, le choix thérapeutique se porte de plus en plus sur les associations. L'association rituximab + chimiothérapie augmente le taux de réponse globale et la durée de réponse dans des essais non randomisés et est recommandée en première ligne.

F - TRAITEMENT DES PATIENTS EN RECHUTE OU REFRACTAIRES PRIMAIRES

En rechute, l'index pronostique international permet d'identifier les patients à haut risque [23]. La fludarabine s'est révélée supérieure à une chimiothérapie de type CAP dans un essai randomisé mené chez des patients en première rechute après chlorambucil [10]. La première ligne de traitement peut être reconduite si la durée de la première réponse s'est avérée à un an. Dans les autres cas, si la rechute est précoce ou s'il existe une résistance primaire, les recommandations peuvent être les suivantes :

- Fludarabine ou rituximab après chlorambucil.
- Fludarabine et cyclophosphamide avec ou sans rituximab (FC ou FCR), ou chlorambucil si le patient est réfractaire à la fludarabine.
- Le bortézomib, seul ou en association avec le rituximab, peut être une alternative.
- Les intensifications avec allogreffe ou autogreffe sont encore en cours d'investigation. [24]

G - LE SUIVI

1. Pour les patients asymptomatiques, une consultation tous les 6 mois s'impose avec examen clinique, NFP et électrophorèse des protéides. Le taux d'IgM doit être impérativement mesuré sur l'électrophorèse et non sur la technique néphélométrique de dosage pondéral de l'IgM. [6].

2. Pour les patients traités, l'évaluation de la réponse est appréciée sur la disparition des symptômes et du syndrome tumoral et sur l'évolution du pic monoclonal à l'électrophorèse. Une bonne réponse est obtenue si la diminution de ce pic est supérieure à 50% avec régression des autres signes [25]. Une réponse complète est obtenue si l'immunofixation s'avère négative et l'examen médullaire normal.

Il a été rapporté des réponses médullaires complètes avec persistance d'un composant monoclonal et inversement des disparitions du composant monoclonal avec persistance d'une localisation médullaire détectable en immunocytométrie [26].

Le délai de survenue de la réponse peut être extrêmement variable d'un patient à l'autre et le délai d'obtention de la meilleure réponse peut atteindre 3 à 6 mois.

La correction des cytopénies peut être retardée du fait de la toxicité hématologique des traitements délivrés.

REFERENCES

1. Dimopoulos MA, Kyle RA, Anagnostopoulos A, SP. T. Diagnosis and management of Waldenstrom's macroglobulinemia. *J Clin Oncol* 2005;23:1564-1577.
2. Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, et al. Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003;30:110-115.
3. Avet-Loiseau H, Garand R, Lodé L, Harousseau J, Bataille R. Translocation t(11;14)(q13;q32) is the hallmark of IgM, IgE, and nonsecretory multiple myeloma variants. *Blood* 2003;101:1570-1571.
4. Leblond V, Tournilhac O, Morel P. Waldenstrom's macroglobulinemia: prognostic factors and recent therapeutic advances. *Clin Exp Med* 2004;3:187-198.
5. Morel P, Duhamel A, Gobbi P, et al. International prognostic scoring system for Waldenstrom's macroglobulinemia. *Blood* 2009.
6. Kyle RA, Treon SP, Alexanian R, et al. Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003;30:116-120.
7. Dimopoulos M, Merlini G, Leblond V, Anagnostopoulos A, Alexanian R. How we treat Waldenström's macroglobulinemia. *Haematologica* 2005;90:117-125.
8. Treon SP, Gertz MA, Dimopoulos M, et al. Update on treatment recommendations from the Third International Workshop on Waldenstrom's macroglobulinemia. *Blood* 2006;107:3442-3446.
9. Kyle R, Greipp P, Gertz M, et al. Waldenstrom's macroglobulinemia: a prospective study comparing daily with intermittent oral chlorambucil. *Br J Haematol* 2000;108:737-742.
10. Leblond V, Levy V, Maloisel F, et al. Multicenter, randomized comparative trial of fludarabine and the combination of cyclophosphamide-doxorubicin-prednisone in 92 patients with Waldenstrom macroglobulinemia in first relapse or with primary refractory disease. *Blood* 2001;91:2640-2644.
11. Leleu X, Soumerai J, Roccaro A, et al. Increased incidence of transformation and myelodysplasia/acute leukemia in patients with Waldenstrom macroglobulinemia treated with nucleoside analogs. *J Clin Oncol* 2009;27:250-255.
12. Chen CI, Kouroukis CT, White D, et al. Bortezomib is active in patients with untreated or relapsed Waldenstrom's macroglobulinemia: a phase II study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007;25:1570-1575.
13. Tam C, Seymour JF, Brown M, et al. Early and late infectious consequences of adding rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with indolent lymphoid malignancies. *Haematologica* 2005;90:700-702.
14. Tamburini J, Levy V, Chateix C, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide in Waldenstrom's macroglobulinemia: results in 49 patients. *Leukemia* 2005;19:1831-1834.

15. Dimopoulos MA, Hamilos G, Efstathiou E, et al. Treatment of Waldenstrom's macroglobulinemia with the combination of fludarabine and cyclophosphamide. *Leuk Lymphoma* 2003;44:993-996.
16. Weber DM, Dimopoulos MA, Delasalle K, Rankin K, Gavino M, Alexanian R. 2-Chlorodeoxyadenosine alone and in combination for previously untreated Waldenstrom's macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003;30:243-247.
17. Treon SP, Branagan AR, Ioakimidis L, et al. Long term outcomes to fludarabine and rituximab in Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2008.
18. Vargaftig J, Pegourié-Bandelier B, Mahé B, et al. Fludarabine Plus Cyclophosphamide and Rituximab (RFC) in Waldenström's Macroglobulinemia (WM): Results in 21 Patients (pts). *Blood* 2006;108:4727a (Abstr).
19. Hensel M, Villalobos M, Kornacker M, Krasniqi F, Ho AD. Pentostatin/cyclophosphamide with or without rituximab: an effective regimen for patients with Waldenstrom's macroglobulinemia/lymphoplasmacytic lymphoma. *Clin Lymphoma Myeloma* 2005;6:131-135.
20. Treon SP, Soumerai JD, Branagan AR, et al. Thalidomide and rituximab in Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood* 2008;112:4452-4457.
21. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtsolis MC, et al. Primary treatment of Waldenstrom macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2007;25:3344-3349.
22. Rummel MJ, von Gruenhagen u, Cottbus P, et al. Bendamustine plus Rituximab versus CHOP plus Rituximab in the First-Line-Treatment of Patients with Waldenström's disease – First interim Results of a Randomized Phase III Study of the Studygroup Indolent Lymphomas (StiL). Fifth International Workshop on Waldenström macroglobulinemia. Stockholm; 2008.
23. Morel P, Tournilhac O, Tamburini J, et al. International Waldenström Macroglobulinemia Prognostic Index Project. Fifth International Workshop on Waldenström macroglobulinemia. Stockholm; 2008:Abstr 124.
24. Tournilhac O, Leblond V, Tabrizi R, et al. Transplantation in Waldenstrom's macroglobulinemia-the French experience. *Semin Oncol* 2003;30:291-296.
25. Weber D, Treon SP, Emmanouilides C, et al. Uniform response criteria in Waldenstrom's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Semin Oncol* 2003;30:127-131.
26. Owen R. Complexities of assessing response in WM. Fifth International Workshop on Waldenström macroglobulinemia. Stockholm; 2008.

MYELOFIBROSE PRIMITIVE (MP)

La myélofibrose primitive (MP) est le plus rare des syndromes myéloprolifératifs (600 à 800 patients en France, de 3 à 7 nouveaux cas/million d'habitants/an) ; elle touche habituellement des sujets dont l'âge moyen au diagnostic se situe entre 60 et 65 ans.

A - LE BILAN INITIAL

La maladie est d'ordinaire asymptomatique mais elle peut parfois s'accompagner d'une asthénie, d'un syndrome anémique et de signes généraux, signant alors le plus souvent une maladie évolutive ou en transformation.

Le diagnostic est suspecté devant la découverte d'une splénomégalie et/ou d'anomalies de l'hémogramme.

La splénomégalie est la caractéristique clinique prédominante, quasi constante au diagnostic et de taille croissante avec l'évolution. Son absence persistante doit faire remettre en cause le diagnostic. Une échographie ou un scanner abdominal peuvent être utiles pour confirmer la splénomégalie, sa taille et son caractère homogène. Une hépatomégalie est présente dans la moitié des cas, des adénopathies périphériques sont très rares et de volume modéré.

L'hémogramme est très évocateur avec des déformations caractéristiques des hématies (en larmes) et une érythromyélie quasi constante. L'hyperleucocytose est habituellement modérée, la numération plaquettaire est quant à elle variable, volontiers augmentée au début. Il existe une anémie dans $\frac{3}{4}$ des cas ; une hémoglobine normale, voire élevée justifie une mesure isotopique du volume globulaire pour exclure une maladie de Vaquez. La numération des progéniteurs CD34⁺ circulants est généralement élevée, traduisant à la fois le caractère excessivement prolifératif de ces progéniteurs et leur migration dans le sang du fait de la fibrose médullaire ; une numération à moins de 10 cellules CD34⁺ par μ l chez un patient non encore traité doit faire douter du diagnostic.

La numération CD34⁺ constitue un indice prolifératif généralement corrélé avec l'augmentation des LDH ; le suivi des CD34⁺ est intéressant car une augmentation importante est un présage de transformation aiguë. [3]

La ponction médullaire est habituellement vouée à l'échec en raison de la fibrose.

La biopsie ostéo-médullaire est l'élément essentiel du diagnostic. Elle montre l'association d'une prolifération mégacaryocytaire dystrophique, d'une fibrose réticulinique et/ou collagène indispensable au diagnostic et d'une néoangiogénèse.

La recherche de la mutation V617F de JAK2 est positive dans un peu plus de 50% des cas, volontiers homozygote, et confirme le diagnostic de syndrome myéloprolifératif.

Le caryotype, rarement réalisable sur la moelle faute de possibilité d'aspiration, est souvent fructueuse sur prélèvement sanguin. Elle ne vise plus tant à éliminer le diagnostic de leucémie

myéloïde chronique qu'à préciser l'évaluation pronostique (caractère péjoratif d'un caryotype anormal).

D'autres examens paracliniques (scintigraphie médullaire, étude ferrocinétiq ue, IRM) sont rarement utiles sauf dans les formes atypiques.

B - EVOLUTION, PRONOSTIC ET SURVEILLANCE

L'évolution, chronique et insidieuse, est émaillée de complications souvent multi-factorielles : anémie dépendante des transfusions, complications de l'hyperuricémie, foyers de métaplasie myéloïde de sièges divers, thromboses, hypertension porte, hypertension artérielle pulmonaire. 10 à 15% des patients sont exposés à une transformation leucémique aiguë, d'autres évolueront vers un tableau de cachexie majeure. La **médiane de survie est de 69 mois** [6], avec de grandes variations individuelles. **L'âge élevé et le caractère symptomatique de la maladie** sont des critères défavorables. **L'anémie** est le paramètre pronostique majeur avec une limite à 10 g/dl d'hémoglobine. **Les valeurs extrêmes de la numération leucocytaire** (inférieure à 4 ou supérieure à $30.10^9/l$) sont péjoratives ainsi que les **anomalies cytogénétiques**. Le score pronostique **de Lille** [4], établi de façon simple en fonction de l'hémoglobine et de la leucocytose a prévalu depuis sa publication en 1996. Une coopération multicentrique a récemment défini un index pronostique international basé sur les mêmes variables, plus l'âge, l'existence ou non de signes généraux et la proportion de blastes circulants [6]. Il s'ensuit une stratification en 4 groupes de risque permettant d'orienter les décisions thérapeutiques, notamment l'allogreffe chez les patients jeunes.

La surveillance de la maladie est simple, essentiellement clinique (état général, splénomégalie) aidée de l'hémogramme. Les critères de réponse aux traitements ont été également définis par le groupe de travail international [11].

C - LE TRAITEMENT

1. Les traitements conventionnels sont symptomatiques

Ils visent à améliorer la myéloprolifération et/ou les cytopénies.

a) Des transfusions sont habituellement nécessaires en cours d'évolution. Il faut vérifier avant d'y recourir l'absence de cause éventuellement curable (carence, auto-immunité). Les transfusions répétées peuvent induire une hémochromatose et un traitement chélateur du fer se justifie en cas d'élévation de la ferritinémie au-delà de 1000 ng/ml.

b) La chimiothérapie orale s'adresse aux formes prolifératives. Elle est surtout basée sur l'hydroxyurée à doses limitées (500 mg à 1g/j) avec une efficacité d'environ 50 % sur la splénomégalie volumineuse (débord splénique de plus de 10 cm) et/ou symptomatique, l'hyperleucocytose (supérieure à $30.10^9/l$) et la thrombocytose. Le pipoproman est une alternative. L'anagrélide seul ou associé à l'un des produits ci-dessus traite plus spécifiquement la thrombocytose. Le melphalan peut

s'envisager dans les cas réfractaires. La cladribine a été employée chez des patients évolués avec une efficacité limitée et variable (B).

c) L'androgénothérapie et notamment le danazol (à la dose de 600 à 800 mg/j) peut améliorer les cytopénies (anémie dans 1/3 des cas, thrombopénie dans la moitié des cas) avec une toxicité réduite et réversible et un délai d'efficacité prolongé (3 à 6 mois).

d) La corticothérapie (à la dose initiale de 0.5 à 1mg/kilo/j) est plus rapidement efficace sur les cytopénies (dans 1/3 des cas) mais s'accompagne souvent d'une cortico-dépendance nécessitant le maintien de petites doses ultérieures.

e) La splénectomie est à envisager en cas de splénomégalie massive, symptomatique, accompagnée de cytopénies (hypersplénisme), après échec des traitements médicaux. Il est impératif d'effectuer au préalable une évaluation isotopique de l'hématopoïèse médullaire résiduelle afin d'objectiver les rares formes aplasiques pures pour lesquelles l'intervention est contre-indiquée. Une splénectomie sur ce terrain est toujours délicate et requiert une équipe chirurgicale entraînée ainsi qu'une collaboration sans faille entre anesthésistes, chirurgiens et hématologistes pour gérer les complications post-opératoires, pour la plupart prévisibles. La morbidité post-opératoire reste importante, liée surtout à une inflation cellulaire responsable de complications thrombo-emboliques et justifiant la reprise précoce de l'hydroxyurée.

f) La radiothérapie est devenue d'emploi exceptionnel : irradiation splénique à petites doses lorsque la chirurgie est contre-indiquée, irradiation de foyers d'hématopoïèse ectopique.

