

# Cas clinique

Cristina Bagacean, Hématologie Clinique

Paul Touchard, Gériatrie



# Monsieur H, né en 1937

## Conditions socio-environnementales:

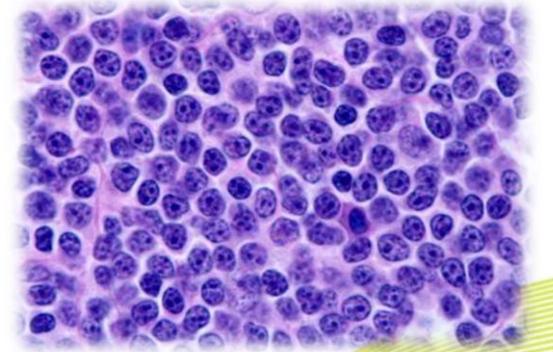
- Ancien ouvrier: électricien en bâtiment
  - Vit avec son épouse à domicile
  - Autonome
  - Aidant professionnels: non
- 

# Histoire de la maladie

**Juin 2004 (67 ans)**

- Adressé en consultation hématologique pour ADP cervicales bilatérales 1 cm, ADP axillaire droite 2cm
- Scanner TAP: ADP sus- et sous-diaphragmatiques
- Diagnostic: lymphome lymphocytaire, stade Ann Arbor IIIA
- Caryotype normal
- Abstention thérapeutique

**Examen histopathologique  
ADP jugulo-carotidiene gauche**



# Histoire de la maladie

## Mars 2006 (69 ans)

- ADP cervicales et axillaires progressives
  - Scanner TAP: ADP sus- et sous-diaphragmatiques, masse abdominale bulky
  - Biopsie+Examen IHC: lymphome lymphocytaire, caryotype N
  - 3 cycles R-CHOP and 3 cycles rituximab-fludarabine (RF)
  - Rémission complète
  - Surveillance, consultations semestrielles pendant 2 ans
  - Perdu de vue
- 

# Histoire de la maladie

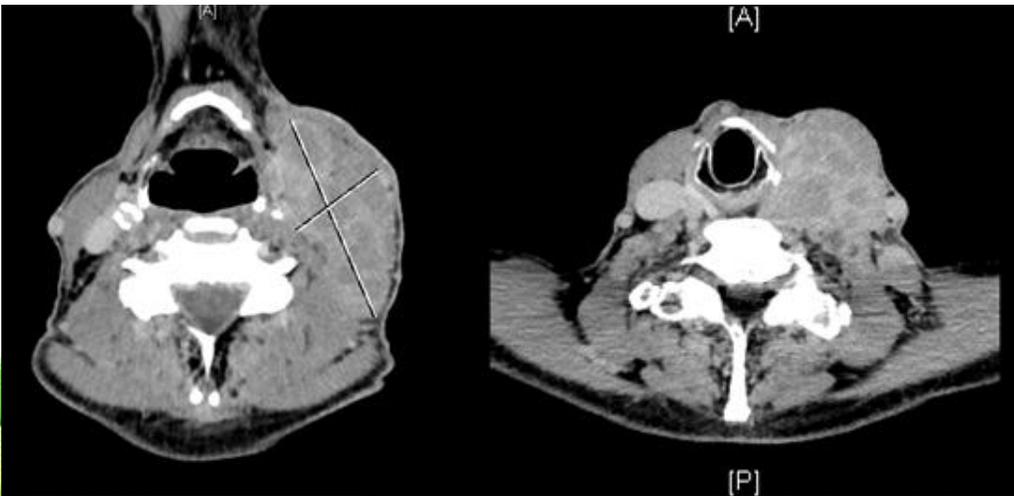
## **Mai 2016 (79 ans)**

- Il est de nouveau adressé en consultation hématologique pour ADP pré-auriculaire gauche 2 cm, ADP sous-mandibulaire gauche 1 cm
  - Adénogramme : en faveur d'un lymphome lymphocytaire, pas d'argument pour un Syndrome de Richter
- 