Actuellement, seules les formes symptomatiques doivent être traitées afin d'améliorer la qualité de vie. Les formes asymptomatiques sont à surveiller.

Aucune étude n'a démontré à ce jour d'amélioration de la survie par le traitement, en dehors de la greffe de progéniteurs hématopoïétiques allogéniques, seule thérapeutique curative.

Les décisions sont individuelles et très dépendantes de l'expérience de chaque médecin en l'absence de protocole établi.

2. La greffe de moelle osseuse (ou de progéniteurs hématopoïétiques)

a) L'allogreffe est le seul traitement curateur qui puisse être proposé actuellement aux patients atteints de MP [7,8]; ses modalités sont affaire de services spécialisés. En considérant l'ensemble des patients rapportés dans les études disponibles, elle offre une probabilité de survie à 5 ans de la greffe aux alentours de 50 % (A) mais, lorsque les patients sont proposés à la greffe de façon optimisée, ces résultats atteignent 75 % avec des donneurs HLA identiques de la fratrie. Le greffon allogénique peut provenir d'un membre de la fratrie HLA compatible ou d'un donneur non apparenté HLA compatible. Le conditionnement utilisé peut être myéloablatif ou non.

C'est la mortalité engendrée par la procédure de greffe, davantage que les rechutes de la maladie, qui est responsable de la majeure partie des échecs des greffes allogéniques dans cette indication. Cette mortalité liée à la greffe est d'autant plus importante que la maladie est à un stade avancé et le patient âgé au moment de la greffe.

b) Une greffe allogénique est le plus souvent indiquée chez les patients de moins de 65 ans (conditionnements myéloablatifs ou d'intensité réduite), présentant un score pronostique

intermédiaire ou élevé selon Dupriez [4] ou Cervantes et al [6], c'est-à-dire lorsque leur survie médiane estimée est inférieure à 4 ans. Compte tenu du fait que les principaux facteurs permettant d'évaluer le pronostic des patients non greffés peuvent aussi être appliqués pronostiques quant à la survie des patients greffés, il semble recommandable de proposer rapidement la greffe aux patients venant d'acquiescer l'un des facteurs pronostiques suivants : anémie avec hémoglobine <10 g/dL ou nécessité de transfusions de concentrés érythrocytaires, myélofibrose de grade III, anomalie cytogénétique clonale, ou thrombopénie.

Compte tenu des progrès réalisés dans le domaine du typage HLA et dans celui de la prise en charge des patients greffés à partir de donneurs non apparentés, il paraît raisonnable de proposer la greffe en l'absence de donneur HLA identique de la fratrie si l'on dispose d'un donneur non apparenté HLA compatible 10/10 voire 9/10.

L'âge physiologique des patients, la présence de comorbidités et l'expérience du centre greffeur sont les principaux éléments du choix entre conditionnement myéloablatif et conditionnement d'intensité réduite. En 2006, la barrière d'âge entre les deux types de conditionnement semble se situer autour de 50 ans dans cette indication.

c) La splénectomie pré-greffe est souvent discutée chez les patients atteints de MP du fait du risque suspecté d'échec de prise du greffon par séquestration splénique des cellules souches hématopoïétiques allogéniques, surtout s'il existe une importante splénomégalie. Compte tenu de l'absence de données prospectives sur de larges séries de malades, cette option peut être proposée pour accélérer la récupération hématopoïétique ou l'efficacité des transfusions pendant la période d'aplasie induite, notamment lors d'un conditionnement myéloablatif.

d) L'autogreffe n'a pas donné de résultat probant. Elle n'est pas curative et non recommandée.

3. Les autres traitements récents

a) L'interféron-alpha recombinant classique était mal toléré et souvent interrompu avant de manifester une quelconque efficacité. La forme pégylée et notamment le peginterféron alpha-2a (Pégasys) bénéficie d'une bonne tolérance et peut être appliqué (hors AMM) avec succès (B) à raison de 135 à 180 µg/semaine aux patients atteints de formes prolifératives (hyperleucocytose, thrombocytose, volumineuse splénomégalie).

b) Les érythropoïétines recombinantes sont efficaces sur l'anémie dans plus de la moitié des cas (A), le facteur prédictif de bonne réponse est une concentration d'Epo sérique inférieure à 125 mUI/ml [10].

c) Le thalidomide et ses dérivés (lénalidomide, pomalidomide) se montrent efficaces sur les cytopénies dans 30 à 50 % des cas dans un délai rapide, moins de 3 mois (A). Pour le thalidomide, la posologie recommandée est faible (50 à 100 mg/jour), ce qui réduit la toxicité, et l'association avec une corticothérapie à faible dose est préconisée [8,10]. Le lénalidomide manifeste une toxicité hématologique qui peut être éventuellement limitante.

Les inhibiteurs de tyrosine kinase, de farnésyl-transférase ou du protéasome se sont avérés inefficaces voire toxiques.

Les essais préliminaires avec des antagonistes de JAK2 ont donné des résultats décevants : si une réduction rapide et spectaculaire de la splénomégalie est fréquente, l'anémie ou les autres cytopénies ne sont nullement améliorées, même avec prolongation du traitement. Les inhibiteurs d'histone déacétylase pourraient se montrer plus efficaces.

En conclusion, la MP est une maladie rare et complexe. Son suivi nécessite une **prise en charge hématologique spécialisée** afin de décider du traitement le plus approprié et du début d'instauration de celui-ci, et aussi afin de regrouper les patients pour mieux les étudier, les inviter à participer à des essais cliniques, et à terme, leur proposer des thérapeutiques susceptibles de prolonger leur survie.

RÉFÉRENCES

1. Dupriez B, Demory JL. « La splénomégalie myéloïde : mise à jour des critères diagnostiques, des facteurs pronostiques et du traitement ». *Hématologie* 2002;8:197-203.
1. Tefferi A. « Myelofibrosis with myeloid metaplasia » *N Engl J Med* 2000;342:1255-65
2. Barosi G, Viarengo G, Pecci A, Rosti V, Piaggio G, Marchetti M, Frassoni F. "Diagnostic and clinical relevance of the number of circulating CD34+ cell in Myelofibrosis with myeloid metaplasia" *Blood* 2001;98:3249-55.
3. Dupriez B, Morel P, Demory JL, Lai JL, Simon M, Plantier I, Bauters F. "Prognostic Factors in agnogenic myeloid metaplasia : a report on 195 cases with a new scoring system". *Blood* 1996; 88:1013-8.
4. Mesa RA, Verstovsek S, Cervantes F, Barosi G, Reilly JT, Dupriez B, Levine R, Le Bousse-Kerdiles MC & al. "Primary Myelofibrosis (PMF), post polycythemia vera- myelofibrosis (post-PV MF), post essential thrombocythemia myelofibrosis (post-ET MF), blast phase PMF (PMF-BP) : consensus on terminology by the international working group for myelofibrosis research and treatment (IWG-MRT)". *Leuk Res* 2007;31:737-40.
5. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, Vannucchi AM, Mesa RA, Demory JL, Barosi G, Rumi E, Tefferi A. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2009;113:2895-901.
6. Guardiola Ph, Anderson JE, Bandini G, et al. "Allogeneic stem cell transplantation for Agnogenic Myeloid Metaplasia". *Blood* 1999;93:2831-8.
7. Deeg HJ, Gooley TA, Flowers ME, et al. "Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis". *Blood* 2003;102:3912-8.
8. Dupriez B, Demory JL, « Diagnostic et traitement de la splénomégalie myéloïde ». *La Revue du Praticien* 2005;55:1080-85.

9. Cervantes F, Alvarez-Larrán A, Hernández-Boluda JC, Sureda A, Torrebadell M, Montserrat E. "Erythropoietin treatment of the anemia of myelofibrosis : results in 20 patients and review of the literature" *Br J Haematol.* 200;127:399-403.
10. Cervantes F, Mesa RA, Barosi G. "New and old treatment modalities in Primary Myelofibrosis" *Cancer J* 2007;13:377-83.
11. Tefferi A, Barosi G, Mesa R, Cervantes F, Deeg HJ, Reilly JT, Verstovsek S, Dupriez B & al. « International Working Group (IWG) consensus criteria for treatment response in myelofibrosis with myeloid metaplasia for the IWG Myelofibrosis Research and Treatment". *Blood* 2006;108(5):1497-503.

MYELOME MULTIPLE (MM)

A - DIAGNOSTIC

Le diagnostic de myélome multiple (MM) implique les examens suivants :

1. **Hémogramme** avec frottis sanguin, **créatininémie et calcémie**.
2. **Myélogramme** (à préférer à la biopsie médullaire, rarement nécessaire): mise en évidence d'une infiltration plasmocytaire quantitativement ($\geq 10\%$) et/ou qualitativement anormale.
3. **Etude immunochimique** : réponse sur l'électrophorèse (EP) et l'immuno-électrophorèse ou immuno-fixation des protides sanguins et urinaires. Les buts de cette étude sont la détection, la caractérisation et la quantification d'une immunoglobuline (Ig) monoclonale. L'électrophorèse permet, dans la majorité des cas, une évaluation correcte, suffisante pour le suivi, du taux de l'Ig monoclonale. Le dosage pondéral de celle-ci par néphélométrie ou immuno-diffusion radiale, peu fiable, ne doit pas être effectué. L'importance de la diminution du taux des Ig polyclonales normales est très habituellement appréciable par la seule électrophorèse. Un dosage des classes d'Ig (hors celle de l'Ig monoclonale) est souvent réalisé, même s'il n'est pas indispensable. Le dosage des chaînes légères libres est un nouvel examen surtout utile, à ce jour, pour le suivi de certaines formes de la maladie (cf infra).
4. **Bilan radiologique du squelette axial**.

Il comprend, à la recherche de lésions le plus souvent lytiques, les radiographies suivantes : crâne F+P, rachis cervical, dorsal et lombaire F+P, bassin F, thorax F+P et grils costaux, humérus et fémurs F. La scintigraphie osseuse, moins performante que les radiographies standard, n'est pas indiquée.

B – CLASSIFICATION

1. **Les critères de diagnostic et de mise en route du traitement ont été définis par l'International Myeloma Working Group.** [1]

2. **Le diagnostic de MM asymptomatique justifie, à titre pronostique, une imagerie en résonance magnétique nucléaire (IRM) du rachis**, recherchant d'éventuelles lésions infra-radiologiques. L'intérêt d'une tomographie à émission de positons (TEP) dans cette indication n'est pas documenté. L'apport pronostique du dosage des chaînes légères libres n'est pas établi.

3. **Devant un MM symptomatique :**

- Une IRM n'est justifiée que lorsqu'il existe une suspicion clinique de complication à type de compression médullaire ou radiculaire.
- Sont requis, à titre pronostique :
 - Dosage de β_2 -microglobuline sérique (β_2m), LDH, C-réactive protéine et albuminémie. Une nouvelle classification pronostique, l'Index Pronostique International, a été récemment publiée à partir des dosages de la β_2m et de

l'albumine sérique, et supplantera peut-être dans les années à venir la classification de Durie et Salmon. [2,3]

- Etude cytogénétique des plasmocytes purifiés, avec recherche des anomalies suivantes : translocation 4 ;14 [t(4 ;14)(p16 ;q32)], délétion totale ou partielle du chromosome 13 [del(13)], délétion 17p [del(17p)].

C - TRAITEMENT DE PREMIERE LIGNE ET SUIVI

1. **Les MM asymptomatiques** ne doivent pas être traités d'emblée. [2,3]

2. **Les MM symptomatiques** doivent être traités :

- **Avant 65 ans, par un traitement intensif suivi d'autogreffe. [4-6]** Le schéma de référence associe:

- Un traitement d'induction par le bortezomib (Velcade) et de fortes doses de corticoïdes (dexaméthasone orale). Cette association peut être à ce jour considérée comme une référence, ayant démontré sa supériorité sur l'induction historique VAD. [7] La chimiothérapie de type VAD (vincristine, adriamycine en perfusion continue et dexaméthasone) doit maintenant être abandonnée. D'autres traitements d'induction incorporant des nouvelles molécules (thalidomide, bortezomib, lénalidomide) sont possibles.
- Le prélèvement de cellules souches du sang périphérique (CSP), après mobilisation par endoxan et/ou G-CSF.
- Un traitement par melphalan: 200 mg/m² suivi de la réinjection des CSP.

Deux traitements intensifs successifs pourraient avoir un intérêt chez les patients en réponse insuffisante à l'issue du traitement d'induction et d'un premier traitement intensif. [8]

L'intérêt des traitements intensifs est surtout démontré pour les malades les plus jeunes. L'existence de pathologies associées peut faire préférer une chimiothérapie conventionnelle, surtout lorsque le malade a plus de 60 ans.

- **Après 65 ans, par une chimiothérapie conventionnelle** associant melphalan, prednisone et thalidomide (MPT) ou melphalan, prednisone et bortezomib (Velcade®) (MPV). [9-12] Ces traitements ont démontré leur supériorité sur l'association historique melphalan-prednisone (MP). Les combinaisons MPT et MPV ont une autorisation européenne dans le MM au diagnostic chez les patients non éligibles pour le traitement intensif. La chimiothérapie est délivrée au rythme d'une cure toutes les 6 semaines et maintenue habituellement jusqu'à un total de 9 à 12 cures. La chimiothérapie MP peut rester indiquée pour une minorité de patients présentant des co-morbidités sévères empêchant la prescription de MPT ou MPV. D'autres associations incluant des nouvelles molécules sont en cours d'évaluation, notamment melphalan, prednisone et lénalidomide (Revlimid®) (MPR), et lénalidomide (Revlimid®) et dexaméthasone (RD). Les polychimiothérapies à base d'alkylants utilisées dans le passé (VMCP, VMBCP, VMCP/VBAP...) doivent être abandonnées comme traitement de première ligne.

3. Chez les patients dont la maladie a pu être stabilisée par le traitement initial (phase de plateau), la règle est d'interrompre tout traitement anti-tumoral. Un traitement d'entretien par interféron n'est habituellement plus proposé. Un traitement de consolidation par thalidomide à faible posologie (la posologie de 100 mg/jour semblant suffisante) jusqu'au plateau, ou pour une durée n'excédant pas 1 an et pourrait être justifié chez des patients n'ayant pas obtenu au moins une très bonne réponse partielle à l'issue du traitement intensif avec autogreffe. [13] Il n'y a pas à ce jour de preuve de l'efficacité d'un traitement d'entretien après chimiothérapie conventionnelle. L'intérêt d'un traitement d'entretien par le thalidomide, le bortezomib ou le lénalidomide est en cours d'étude.

4. Un traitement par bisphosphonate, pour prévention des évènements osseux, doit être proposé à tous les patients ayant une atteinte osseuse, en association à la chimiothérapie. Il peut être interrompu lorsque le traitement initial a permis d'obtenir une bonne rémission. Il devra être repris à la rechute. La description récente d'ostéonécroses des mâchoires avec les amino-bisphosphonates est à l'origine de nouvelles recommandations. [14]

5. L'érythropoïétine recombinante peut être prescrite à certains patients, en association à la chimiothérapie, pour traiter ou prévenir l'anémie.

6. Le traitement symptomatique reste essentiel (prise en charge urgente des infections, traitement de la douleur, prévention de l'insuffisance rénale, radiothérapie localisée sur une lésion osseuse invalidante ou menaçante...).

D - CRITERES DE REPONSE ET PROGRESSION

Les critères de réponse et progression ont été définis par l'International Myeloma Working Group [15] et ont fait l'objet d'une mise à jour récente. [16]

E - TRAITEMENT DES MYELOMES EN RECHUTE

1. Les différentes options

- a) Abstention thérapeutique avec surveillance**, dans les formes lentement évolutives (smouldering relapse des auteurs anglo-saxons).
- b) Chimiothérapie à base d'alkylants**, de type melphalan-prednisone.
- c) Hautes doses de corticoïdes**, dexaméthasone ou méthyl prednisolone, seuls ou associés à une chimiothérapie (VAD, VAMP).
- d) Chimiothérapie intensive**, melphalan à haute dose suivie d'autogreffe de CSP.

- e) **Bortezomib seul ou associé à la dexaméthasone ou à une chimiothérapie** (melphalan-prednisone-bortezomib[®], anthracycline-bortezomib[®]). Le bortezomib en monothérapie a une autorisation européenne dans l'indication MM en rechute, y compris la première rechute. [17,18]
- f) **Lénalidomide associé à la dexaméthasone.** Cette association a une autorisation européenne dans l'indication MM en rechute, y compris la première rechute. [19,20]
- g) **Thalidomide seul ou associé à la dexaméthasone ou à une chimiothérapie** [21,22]
Actuellement non enregistré dans cette indication.

2. Recommandations en première rechute

Il n'y a pas actuellement de traitement standard pour une rechute / progression de MM.

Dans les études phase III randomisées testant les nouvelles molécules (bortezomib et lénalidomide), le bras contrôle était la dexaméthasone seule, mais ce traitement n'est pas, en Europe, considéré comme un standard.

La décision thérapeutique dépend de plusieurs paramètres :

- Age du malade (+/- 65 ans)
- Traitements antérieurement reçus
- Durée de la première rémission et circonstances de la rechute (sous traitement ou après arrêt du traitement)
- Disponibilité de cellules souches hématopoïétiques
- Etat général, co-morbidités

Les traitements adjuvants et symptomatiques (C 4, 5, 6) restent essentiels.

a) Place de l'autogreffe en première rechute

- Pour les patients de plus de 65 ans : l'autogreffe n'est pas recommandée.
- Pour les patients de moins de 65 ans : l'autogreffe en première rechute peut être envisagée dans les conditions suivantes :
 - Patients qui, bien que ne présentant pas de contre-indication à l'autogreffe, n'en ont pas bénéficié en première ligne. Dans ce cas, la survie est la même que chez les malades ayant reçu une autogreffe en première intention.
 - Rechute plus d'un an après une première autogreffe
 - L'autogreffe ne doit être réalisée que si le nombre de cellules souches hématopoïétiques CD34+ est supérieur à 2×10^6 / kg.

b) Place de l'allogreffe en première rechute

- **L'allogreffe peut être proposée si le patient a un donneur HLA identique** (familial ou donneur de fichier). Les techniques de conditionnement atténué doivent être préférées au conditionnement myéloablatif qui entraîne une lourde mortalité chez les malades en

rechute après un traitement intensif (autogreffe). L'allogreffe à conditionnement atténué peut être proposée jusqu'à 65 ans, et uniquement si le traitement préalable a permis de réduire la masse tumorale.

- **La séquence autogreffe – allogreffe à conditionnement atténué a donné des résultats encourageants à court terme.**

c) Les traitements conventionnels en première rechute

En première rechute, le bortezomib, le lénalidomide ou le thalidomide peuvent être utilisés, seuls ou en association avec la dexaméthasone et/ou la chimiothérapie. Les associations thalidomide ou lénalidomide et dexaméthasone (ou plus complexes) induisent un risque de thrombose veineuse profonde et justifient un traitement anti-thrombotique prophylactique.

Les associations thalidomide ou lénalidomide et bortezomib (VTD ou VRD) sont actuellement évaluées dans des protocoles de recherche clinique.

3. Rechutes ultérieures

a) Le thalidomide, le bortezomib et le lénalidomide donnent environ 30% de réponses chez des patients lourdement prétraités et sont souvent utilisés à ce stade. Le choix dépend notamment des traitements antérieurs (efficacité, toxicité). Des combinaisons incluant ces nouvelles molécules, les corticoïdes, les anthracyclines, les alkylants sont possibles.

b) Après utilisation des molécules disponibles, les rechutes peuvent faire l'objet d'études de phase I/II.

c) Les traitements adjuvants et symptomatiques restent essentiels.[4-6]

REFERENCES

1. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003;121:749-57.
2. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, *et al.* International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23:3412-20.
3. Dimopoulos MA, Mouloupoulos LA, Maniatis A, Alexanian R. Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma. *Blood* 2000;96:2037-44.
4. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, *et al.* A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myelome. *N Engl J Med* 1996;335:91-7.
5. Fermand JP, Katsahian S, Divine M, Leblond V, Dreyfus F, Macro M, *et al.* High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long-term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. *J Clin Oncol* 2005;23:9227-33.

6. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, *et al.* High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;348:1875-83.
7. J. L. Harousseau CM, M. Attal, G. Marit, D. Caillot, C. Hulin, T. Facon, I. Webb, H. Avet-Loiseau, P. Moreau. Bortezomib/dexamethasone versus VAD as induction prior to autologous stem cell transplantation (ASCT) in previously untreated multiple myeloma (MM): Updated data from IFM 2005/01 trial. *J Clin Oncol* (abs. 8505) 2008;26.
8. Attal M, Harousseau JL, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet JG, *et al.* Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003;349:2495-502.
9. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, Merla E, Capparella V, Callea V, *et al.* Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:825-31.
10. Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B, *et al.* Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet* 2007;370:1209-18.
11. Mateos MV, Hernandez JM, Hernandez MT, Gutierrez NC, Palomera L, Fuertes M, *et al.* Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase 1/2 study. *Blood* 2006;108:2165-72.
12. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, *et al.* Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359:906-17.
13. Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, Doyen C, Hulin C, Benboubker L, *et al.* Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 2006;108:3289-94.
14. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc* 2005;136:1658-68.
15. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, *et al.* International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20:1467-73.
16. Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009;23:3-9.
17. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D, *et al.* A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003;348:2609-17.
18. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, *et al.* Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005;352:2487-98.

19. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A, *et al.* Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;357:2123-32.
20. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, *et al.* Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007;357:2133-42.
21. Barlogie B, Zangari M, Spencer T, Fassas A, Anaissie E, Badros A, *et al.* Thalidomide in the management of multiple myeloma. *Semin Hematol* 2001;38:250-9.
22. Singhal S, Mehta J, Desikan R, Ayers D, Roberson P, Eddlemon P, *et al.* Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999;341:1565-71.

POLYGLOBULIE PRIMITIVE OU MALADIE DE VAQUEZ (PV)

A - DEFINITION ET GENERALITES

La maladie de Vaquez ou polyglobulie primitive ou « polycythemia vera » en anglais (PV) est un syndrome myéloprolifératif résultant de l'expansion clonale d'une cellule-souche hématopoïétique pluripotente, à l'origine d'une prolifération non régulée du tissu myéloïde prédominant sur la lignée érythrocytaire.

Son incidence est faible, de l'ordre de 2 à 3 cas pour 100.000 habitants/an. Il s'agit d'une pathologie du sujet âgé avec un âge médian au diagnostic proche de 60 ans. Très rare avant 40 ans, elle est tout à fait exceptionnelle chez l'enfant. Le sex ratio est voisin de 1.

La pathogénie de la PV est longtemps restée inexpliquée, jusqu'au printemps 2005, où plusieurs groupes de chercheurs ont décrit la présence, dans les cellules myéloïdes des patients atteints, d'une mutation unique récurrente et activatrice dans le gène de la Janus Kinase JAK2. Cette mutation JAK2V617F confère aux lignées cellulaires une hypersensibilité et une indépendance vis-à-vis de diverses cytokines dont l'érythropoïétine. Retrouvée dans plus de 90% des cas de PV (et dans la moitié des cas de thrombocythémie essentielle et de myélofibrose primitive), elle a ouvert la voie à un diagnostic moléculaire de la PV.

B - CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

La découverte de la maladie est le plus souvent fortuite, devant la constatation à l'hémogramme d'une augmentation de l'hémoglobine, de l'hématocrite et des globules rouges.

Des signes fonctionnels traduisant l'hyperviscosité sanguine peuvent attirer l'attention. Le prurit aquagénique et les crises érythromélagiques sont inconstants mais très évocateurs.

Une complication thrombotique, veineuse ou plus rarement artérielle, peut également être révélatrice. Les thromboses des veines portes ou des veines sus-hépatiques (syndrome de Budd-Chiari) sont fréquentes.

C - DIAGNOSTIC

Les paramètres déterminants à l'hémogramme qui permettent d'évoquer, voire d'affirmer, l'existence d'une polyglobulie sont les augmentations conjointes de l'hématocrite, du nombre de globules rouges et du taux d'hémoglobine.

Au-delà de 56 % d'hématocrite chez la femme et de 60 % chez l'homme, la polyglobulie est certaine. Entre 48 % et 56 % chez la femme et entre 52 % et 60 % chez l'homme, une étude isotopique de la masse sanguine est nécessaire afin d'affirmer une polyglobulie vraie et d'éliminer une hémococoncentration. L'on parlera de polyglobulie vraie si le volume globulaire total dépasse de plus de 25 % la valeur théorique normale. Le volume plasmatique total est quant à lui souvent un peu augmenté dans la PV.

La découverte récente de la mutation JAK2V617F apporte une contribution décisive au diagnostic de la PV puisqu'elle est retrouvée dans plus de 90% des cas. La recherche de cette mutation par les techniques de biologie moléculaire doit donc être rapidement réalisée pour confirmer une PV et éliminer une polyglobulie secondaire.

Si la recherche de la mutation JAK2V617F se révèle négative, le diagnostic de PV doit alors s'appuyer sur les critères habituels :

- Présence d'une splénomégalie, palpable dans environ un tiers des cas, retrouvée plus souvent après recours à l'échographie abdominale.
- Existence d'une polynucléose neutrophile et/ou d'une hyperplaquettose, retrouvées chacune dans environ la moitié des cas.
- Formation spontanée de colonies érythrocytaires endogènes traduisant l'hypersensibilité à l'érythropoïétine. Cette technique, qui peut être effectuée sur prélèvement sanguin, est de réalisation délicate et de standardisation difficile. Elle revêt cependant un grand intérêt dans des mains expérimentées.
- Taux d'érythropoïétine sérique abaissé voire normal.
- Présence d'une autre mutation de JAK2 que la V617F (mutations situées dans l'exon 12 du gène, décrites en 2007, et qui pourraient expliquer la majorité des PV V617F négatives).
- La présence d'une autre anomalie clonale acquise, recherchée en cytogénétique classique sur moelle osseuse, peut aider au diagnostic des rares cas non mutés en JAK₂.
- L'aspect histologique médullaire peut être évocateur en montrant une hyperplasie des trois lignées myéloïdes avec amas de mégacaryocytes pléiomorphes et densification de la réticuline, mais la reproductibilité entre observateurs est souvent imparfaite.

En l'absence de tout élément en faveur d'une myéloprolifération, les diverses étiologies de polyglobulie secondaire devront alors être passées en revue. La négativité de cette enquête, aussi exhaustive que possible, aboutira au diagnostic d'attente d'érythrocytose pure.

En intégrant la mutation JAK2V617F, Campbell et Green proposent dès 2005 une classification diagnostique révisée de la PV (Tableau 1). Cette classification reprend presque exactement celle du PVSG de 1996 et, contrairement à celle de l'OMS 2001, ne fait pas état de l'histologie médullaire et considère la présence de colonies érythrocytaires endogènes comme un critère mineur. L'on peut s'interroger par ailleurs sur les seuils de l'hyperplaquettose et de la polynucléose neutrophile, qui paraissent bas pour les plaquettes et au contraire élevés pour les

polynucléaires. Une évolution des critères diagnostiques OMS 2001 a été proposée en 2007-2008, intégrant cette fois l'ensemble des mutations de JAK2 (Tableau 2).

D - EVOLUTION ET COMPLICATIONS

Le risque immédiat entraîné par la PV est d'ordre thrombotique, veineux ou artériel. Ce risque est majoré par un âge supérieur à 60 ans, des antécédents de thrombose ou l'association aux autres facteurs de risque cardiovasculaire habituels. Il est surtout imputable à l'hyperviscosité sanguine, elle-même corrélée à l'hématocrite, mais d'autres facteurs peuvent être incriminés comme un syndrome d'activation plaquettaire, souvent associé à un syndrome d'activation leucocytaire et à des altérations des cellules endothéliales vasculaires.

L'évolution de la PV peut par ailleurs se faire vers deux types de transformations hématologiques : la myélofibrose secondaire et la transformation en leucémie aiguë.

La myélofibrose secondaire donne lieu de façon lentement progressive et après de longs délais d'observation à un tableau superposable à celui de la myélofibrose primitive. Pouvant sans doute être considérée comme l'évolution naturelle de la PV, elle est facilitée pour certains auteurs par une carence martiale prolongée, induite par des saignées au long cours, tandis que la stricte normalisation de la numération plaquettaire, en permanence, en retarderait l'apparition.

La transformation en leucémie aiguë est souvent précédée par une phase de myélodysplasie. Son incidence est de l'ordre de 10 % à 15 % à partir de la dixième année chez les patients soumis aux agents cytoréducteurs habituels et cette incidence continue à croître avec le temps. Sa survenue est clairement facilitée par des agents mutagènes comme le radiophosphore ou la plupart des alkylants qui ne doivent plus être qu'exceptionnellement utilisés. Le risque d'induction leucémogène de l'hydroxyurée ou du pipobroman est par contre moins avéré et ces produits interviendraient surtout en sélectionnant les formes de PV les plus évolutives et donc les plus susceptibles de subir une évolution leucémique spontanée.

E - OBJECTIFS DU TRAITEMENT

Le contrôle du risque thrombotique est l'objectif principal. Il passe impérativement par la stricte normalisation de l'hématocrite qui doit être maintenu en permanence inférieur à 45 %. De même, il est nécessaire d'abaisser en permanence la numération plaquettaire au-dessous de $450.000/\text{mm}^3$.

Ce résultat doit être obtenu en évitant les procédés thérapeutiques reconnus comme facilitant les transformations hématologiques.

La définition du traitement optimum de la PV se heurte à des difficultés résultant du manque d'essais thérapeutiques randomisés récents portant sur des effectifs suffisants pendant des délais d'observation suffisamment longs.

F - STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Si le principe des saignées en urgence n'est pas discutable pour des hémocrites très élevés, leur poursuite en tant que traitement de fond de la PV est beaucoup plus contestable.

En effet, elles ne contrôlent qu'imparfaitement le risque thrombotique en raison du caractère de plus en plus aléatoire de leur réalisation au fil du temps, de l'aggravation de l'hyperplaquetose imputable au développement d'une carence martiale profonde qu'il convient pourtant de respecter et, de façon plus générale, de l'absence d'impact sur les facteurs cellulaires thrombogènes. Certes, leur risque d'induction leucémogène est très faible. Par contre, il est possible qu'elles accélèrent l'évolution vers la myélofibrose.

Il a été récemment démontré (étude ECLAP) que l'aspirine à faible dose et en continu représentait un traitement adjuvant utile du risque thrombotique dans la PV.

Il apparaît très important par ailleurs de contrôler minutieusement, chez ces patients, tous les facteurs de risque cardiovasculaire habituels associés.

Le traitement myélofreinateur repose dans la plupart des cas sur l'hydroxyurée ou le pipobroman, aux modalités d'action très comparables. Ces produits nécessitent un traitement d'entretien continu, à la dose la plus faible possible, après la normalisation de l'hématocrite et de la numération plaquettaire obtenue dans la quasi totalité des cas. Ils sont bien tolérés, même si le pipobroman, qui contrôle mieux la numération plaquettaire que l'hydroxyurée, a pu se rendre exceptionnellement responsable d'aplasies médullaires graves.

Les interférons recombinants alpha avaient montré une bonne efficacité en terme de réponse hématologique dans les syndromes myéloprolifératifs bcr-abl négatif et dans la PV en particulier, mais leur utilisation au long cours était très limitée par des effets secondaires importants. Une forme pégylée d'interféron alpha (peginterféron alpha-2a), mieux tolérée, a récemment fait l'objet d'une étude de phase II dans la PV, confirmant son efficacité hématologique et sa bonne tolérance clinique. Dans cette étude, une réponse moléculaire a pour la première fois été observée, grâce à un suivi moléculaire en PCR du pourcentage d'allèles mutés JAK2V617F. L'interféron alpha pégylé exercerait ainsi un effet thérapeutique ciblé sur le clone malin dans la PV. D'autres études, notamment randomisées, sont néanmoins nécessaires pour affirmer la supériorité de ce médicament sur les myélofreinateurs historiques.

Enfin, actuellement, des molécules de type inhibiteur de tyrosine kinase, plus ou moins spécifiques de JAK2, déjà utilisées dans d'autres indications ou en cours de développement, sont testées dans la PV et les autres syndromes myéloprolifératifs bcr-abl négatifs dans le cadre d'essais thérapeutiques pour l'instant réservés aux phases avancées de la maladie. Ces traitements innovants représentent une voie importante de recherche et pourraient, d'ici quelques années, remplacer les traitements actuels.

L'ensemble de ces mesures doit ménager dans les tranches d'âge habituelles de la PV une espérance de vie sensiblement identique à celle d'une population témoin en minimisant considérablement l'incidence des complications thrombotiques. La surveillance attentive dont ces malades font généralement l'objet joue aussi un rôle prépondérant.

G - RECOMMANDATIONS THERAPEUTIQUES

1. Traitement d'urgence

- a) **But** : réduction rapide de l'hyperviscosité sanguine corrélée à l'élévation de l'hématocrite.
- b) **Repose sur les saignées** : 300 à 400 ml, 1 jour sur 2 ou sur 3, jusqu'à correction de l'hématocrite.

2. Traitement de fond

- a) **Buts** : maintenir de façon permanente l'hématocrite < 45% et la numération plaquettaire < 450.000/mm³.
- b) **Si malade de plus de 50 ans** : hydroxyurée ou pipobroman.
- c) **Si malade de moins de 50 ans** et dépourvu d'antécédent thrombotique : inclusion possible dans un protocole faisant appel à un interféron alpha pégylé.
- d) **Aspirine** : 100mg/j.
- e) **Contrôle strict des facteurs de risque cardiovasculaire associés** : tabac, diabète, hypertension artérielle, hypercholestérolémie, obésité.

NB. Si sujet très âgé ou à espérance de vie réduite ou incapable de se plier à un traitement régulier et à sa surveillance : une cure de radiophosphore peut être autorisée.

3. Suivi

L'essentiel de la surveillance sera assuré à domicile par le médecin traitant après que lui ait été remis, ainsi qu'au malade, un protocole écrit précisant les modalités d'administration du traitement myélofreinateur. Une fois la posologie d'entretien de l'hydroxyurée ou du pipobroman fixée, une surveillance mensuelle de l'hémogramme est suffisante.

Ces patients doivent être revus périodiquement en consultation spécialisée, tous les 6 mois ou tous les ans, afin de s'assurer de la bonne observance du traitement et de l'absence de survenue de signes évocateurs d'une transformation hématologique (développement d'une splénomégalie, apparition de cytopénies ne s'expliquant pas par un surdosage thérapeutique, apparition d'une érythromylémie).

4. Traitement des complications

D'exceptionnelles aplasies médullaires durables ont été décrites avec le pipobroman et répondent au traitement immunosuppresseur (sérum antilymphocytaire ± ciclosporine).

Les complications thrombotiques seront prises en charge par les spécialistes d'organes concernés, les modalités du traitement anticoagulant étant définies avec les hématologistes et le traitement de fond adapté par ceux-ci si nécessaire.

Les mesures thérapeutiques en cas de développement d'une myélofibrose secondaire ne diffèrent pas de celles préconisées en cas de myélofibrose primitive.

Les transformations leucémiques aiguës sont de très mauvais pronostic. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques représente le seul procédé thérapeutique potentiellement curateur mais ne peut être que rarement proposée dans les tranches d'âge habituelles de la PV vieillie.

Tableau 1. Proposition de modification des critères diagnostiques de la maladie de Vaquez. Campbell et Green. ASH 2005.

Critères majeurs

- A₁ = Volume globulaire total isotopique > 25% du volume globulaire total théorique, ou hémocrite ≥ 56% chez la femme ou ≥ 60% chez l'homme.
- A₂ = Elimination d'une polyglobulie secondaire (SaO₂ >92%, absence d'élévation du taux d'érythropoïétine sérique).
- A₃ = Splénomégalie palpable.
- A₄ = Présence de la mutation JAK2V617F ou d'une autre anomalie cytogénétique clonale acquise dans les cellules hématopoïétiques (en dehors du réarrangement bcr/abl).

Critères mineurs

- B₁ = Hyperplaquettose > 400.000/mm³
- B₂ = Polynucléose neutrophile > 10.000/mm³ (>12.500/mm³ chez des fumeurs).
- B₃ = Splénomégalie radiologique
- B₄ = Colonies érythrocytaires endogènes ou diminution du taux d'érythropoïétine sérique.

Diagnostic : A₁ + A₂ + un autre critère A
ou
A₁ + A₂ + deux critères B.

Tableau 2 : Evolution des critères diagnostique de PV

	Critères du PVSG modifiés par Pearson en 1996	Critères de l'OMS 2001	Proposition de modification des critères de l'OMS (2008)
Critères majeurs (A)	A1 : VGI > 25% de la valeur théorique ou Ht >60% chez l'homme, 56% chez la femme A2 : Pas de cause de polyglobulie secondaire A3 : Splénomégalie clinique A4 : Marqueur de clonalité	A1: VGI > à 25% de la valeur théorique ou Hb >18.5 g/dl chez l'homme, 16.5 g/dl chez la femme A2: Pas de cause de polyglobulie secondaire A3: Splénomégalie A4: Anomalie cytogénétique clonale (sauf chromosome Ph ₁) A5: Pousse spontanée de colonies érythroblastiques en culture	A1 : ↑ Hb ou ↑ Ht (*) ou ↑VGI > à 25% de la valeur théorique A2: Mutation V617F JAK2 ou similaire (i.e. mutation exon 12 de JAK2)
Critères mineurs (B)	B1 : Thrombocytose > 400 G/L B2 : Hyperleucocytose à PNN (PNN >10 G/L) B3 : Splénomégalie radiologique B4 : Pousse spontanée de colonies érythroblastiques en culture ou Epo sérique basse	B1: Thrombocytose > 400 G/L B2: Hyperleucocytose > 12 G/L B3: Panmyélose avec prolifération érythroïde et mégacaryocytaire à la biopsie médullaire B4: Epo sérique basse	B1 : Myéloprolifération des 3 lignées à la biopsie médullaire B2 : Epo sérique basse B3 : Pousse spontanée de colonies érythroblastiques en culture
Diagnostic de PV posé si :	A1 + A2 + 1 autre critère A ou A1 + A2 + 2 critères B	A1 + A2 + 1 autre critère A ou A1 + A2 + 2 critères B	Les 2 critères majeurs + 1 critère mineur ou Le premier critère majeur et 2 critères mineurs

PVSG : Polycythemia Vera Study Group ; OMS : Organisation mondiale de la Santé ; PNN : polynucléaires neutrophiles ; Epo : érythropoïétine ; VGI : volume globulaire isotopique.

(*): ↑ Hb ou ↑ Ht définis ainsi : Hb >18,5 g/dl (homme) ou >16,5 g/dl (femme) ; ou Hb ou Ht > 99th percentile des valeurs théoriques pour l'âge, le sexe, et l'altitude de résidence ; ou Hb >17 g/dl (homme) ou >15 g/dl (femme) si associé avec une augmentation confirmée de 2 g/dl par rapport aux valeurs habituelles qui ne peut être attribuée à la correction d'une carence martiale.

RÉFÉRENCES

Barbui T. The leukemia controversy in myeloproliferative disorders: is it a natural progression of disease, a secondary sequela of therapy, or a combination of both? *Semin Hematol* 2004; 41:15-17.

Campbell PJ, Green AR. Management of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am Soc Hematol Educ Program* 2005:201-8.

Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Br J Haematol* 2005;128:275-90.

James C, Ugo V, Le Couedic JP, Staerk J, Delmonneau F, Lacout C, Garcon L, Raslova H, Berger R, Bennaceur-Griscelli A, Villeval, JL, Constantinescu SN, Casadevall N, Vainchenker W. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature* 2005; 1144-1148.

Kiladjian JJ, Gardin C, Renoux M, *et al.* Long-term outcomes of polycythemia vera patients treated with pipobroman as initial therapy. *Hematol J* 2003; 4: 198-207.

Kiladjian JJ, Cassinat B, Chevret S, Turlure P, Cambier N, Roussel M, Bellucci S, Grandchamp B, Chomienne C, Fenaux P. Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. *Blood* 2008; 112:3065-72.

Kiladjian JJ, Chomienne C, Fenaux P. Interferon-alpha therapy in bcr-abl-negative myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* 2008; 22:1990-8.

Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, *et al.* Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2004; 350:114-24.

McMullin MF, Bareford D, Campbell P, *et al.* Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis. *Br J Haematol* 2005;130:174-95.

Najean Y, Rain JD. The very long-term evolution of polycythemia vera: an analysis of 318 patients initially treated by phlebotomy or 32P between 1969 and 1981. *Semin Hematol* 1997; 34:6-16.

Najean Y, Rain JD. Treatment of polycythemia vera: the use of hydroxyurea and pipobroman in 292 patients under the age of 65 years. *Blood* 1997;90:3370-7.

Najean Y, Rain JD. Treatment of polycythemia vera: use of 32P alone or in combination with maintenance therapy using hydroxyurea in 461 patients greater than 65 years of age. *Blood* 1997; 89:2319-27.

Pardanani A. JAK2 inhibitor therapy in myeloproliferative disorders: rationale, preclinical studies and ongoing clinical trials. *Leukemia* 2008; 22:23-30.

Passamonti F, Lazzarino M. Treatment of polycythemia vera and essential thrombocythemia: the role of pipobroman. *Leuk Lymphoma* 2003;44:1483-8.

Pearson TC, Messinezy M. The diagnostic criteria of polycythaemia rubra vera. *Leuk Lymphoma* 1996; 22:87-93.

Pierre R, Imbert M, Thiele J, *et al.* Polycythaemia vera. IARC Press. Ed Lyon 2001: 32-4.

Rain JD. Maladie de Vaquez. *Rev. Prat.* 2005; 55:1659-68.

Scott LM, Tong W, Levine RL, Scott MA, Beer PA, Stratton MR, Futreal PA, Erber WN, McMullin MF, Harrison CN, Warren AJ, Gilliland DG, Lodish HF, Green AR. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N Engl J Med.* 2007; 356:459-68.

Spivak JL. Polycythemia vera: myths, mechanisms and management. *Blood* 2002; 100:4272-90.

Tefferi A, Thiele J, Orazi A, *et al.* Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood* 2007; 110:1092-7.

Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia.* 2008; 22:14-22.

Ugo V. *Maladie de Vaquez Rev Prat.* 2006; 56:1941-7.

Vainchenker W, Constantinescu SN. A unique activating mutation in JAK2(V617F) is at the origin of polycythemia vera and allows a new classification of myeloproliferative diseases. *Am Soc Hematol Educ Program* 2005: 195-200.

SYNDROMES MYELODYSPLASIQUES (SMD)

Les SMD sont des affections clonales de cellules souches pluripotentes ou myéloïdes caractérisées par une hématopoïèse inefficace responsable de cytopénies sanguines qui contrastent avec une moelle généralement riche. De plus, les SMD évoluent fréquemment en leucémie aiguë myéloïde (LAM). Ils prédominent chez les sujets âgés avec une médiane d'âge de l'ordre de 70 ans. Leur incidence est de 4 à 5 pour 100.000 personnes et par an.

Ce texte s'efforce d'être un consensus entre hématologistes cliniciens et biologistes français sur les examens à effectuer devant un SMD suspecté ou confirmé, les classifications et le traitement.

A - BILAN DIAGNOSTIQUE

L'interrogatoire et l'examen clinique rechercheront l'ancienneté des cytopénies, un agent étiologique éventuel (radiothérapie, chimiothérapie, exposition professionnelle, notamment aux dérivés du benzène ou aux radiations ionisantes, pouvant donner lieu à indemnisation...), des signes de pathologie dysimmunitaire fréquemment associés (polychondrite, vascularite..), le retentissement clinique des cytopénies, l'existence de tuméfactions des organes hématopoïétiques superficiels (splénomégalie principalement).

Sur le plan biologique, sont considérés comme indispensables les examens suivants :

- Hémogramme avec réticulocytes et examen des frottis sanguins.
- Myélogramme avec décompte du pourcentage de blastes, évaluation de la dysmyélopoïèse et coloration de Perls.
- Caryotype médullaire avec, en cas d'échec (<20 mitoses), étude en FISH à la recherche d'une monosomie 7 et d'une trisomie 8 chez les sujets jeunes, ou d'une délétion 5q si le tableau hématologique est évocateur.

Ces examens seront répétés en cas d'évolutivité.

- Dosage sérique d'érythropoïétine (Epo) dans les formes à risque faible ou intermédiaire.
- Une ferritinémie et des examens à visée de diagnostic différentiel ou pour éliminer une cause associée d'anémie (carence en fer, carence en B12 ou en folates, insuffisance rénale, hépatite, syndrome inflammatoire, hypothyroïdie, pic monoclonal).
- recherche de la mutation JAK 2, fréquemment positive dans les anémies réfractaires sidéroblastiques avec thrombocytose

Par ailleurs :

- La biopsie médullaire n'est considérée comme indispensable que si l'aspiration médullaire n'est pas concluante, ne permettant notamment pas d'éliminer notamment une aplasie ou une myélofibrose.

- Le typage HLA est recommandé chez tous les patients de moins de 65 ans dans l'hypothèse d'une allogreffe ultérieure.
- On recommande l'inclusion des patients au registre national des SMD coordonné par le Groupe Français des Myélodysplasies (GFM) et la conservation d'échantillons cellulaires et sériques, avec l'accord écrit des patients.

B - CLASSIFICATIONS DIAGNOSTIQUES, PRONOSTIQUES ET CRITERES DE REPONSE

Dans la mesure où certaines des propositions de la classification OMS (élimination des AREB-T et des LMMC du domaine des SMD, appréciation de la dysmyélopoïèse multilignée) restent discutées, on recommande de classer les patients à la fois avec le FAB et l'OMS (Tableaux 1 et 2)

Il est par ailleurs indispensable de classer les malades selon la classification pronostique IPSS en risque bas, intermédiaire I, intermédiaire II et élevé (Tableau 3). Il est habituel de regrouper les risques bas et intermédiaire I en « faible risque » et les risques intermédiaire II et élevé en « haut risque », cette séparation étant souvent utilisée pour les approches thérapeutiques.

Il est possible mais encore incertain, que certains paramètres autres que ceux inclus dans l'IPSS aient une valeur pronostique indépendante, comme l'existence d'une dysplasie multilignée et le niveau d'expression de certains gènes comme mdr ou WT1, les mutations de RAS ou d'autres gènes.

Pour les critères de réponse, il est fortement conseillé d'utiliser ceux de l'IWG 2006 qui, à côté des notions de rémission complète et partielle, définit « l'amélioration hématologique », mineure ou majeure sur chacune des lignées myéloïdes. Il est également recommandé d'évaluer l'effet des traitements sur l'amélioration de la qualité de vie, en utilisant des grilles comme le FACT-An, le QLQ-C30, etc...

C - APPROCHES THERAPEUTIQUES

A ce jour, il existe un consensus sur le fait que l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est le seul traitement potentiellement curatif dans les SMD. En dehors de l'allogreffe, on sépare schématiquement les patients à « haut risque » (IPSS élevé ou intermédiaire I/II) et les patients à « faible risque » (IPSS bas ou intermédiaire I).

1. Allogreffe de CSH

Ses indications sont résumées dans le Tableau 5. L'efficacité de l'allogreffe myéloablative classique est bien démontrée et sa toxicité bien connue. Le recul manque encore pour l'allogreffe à conditionnement atténué, mais des travaux récents montre qu'elle est susceptible également d'entraîner des rémissions prolongées Sa toxicité est moindre que celle de l'allogreffe classique mais les rechutes sont plus fréquentes qu'avec l'allogreffe classique. Elle ne peut donc pas se substituer à l'allogreffe classique et elle n'est actuellement proposée qu'aux patients présentant une contre indication à cette dernière (âge >50 à 55 ans ou co-morbidités).

A ce jour, aucun conditionnement d'allogreffe classique ou atténué n'apparaît clairement supérieur aux autres. Le fait de faire précéder ou non l'allogreffe d'un traitement pour réduire la blastose ou, plus généralement, le clone SMD avec conditionnement, en recourant à la chimiothérapie ou à un agent hypométhylant, reste discuté et fait l'objet d'essais randomisés multicentriques. On recommande cependant ce traitement préalable au minimum dans les greffes non myéloablatifs. Une chimiothérapie préalable est d'autant plus souvent proposée que le patient a de bonnes chances d'y répondre (excès important de blastes médullaires, caryotype normal...). En effet, les allogreffes effectuées après échec de chimiothérapie ont un très mauvais pronostic. En cas de net excès de blastes et de caryotype défavorable (-7/ del 7q ou complexe), un agent hypométhylant est de plus en plus souvent proposé.

A la suite notamment d'une étude conjointe de l'IBMTR et de l'équipe de Seattle (Blood, 2004), la tendance est d'allogreffer rapidement les patients en score intermédiaire II ou élevé et de ne pas allogreffer d'emblée les patients ayant un IPSS faible, l'attitude pour les patients intermédiaires I étant à discuter en fonction de la présence d'un excès de blastes médullaires, de cytopénies importantes, etc...

Enfin, les résultats des allogreffes effectuées à partir de donneurs non apparentés sont devenus identiques à ceux des greffes apparentées, justifiant donc la recherche d'un tel donneur y compris pour les allogreffes à conditionnement atténué.

2. Traitement des SMD de haut risque (IPSS élevé ou intermédiaire II) en dehors de l'allogreffe (tableau 6)

Les résultats d'un essai de phase III (essai AZA 001) incluant plus de 350 SMD de risque élevé ou intermédiaire 2 ayant démontré un avantage de survie en faveur d'un agent hypométhylant, l'azacytidine (AZA), par rapport à un traitement « conventionnel », en particulier un traitement symptomatique et de l'AraC à faibles doses (The Lancet Onc, 2009), l'AZA a d'obtenu (décembre 2008) une AMM européenne dans cette indication, la situant comme traitement de référence, disponible en France depuis mars 2009.

a) Agents déméthylants

L'AZA peut donc être considérée comme le traitement de référence de la plupart des SMD de risque élevé ou intermédiaire, sauf si une allogreffe ou une chimiothérapie intensive sont envisagées. Les résultats de l'essai AZA 001, notamment, ont montré :

- que l'allongement de la survie ne passait pas forcément par l'obtention d'une rémission complète (RC) ou partielle (RP),
- qu'un traitement suffisamment prolongé était nécessaire (il est recommandé de ne pas juger la réponse avant 6 cures, et de continuer en cas de réponse jusqu'à réévolution),
- que la drogue était particulièrement active en cas de -7/del7q ou de caryotype complexe,
- et que le traitement était généralement bien toléré, y compris chez des patients très âgés, car il entraînait des cytopénies moins importantes que la chimiothérapie y compris à faibles doses.

Le traitement par AZA s'effectue en injections sous cutanées 7 jours par mois. Un autre agent hypométhylant, la décitabine, n'a pas montré d'avantage significatif de survie par rapport au traitement symptomatique dans un autre essai de phase III (EORTC, ASH 2008), et ne peut de ce fait pas être recommandé à l'heure actuelle en dehors d'un essai clinique.

b) Chimiothérapie intensive

Ses indications tendent à nettement diminuer avec l'avènement de l'AZA. Elle ne peut être proposée qu'aux patients de moins de 60 à 65 ans sans contre indication. Elle donne environ 50 % de RC, mais une médiane de RC courte de 10 à 12 mois, et moins de 10 % de rémissions très prolongées. Aucune association ne s'est avérée supérieure à l'association classique anthracycline-Ara C. Un net excès de blastes médullaires au diagnostic et un caryotype normal au moment du traitement sont des facteurs pronostiques favorables de réponse. Les caryotypes complexes ont une réponse très défavorable.

La meilleure indication reconnue de chimiothérapie intensive consiste actuellement à précéder une allogreffe en cas de blastose médullaire élevée et de caryotype normal ou au moins non défavorable. En l'absence de perspective d'allogreffe, elle peut rester indiquée chez des sujets relativement jeunes avec blastose médullaire élevée et caryotype normal

c) Ara-C à faible dose (20 mg/m²/j en une ou deux fois, deux semaines par mois)

Ce traitement induit environ 15 % de RC et 20 % de RP, d'une durée variant de 3 à 18 mois pour les RC mais très courte pour les RP. Malgré les faibles doses, ce traitement est assez cytopéniant mais s'avère néanmoins compatible avec une prise en charge presque entièrement ambulatoire. Un caryotype normal est un facteur pronostique favorable de réponse. Dans l'essai AZA 001, l'Ara-C à faible dose s'est avérée inférieure à l'AZA en terme de survie, y compris en l'absence de caryotype défavorable, et il n'est donc pas certain qu'elle garde une quelconque indication dans les SMD de risque élevé.

3. Traitements des SMD de faible risque (Tableau 7)

Ils visent avant tout à corriger les cytopénies, principalement l'anémie.

Pour l'anémie, la tendance est de plus en plus à instaurer un traitement susceptible de prévenir les transfusions et de maintenir un taux d'Hb en permanence supérieur à 10-11 g, en opposition avec un traitement transfusionnel simple où, par définition, le taux d'Hb se situe la plupart du temps en dessous de 10 g, ce qui entraîne un retentissement sur la qualité de vie (fatigue notamment).

a) Traitement de l'anémie

Un traitement par Epo recombinante) est recommandé (indication hors AMM, rappelons le) si le taux d'Epo endogène est inférieur à 500 U/l et si le rythme transfusionnel n'est pas trop élevé (en pratique < 2CG/mois). Dans ce cas, les taux de réponse à l'Epo alpha ou bêta délivrés à raison de 60000 Un/semaine avec ou sans G-CSF, sont de l'ordre de 40 % à 60 %. La réponse est observée dans les 12 semaines et il n'est pas nécessaire de poursuivre au delà en cas d'échec. La darbepoïétine (DAR) paraît aussi efficace que les Epo classiques, à des doses hebdomadaires de 150 à 300ug. En cas de réponse, il faut adapter les doses pour maintenir un taux d'Hb compris entre 11g et 12,5 g selon les recommandations de l'AFSSAPS. Deux publications (Blood, 2007 ; JCO, 2008) suggèrent fortement qu'en corrigeant l'anémie des SMD de faible risque par Epo ou DAR, on améliore la survie par rapport au traitement purement transfusionnel.

Le lénalidomide est très efficace dans les formes avec délétion chromosomique 5q, surtout si la del 5q est isolée, avec des taux de réponse sur l'anémie de 65 à 75 %. Le principal effet secondaire est la survenue d'une neutropénie et d'une thrombopénie pendant les premières semaines du traitement, qu'il convient de surveiller étroitement. Il s'agit d'une utilisation hors AMM, plutôt en deuxième ligne après

Epo ou DAR (du fait de la suspicion, en cours d'analyse, de cas où le lénalidomide aurait accéléré l'évolution de certains SMD avec del 5q.

Dans les SMD sans délétion 5q n'ayant pas répondu ou ayant rechuté après Epo ou DAR, le lénalidomide et les agents hypométhylants sont en cours d'investigation pour la correction de l'anémie

Le thalidomide est efficace sur l'anémie dans 30 % des cas environ mais peu efficace sur les autres lignées. Au delà de 150 à 200 mg/j, voire moins, il est toutefois souvent mal toléré (sommolence, constipation, neuropathie périphérique). Ce produit peut être actuellement obtenu en indication hors AMM.

b) Traitement de la neutropénie

Si le G-CSF peut corriger la neutropénie dans deux tiers des cas environ, y compris à faible dose, sa place est incertaine car son impact sur le risque infectieux et la survie n'est pas démontrée. En cas de blastose médullaire > 15-20 %, il a été incriminé dans certains cas de progression en LAM. On peut cependant éventuellement l'utiliser en courte durée, en cas d'épisodes infectieux graves, voire au plus long cours chez des patients très neutropéniques présentant des infections répétées.

c) Traitement de la thrombopénie

Il n'y a pas actuellement de facteur thrombopoïétique disponible en AMM, mais il existe des essais thérapeutiques dans les SMD avec des analogues de la thrombopoïétine, notamment le produit AMG 531 (Romiplastim). Les androgènes, notamment le Nilevar ou le Danatrol, donnent environ 30 % de réponses, certaines d'entre elles pouvant être durables et associées à une androgéno-dépendance.

d) Traitement immunosuppresseur

Il est basé sur la constatation dans certains SMD de proliférations oligoclonales T ayant une activité inhibitrice sur les CFU-GM, réversible après traitement par le sérum antilymphocytaire (SAL). Le SAL, seul ou associé à la ciclosporine, donne 20 à 35 % de réponses avec amélioration des cytopénies. Les résultats apparaissent meilleurs dans les formes **des sujets relativement jeunes, sans excès de blastes, présentant plusieurs cytopénies, avec un caryotype normal, de phénotype HLA-DR15, dépendant des transfusions érythrocytaires depuis moins d'un an, et peut-être porteurs d'un clone HPN.**

4. Traitements symptomatiques

Leur rôle dans les SMD reste fondamental.

a) Transfusions érythrocytaires

Les recommandations transfusionnelles ne sont pas spécifiques par rapport aux autres hémopathies chroniques. Il est recommandé de transfuser en dessous de 8 g d'Hb ou à un seuil plus élevé en cas de comorbidité ou de mauvaise tolérance de l'anémie (fréquentes dans ces tranches d'âge). Il est nécessaire de transfuser un nombre suffisant de concentrés érythrocytaires pour remonter le taux d'Hb nettement au dessus de 10 g, pour éviter un état d'asthénie permanente.

b) Transfusions plaquettaires

Chez les patients recevant un traitement intensif, les recommandations sont les mêmes qu'en matière de leucémies aiguës.

En l'absence de traitement actif, on limitera les transfusions de plaquettes aux patients présentant un syndrome hémorragique ou chez lesquels, par exemple, un geste invasif est envisagé.

c) *Traitement des infections*

Il est identique à celui préconisé chez tous les patients neutropéniques. Il est important que ces malades détiennent à domicile, à l'avance, une association orale d'antibiotiques de type amoxicilline-acide clavulanique et ciprofloxacine, à débiter au moindre problème infectieux. L'utilisation d'un traitement prophylactique primaire ou surtout secondaire par levofloxacine et/ou posaconazole peut être à discuter au coup par coup.

5. Traitement chélateur du fer

Il est recommandé de débiter un traitement chélateur du fer lorsque la ferritine dépasse 1000 à 1500 ng/ml, chez les patients présentant un score IPSS bas ou intermédiaire I, c'est à dire un relativement bon pronostic. Le traitement de référence reste la déféroxamine par voie sous cutanée prolongée grâce à une pompe à perfusion continue, ou par voie sous-cutanée directe (1g soit 2 flacons de 500 mg à diluer dans une seule ampoule de solvant, une ou deux fois par jour en injection sous cutanée très lente). En cas d'effet secondaire (rétinopathie, trouble de l'audition, réaction d'hypersensibilité locale), on dispose maintenant d'un chélateur par voie orale : l'ICL670 ou déférasirox, dont l'intérêt dans les SMD de faible risque vient d'être validé dans deux séries importantes de SMD et possédant l'AMM dans cette indication. (ASH 2008) Un autre chélateur oral, la défériprone, n'a pas d'AMM dans les SMD.

6. Traitement de la leucémie myélomonocytaire chronique

En l'absence de signes de myéloprolifération (splénomégalie, hyperleucocytose, myélémie, voire localisations viscérales), son traitement ne semble pas devoir différer de celui des autres SMD Présentant les mêmes caractéristiques (à la monocytose près). En présence de signes de myéloprolifération, l'hydroxyurée reste le traitement myélofreinateur de référence même si son efficacité est assez limitée. Les hypométhylants sont en cours d'investigation dans cette situation.

Tableau 1 : FAB classification

MDS Subtype	% of Peripheral % Bone Marrow	
	Blasts	Blasts
Refractory Anemia	<1	<5
Refractory Anemia with Ringed Sideroblasts	<1	<5
Refractory Anemia with Excess Blasts	<5	5-20
Refractory Anemia with Excess Blasts in Transformation	>5	21-29
Chronic Myelomonocytic Leukemia	<5	<20

According to the French-American-British group (FAB), MDS consists of five clinical syndromes. The classification is based upon blood and bone marrow morphology. The morphological criteria of subdividing MDS into the five syndromes are:

- the number of blasts and ringed sideroblasts in the bone marrow,
- the number of blasts and monocytes in the peripheral blood
- the presence of Auer rods.

The five subtypes of MDS according to FAB are :

- Refractory Anaemia (RA) with bone marrow myeloblasts less than 5 % of the hematopoietic cells, and peripheral blood blasts less than 1 %. Ringed sideroblasts may or may not be present in the bone marrow.
- Refractory Anaemia with ringed sideroblasts (RARS) with RA presenting with ringed sideroblasts making up 15 % or more of the erythroid precursors.
- Refractory Anaemia with excess blasts (RAEB) with 5 – 20 % of the bone marrow cells is made up of myeloblasts. Peripheral blood blasts are less than 5 %. Here, the number of ringed sideroblasts doesn't make a difference. Moreover, there is a higher risk of transformation into leukemia.
- Refractory Anaemia with excess blasts in transformation (RAEB-t) with about 20 – 30 % of the bone marrow cells is made up of myeloblasts and the peripheral blood blasts being less than 5 %. Auer Rods are usually present. The number of ringed sideroblast doesn't make a difference.
- Chronic Myelomonocytic leukemia (CMML) with monocytes' count greater than 109/L with any of the subtypes presented earlier

Tableau 2: WHO classification (recently modified in 2008)

It introduces some modifications compared to FAB classification:

- It divides the categories RA and RARS into 2 subgroups, according to whether the diseases limited to red cell precursors or also involves granulocytic and /or platelet precursors
- It considers separately MDS having the 5q [5q -].chromosomal deletion
- It separates RAEB in RAEB-1 (5 to 10 % of blasts medullar) and the RAEB-2 (11 to 20 % of marrow blasts).

It considers the following groups:

- Refractory cytopenias with unilineage dysplasia (RA, RN or RT or 2 cytopenias with only one dysplasia)
- RA with ringed sideroblasts (PRARS)
- Refractory Cytopenias with multilineage dysplasia with or without ringed sideroblasts (RSMD)
- Refractory Anaemia with excess of blasts (RAEB) :
 - RAEB-1 (5 - 10 % of marrow blasts)
 - RAEB-2 (11 - 20 % of marrow blasts)
- unclassifiable MDS
- MDS associated with isolated 5q- (5q –syndrome)
- Unclassified MDS, which include in particular a provisional entity of RA with ringed sideroblasts and thrombocytosis (RARS-T) with frequent JAK 2 mutation

Tableau 3: International Prognostic scoring system (IPSS)

	Points				
	0	0.5	1	1.5	2
% marrow blastes	<5%	5%-10%	-	11%-20%	21%-30%
Karyotype [#]	fav.	interm.	defav.	-	-
Cytopenias	0-1	2-3	-	-	-
[#] Karyotype	good	intermediate	poor		
	normal	other	anomalies du 7		
	-Y		anomalies		
	del(5q)		complexes		
	del(20q)		(≥ 3 anomalies)		

Faible risque (Low) :	score = 0
Risque intermédiaire 1 (INT-1) :	score de 0.5 à 1
Risque intermédiaire 2 (INT-2) :	score de 1.5 à 2
Haut risque (High) :	score ≥ à 2.5

Table 4 : IWG response criteria in MDS (revised in 2006)

ALTERING DISEASE NATURAL HISTORY
1. Complete remission (CR)
<i>Bone marrow evaluation:</i> Repeat bone marrow showing less than 5% myeloblasts with normal maturation of all cell lines, with no evidence for dysplasia. [‡] When erythroid precursors constitute less than 50% of bone marrow nucleated cells, the percentage of blasts is based on all nucleated cells; when there are 50% or more erythroid cells, the percentage blasts should be based on the nonerythroid cells.
<i>Peripheral blood evaluation</i> (absolute values must last at least 2 months) Hemoglobin greater than 11 g/dL (untransfused, patient not on erythropoietin) Neutrophils 1500/mm ³ or more (not on a myeloid growth factor) Platelets 100 000/mm ³ or more (not on a thrombopoetic agent) Blasts, 0% No dysplasia [‡]
2. Partial remission (PR) (absolute values must last at least 2 months): All the CR criteria (if abnormal before treatment), except :
<i>Bone marrow evaluation:</i> Blasts decreased by 50% or more over pretreatment, or a less advanced MDS FAB classification than pretreatment. Cellularity and morphology are not relevant.
3. Stable disease Failure to achieve at least a PR, but with no evidence of progression for at least 2 months.
4. Failure Death during treatment or disease progression characterized by worsening of cytopenias, increase in the percentage bone marrow blasts, or progression to an MDS FAB subtype more advanced than pretreatment.
5. Relapse after CR or PR one or more of the following: a) Return to pretreatment bone marrow blast percentage. b) Decrement of 50% or greater from maximum remission/response levels in granulocytes or platelets. c) Reduction in hemoglobin concentration by at least 2 g/dL or transfusion dependence. [§]
6. Disease progression a) For patients with less than 5% blasts: a 50% or more increase in blasts to more than 5% blasts. b) For patients with 5% to 10% blasts: a 50% or more increase to more than 10% blasts. c) For patients with 10% to 20% blasts: a 50% or more increase to more than 20% blasts. d) For patients with 20% to 30% blasts: a 50% or more increase to more than 30% blasts. e) One or more of the following: 50% or greater decrement from maximum remission/response levels in granulocytes or platelets, reduction in hemoglobin concentration by at least 2 g/dL, or transfusion dependence. [§]
7. Disease transformation Transformation to AML (30% or more blasts).
8. Survival and progression-free survival (See Table 2.)
CYTOGENETIC RESPONSE (Requires 20 analyzable metaphases using conventional cytogenetic techniques.) <i>Major:</i> No detectable cytogenetic abnormality, if preexisting abnormality was present. <i>Minor:</i> 50% or more reduction in abnormal metaphases. Fluorescent in situ hybridization may be used as a supplement to follow a specifically defined

cytogenetic abnormality.
<p>QUALITY OF LIFE</p> <p>Measured by an instrument such as the FACT Questionnaire.</p> <p>Clinically useful improvement in specific domains:</p> <p>Physical</p> <p>Functional</p> <p>Emotional</p> <p>Social</p> <p>Spiritual</p>
HEMATOLOGIC IMPROVEMENT (HI)
(Improvements must last at least 2 months in the absence of ongoing cytotoxic therapy.)
Hematologic improvement should be described by the number of individual, positively affected cell lines (eg, HI-E; HI-E + HI-N; HI-E + HI-P + HI-N).
<p>1. Erythroid response (HI-E)</p> <p><i>Major response:</i> For patients with pretreatment hemoglobin less than 11 g/dL, greater than 2 g/dL increase in hemoglobin; for RBC transfusion-dependent patients, transfusion independence.</p> <p><i>Minor response:</i> For patients with pretreatment hemoglobin less than 11 g/dL, 1 to 2 g/dL increase in hemoglobin; for RBC transfusion-dependent patients, 50% decrease in transfusion requirements.</p>
<p>2. Platelet response (HI-P)</p> <p><i>Major response:</i> For patients with a pretreatment platelet count less than 100 000/mm³, an absolute increase of 30 000/mm³ or more; for platelet transfusion-dependent patients, stabilization of platelet counts and platelet transfusion independence.</p> <p><i>Minor response:</i> For patients with a pretreatment platelet count less than 100 000/mm³, a 50% or more increase in platelet count with a net increase greater than 10 000/mm³ but less than 30 000/mm³.</p>
<p>3. Neutrophil response (HI-N)</p> <p><i>Major response:</i> For absolute neutrophil count (ANC) less than 1500/mm³ before therapy, at least a 100% increase, or an absolute increase of more than 500/mm³, whichever is greater.</p> <p><i>Minor response:</i> For ANC less than 1500/mm³ before therapy, ANC increase of at least 100%, but absolute increase less than 500/mm³.</p>
<p>4. Progression/relapse after HI: One or more of the following: a 50% or greater decrement from maximum response levels in granulocytes or platelets, a reduction in hemoglobin concentration by at least 2 g/dL, or transfusion dependence.[§]</p>
For a designated response (CR, PR, HI), all relevant response criteria must be noted on at least 2 successive determinations at least 1 week apart after an appropriate period following therapy (eg, 1 month or longer).
*The presence of mild megaloblastoid changes may be permitted if they are thought to be consistent with treatment effect. However, persistence of pretreatment abnormalities (eg, pseudo-Pelger-Hüet cells, ringed sideroblasts, dysplastic megakaryocytes) are not consistent with CR.
In some circumstances, protocol therapy may require the initiation of further treatment (eg, consolidation, maintenance) before the 2-month period. Such patients can be included in the response category into which they fit at the time the therapy is started.
§In the absence of another explanation such as acute infection, gastrointestinal bleeding, hemolysis, and so on.

Tableau 5 : Allogreffe de CSH dans les SMD

Patient ayant un donneur HLA identique

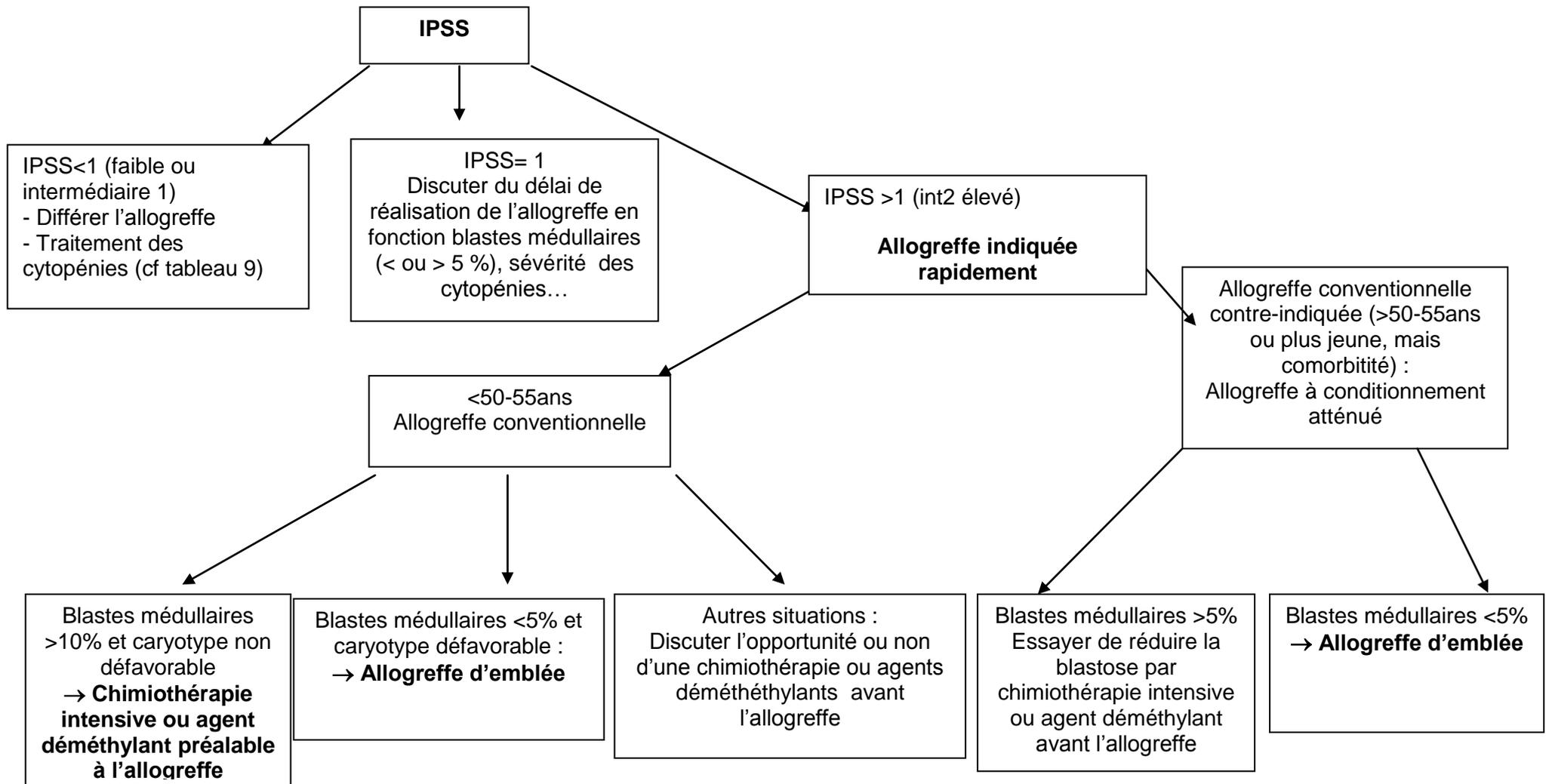


Tableau 6 : Traitement des SMD de « haut risque » (IPSS élevé ou int 2) en dehors de l'allogreffe

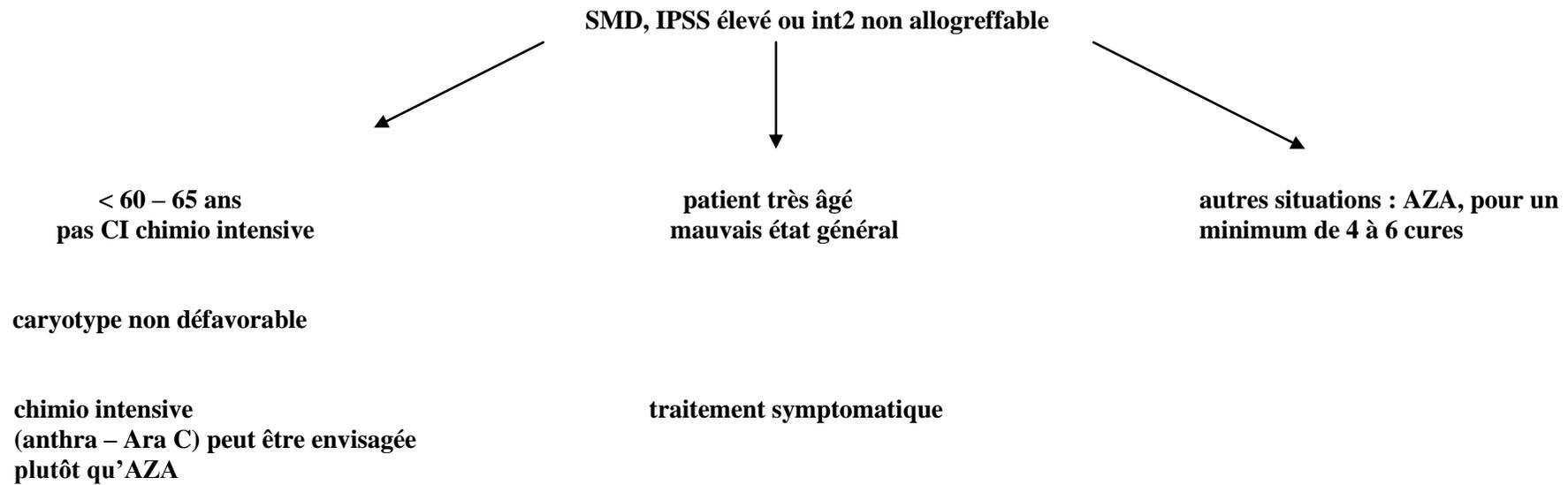
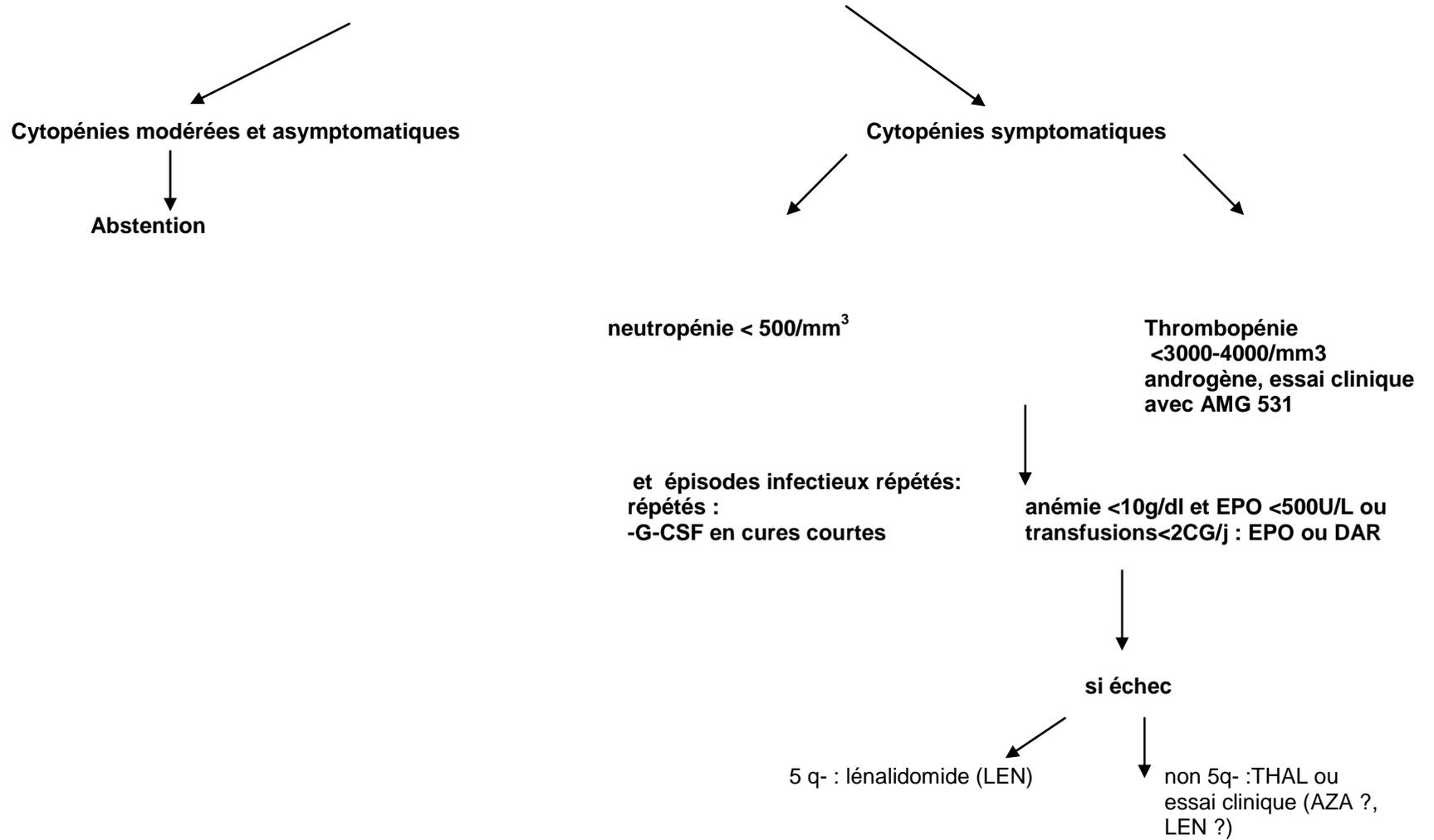


Tableau 7 : Traitement des SMD de « faible risque » (IPSS élevé ou int 2) en dehors de l'allogreffe



THROMBOPENIES AUTO-IMMUNES

Ces recommandations s'appliquent aux purpuras thrombopéniques auto-immuns (PTAI) qu'ils soient isolés ou satellites d'une autre affection.

A - INCIDENCE

L'incidence des thrombopénies auto-immunes est évaluée autour d'un cas pour 10.000 personnes et par an, au moins 50% des cas survenant chez l'enfant. L'incidence de la mortalité de la thrombopénie est imprécise mais probablement inférieure à 2% ; la moitié des décès survenant dans les semaines qui suivent le diagnostic, l'autre moitié chez des patients présentant une thrombopénie auto-immune réfractaire aux thérapeutiques.

B – DIAGNOSTIC

Il est posé par exclusions devant une thrombopénie le plus souvent isolée, sans autre anomalie de l'hémogramme après examen attentif du frottis sanguin par le biologiste, un myélogramme montrant une moëlle normale et riche en mégacaryocytes, l'absence d'autres anomalies de l'hémostase ou de la coagulation et l'absence de splénomégalie. Lorsque la thrombopénie est de découverte fortuite et qu'il n'existe aucune manifestation hémorragique, il faut s'assurer qu'il ne s'agit pas d'une fausse thrombopénie par agglutination in vitro, liée à un anticorps uniquement actif lorsque les plaquettes sont prélevées sur EDTA, et effectuer une numération sur tube citraté ou sur sang capillaire. La pratique du myélogramme peut pour certains être limitée aux sujets âgés (plus de 60 ans) et/ou lorsqu'il existe une autre anomalie de l'hémogramme ou une absence de réponse au traitement de première intention. La morphologie des plaquettes est normale, en dehors d'une augmentation possible du volume plaquettaire moyen. La recherche d'anticorps anti-plaquettes, sauf cas particulier, n'est ni nécessaire ni suffisante pour porter le diagnostic de purpura thrombopénique auto-immun. Il convient toujours de rechercher la responsabilité dans la thrombopénie d'une prise médicamenteuse et/ou d'une transfusion (purpura post-transfusionnel).

C – PHYSIOPATHOLOGIE

La maladie est due à la présence d'un auto-anticorps, le plus souvent IgG, qui se fixe sur la membrane des plaquettes et entraîne leur destruction par les phagocytes mononucléés, en particulier spléniques. La thrombopoïèse est le plus souvent normale ou augmentée mais peut être diminuée dans environ 30% des cas du fait de l'interaction de l'auto-anticorps avec les mégacaryocytes.

D – BILAN

Outre les examens nécessaires au diagnostic, la réalisation des examens suivants est recommandée :

- recherche d'anticorps anti-nucléaires et anti-SSA et, en cas de positivité, d'anticorps anti-DNA et anti-ECT, à la recherche d'un lupus érythémateux aigu disséminé ou d'une autre connectivite associée.
- sérodiagnostics à la recherche d'une infection par le VIH ou le VHC.
- dosage de la TSH en cas de signes, mêmes discrets, de dysthyroïdie,
- recherche d'anticorps anti-phospholipides (recherche d'anticoagulant circulant lupique et d'anticorps anticardiolipines) surtout en présence d'antécédents d'accidents thrombotiques veineux ou artériels et/ou d'avortements à répétition, dans l'hypothèse d'un syndrome des anti-phospholipides.
- électrophorèse des protides et/ou dosage pondéral des IgG-A-M (dépistage d'un déficit immunitaire commun variable).

E – EVOLUTION

Deux modes évolutifs du purpura thrombopénique auto-immun peuvent être observés :

1. le purpura aigu est fréquent chez l'enfant (70 à 80% des cas), s'accompagne souvent d'un syndrome hémorragique important au moment du diagnostic et évolue vers la guérison complète, sans rechute, avec ou sans traitement par corticoïdes ou immunoglobulines, en quelques jours à six mois (les guérisons spontanées après 6 mois, chez les sujets non splénectomisés, sont exceptionnelles).
2. le purpura chronique survient plus fréquemment chez l'adulte (60 à 70% des cas), a un début plus volontiers insidieux et nécessite, pour obtenir une guérison complète, la mise en œuvre de thérapeutiques autres que les corticoïdes et les immunoglobulines.

Le syndrome hémorragique est en règle limité à un purpura, des ecchymoses et/ou des saignements muqueux (épistaxis, bulles hémorragiques endo-buccales, méno-métrorragies), et survient essentiellement chez des malades ayant moins de $20 \times 10^9/l$, voire moins de $10 \times 10^9/l$, plaquettes. Il peut être évalué par l'appréciation d'un score. Un accident hémorragique grave (hémorragie méningée, hémorragie des gaines nerveuses ou hémorragie digestive) est presque toujours précédé par un syndrome hémorragique cutanéomuqueux.

F – TRAITEMENT

- Du fait de l'impossibilité de différencier a priori les malades qui vont évoluer sur un mode aigu ou chronique, le traitement sera en règle initialement limité aux corticoïdes et aux immunoglobulines à fortes doses pendant, au moins, les six premiers mois d'évolution.
- Seuls les malades ayant moins de $50 \times 10^9/l$ (voire $30 \times 10^9/l$) plaquettes seront traités.
- L'existence d'un syndrome hémorragique cutané et/ou muqueux justifie un traitement. L'abstention thérapeutique peut être proposée aux malades asymptomatiques.

- Un traitement par corticoïdes (1 mg/kg/j de prednisone pendant 3 semaines à 2 mois avec diminution puis arrêt progressif) est la règle au début de la maladie. Un traitement par immunoglobulines polyvalentes à fortes doses (1 g/kg à J1 éventuellement renouvelé à J3 en cas d'inefficacité) ou par corticoïdes à fortes doses par voie veineuse sous la forme de bolus de méthylprednisolone (15 mg/kg/j sans dépasser 1 g, 3 jours de suite), associé dans les 2 cas à une corticothérapie par voie orale, est réservé aux patients présentant un syndrome hémorragique sévère car leur action est plus rapide que la prednisone par voie orale.
- La dapsons (100 mg/j), le danazol (50 à 400 mg/j), la corticothérapie par voie orale à forte dose sous la forme de dexaméthasone (40mg/j pendant 4 jours), les immunoglobulines anti-D (50 à 75µg/kg/j) ou en cas d'échec les alcaloïdes de la pervenche (vinblastine) peuvent représenter des traitements alternatifs à cette période de la maladie.
- Sauf dans les rares cas où existe un syndrome hémorragique mettant en jeu le pronostic vital immédiat, les transfusions de plaquettes n'ont pas de place dans cette pathologie.
- Après au moins 6 mois d'évolution, si les plaquettes restent inférieures à $30 \times 10^9/l$, si le patient ne présente pas de contre-indication et d'autant plus qu'il accuse un syndrome hémorragique, la splénectomie est la règle. Elle est efficace dans 70 % des cas.

Il est impératif de vacciner préalablement à la splénectomie les malades contre le pneumocoque, l'Haemophilus influenzae et, pour certain, le méningocoque, en particulier chez l'enfant. Pour certaines équipes, cette vaccination sera faite après 2 à 4 mois d'évolution du PTAI, dans l'hypothèse où une splénectomie s'avérerait ensuite nécessaire. Une sensibilisation du patient au risque de survenue d'accident infectieux brutal et grave à germe encapsulé est indispensable (remise d'une carte d'information). Un traitement à vie par pénicilline en post-splénectomie est discuté par certains.

- Un traitement par l'anticorps monoclonal anti-CD20 rituximab (4 injections hebdomadaires de 375mg/m²) peut être une alternative à la splénectomie. La vaccination contre le pneumocoque et l'Haemophilus influenzae est indispensable au moins 15 jours avant la première injection de l'anticorps, si elle n'a pas été réalisée auparavant, au cas où une splénectomie s'avérerait ultérieurement nécessaire.
- D'autres traitements (danazol, ciclosporine, interféron, immunosuppresseurs, polychimiothérapie, plasmaphérèse, autogreffe de moelle osseuse, ...) se sont montrés efficaces dans quelques cas mais doivent être réservés aux malades présentant une thrombopénie sévère, compliquée de syndrome hémorragique, en échec ou en contre-indication des traitements précédents.
- Les agonistes du récepteur de la thrombopoïétine, qui visent à augmenter la production médullaire de plaquettes, pourraient dans un avenir proche trouver une place de choix dans cette affection.

G - REPONSE AU TRAITEMENT

- La réponse peut consister en une rémission complète (plaquettes $> 150 \times 10^9/l$), une rémission incomplète [50 (ou 30) $\times 10^9/l < \text{plaquettes} < 150 \times 10^9/l$ avec doublement par rapport au taux initial] ou un échec [plaquettes < 50 (ou 30) $\times 10^9/l$].

- Même si l'objectif est d'obtenir une rémission complète, un taux de plaquettes $> 50 \times 10^9/l$ (ou $30 \times 10^9/l$), stable, est un résultat satisfaisant.

H - EVOLUTION A LONG TERME

- Une rechute peut survenir, habituellement dans les 5 ans qui suivent la rémission, que le malade soit en rémission complète ou incomplète. Son incidence est évaluée à 5 à 10% des malades en rémission complète.
- A l'extrême, le tableau peut être celui d'un PTAI intermittent, tableau où se succèdent, à intervalles irréguliers, des périodes de rémission (complète ou incomplète) et de rechute, habituellement sensibles aux traitements par corticoïdes ou immunoglobulines à fortes doses. Cet état signe l'existence d'une thrombocytolyse compensée, situation où existe à la fois une augmentation de la destruction de plaquettes et de la production médullaire.
- L'évolution vers une maladie auto-immune plus large (association à une anémie hémolytique auto-immune et/ou à une maladie lupique) est possible mais très rare, voire exceptionnelle, lorsqu'aucun marqueur biologique d'auto-immunité n'était présent au début de la maladie.

I - FORMES PARTICULIERES.

1. **Association à un lupus** : la coexistence d'un PTAI et d'une connectivite est possible. La thrombopénie peut survenir au cours de l'évolution d'un lupus connu ou peut être révélatrice de celui-ci sans qu'il existe obligatoirement d'autres manifestations viscérales du lupus. L'attitude thérapeutique repose sur le traitement du lupus et en particulier sur l'association d'une corticothérapie (qui doit alors être donnée à faible dose de manière prolongée) et de l'hydroxychloroquine.
2. **Syndrome des antiphospholipides** : il est défini par la survenue d'accidents thrombotiques veineux ou artériels et/ou d'avortements à répétition dus à des thromboses artérielles placentaires. Il existe des anticorps antiphospholipides. La thrombopénie est en règle modérée mais peut nécessiter un traitement spécifique pour permettre le traitement anticoagulant.
3. **Infection par le VIH** : la survenue d'une thrombopénie est un événement fréquent au cours de l'infection par le VIH. Chez 10 à 20% des patients, la thrombopénie est périphérique et immunologique. Elle est alors souvent observée à un stade précoce de la maladie. Bien que les traitements spécifiques du PTAI soient efficaces, le traitement anti-rétroviral, qui doit être proposé en première intention, augmente en règle le chiffre de plaquettes.
4. **Infection par le VHC et thrombopénie immunologique** : cette association est contestée mais pourrait exister dans quelques cas.
5. **Il pourrait exister un lien entre l'infection par *Helicobacter pylori***, un traitement éradicateur de ce dernier pouvant dans certains cas entraîner une correction de la thrombopénie mais cette association est discutée.
6. **Purpura thrombopénique auto-immun et grossesse** : la grossesse peut déclencher ou aggraver un PTAI antérieurement stabilisé. Le risque d'hémorragies fœtales par transmission

passive de l'auto-anticorps de la mère à l'enfant est considéré comme quasiment nul. Pendant la période embryo-fœtale, il n'y a donc d'indication à traiter que si des manifestations hémorragiques existent chez la mère. Le traitement repose sur la corticothérapie ou les immunoglobulines à forte dose, en fonction du risque hémorragique. Au moment de l'accouchement, un traitement devra être proposé pour maintenir le chiffre de plaquettes au-dessus de $50 \text{ à } 80 \times 10^9/l$, afin de permettre la réalisation d'une anesthésie péridurale. L'accouchement aura lieu par voie basse sauf si des raisons obstétricales justifient la réalisation d'une césarienne. Une thrombopénie néonatale retardée est possible et devra être recherchée. Elle est cependant en règle modérée, toujours transitoire, et très rarement compliquée d'un syndrome hémorragique.

REFERENCES

Georges JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura : a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood* 1996;88:3-46.

Cines DB, Blanchette V. Idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002;364:995-1008.

Cines DB, Bussel JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) *Blood* 2005;106:2244-2249.

Pizzuto J, Ambriz R. Therapeutic experience on 934 adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: Multicentric Trial of the Cooperative Latin American Group on Hemostasis and Thrombosis. *Blood* 1984;64:1179-1183.

Stasi R, Stipa E, Masi M, et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Am J Med* 1995;98:436-442.

McMillan R, Durette C. Long-term outcomes in adults with chronic ITP after splenectomy failure. *Blood* 2004;104:956-960.

Picozzi VJ, Roeske Wr, Creger WP. Fate of therapy failures in adults idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med* 1980;69:690-694.

Portielje JEA, Westendorp RGJ, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;97:2549-2554.

Cortelazzo S, Finazzi G, Buelli M, Molteni A, Viero P, Barbui T. High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 1991;77:31-33.

McMillan R. Autoantibodies and autoantigens in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 2000;37:239-248.

Godeau B, Chevret S, Varet B, et al. Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicenter trial. *Lancet* 2002;359:23-29.

Blanchette V, Imbach P, Andrew M, et al. Randomised trial of intravenous immunoglobulin G, intravenous anti-D, and oral prednisone in childhood acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 1994;344:703-707.

Stasi R, Pagano A, Stipa E, Amadori S. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001;98:952-957.

Khellaf M, Michel M, Schaeffer A, Bierling P, Godeau B. Assessment of a therapeutic strategy for adults with severe autoimmune thrombocytopenic purpura based on a bleeding score rather than platelet count. *Haematologica* 2005,90: 829-832.