# Histoire de la maladie

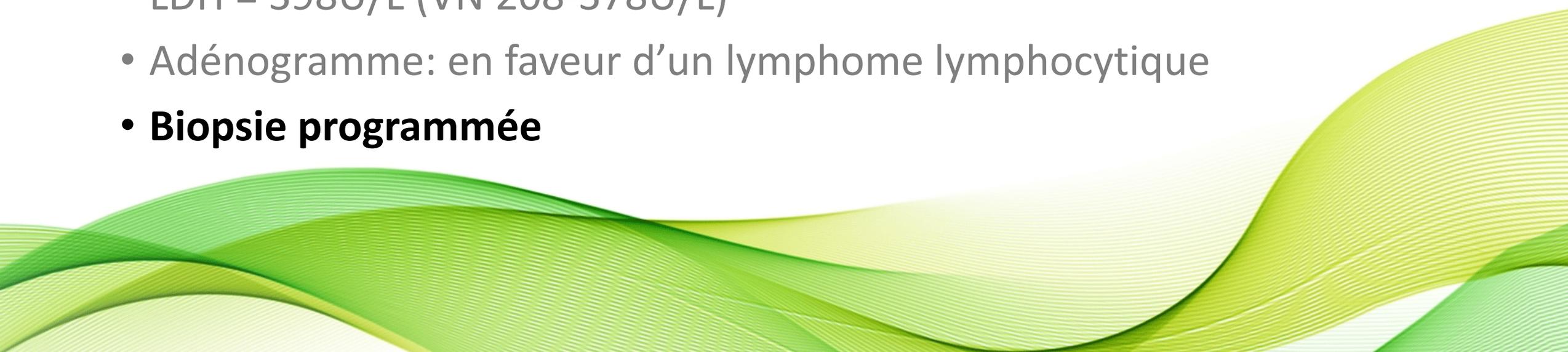
**Juin 2016 (79 ans)**

- Augmentation importante en volume des ADP cervicales (doublement dans 1 mois)
- Douleurs à la mastication
- Scanner TAP:



Adénomégalies basi-cervicales gauches contigues et supra-claviculaires. Pas d'atteinte ganglionnaire ou viscérale profonde décelable par ailleurs

# Contexte hématologique

- ADP cervicale gauche – volume+++ , douleurs
  - Pas de signes B
  - Hémogramme: Hgb=13.7g/dL, Plt=180G/L, PNN=5.2G/L, Lf=1.8G/L
  - Immunophénotypage lymphocytes circulants: pas de population monoclonale
  - LDH = 398U/L (VN 208-378U/L)
  - Adénogramme: en faveur d'un lymphome lymphocytaire
  - **Biopsie programmée**
- 

# Contexte gériatrique I

## Antécédents

- Cure d'hernie inguinale bilatérale en 2000 et 2005
  - Cholécystectomie 2009
  - Pas d'allergie connue
- 

# Contexte gériatrique II

Pathologies	Stade de la maladie/explorations complémentaires
Infarctus du myocarde en 2009	Traité par angioplastie Suivi par cardiologue Pas d'angor Pas de décompensation d'insuffisance cardiaque FEV=65%
Ni diabète, ni hypercholestérolémie	
HTA	
ACFA	
Fonction rénale	Clairance (Cockroft)=81.8 ml/min

# Traitements en cours

- XARELTO 20 mg le matin
  - NEBIVOLOL 5 mg 1/2 comprimé le matin
  - PERINDOPRIL 5 mg le matin
  - CRESTOR 5 mg le soir
- 

# Index de comorbidités : Charlson

Catégorie	Score	Critères à satisfaire
Infarctus du myocarde (IM)	1	Antécédent d'IM documenté
Insuffisance cardiaque (IC)	1	IC symptomatique avec réponse au traitement spécifique
Maladie vasculaire périphérique	1	Claudication intermittente, pontage artériel périphérique, gangrène, insuffisance artérielle aiguë, anévrisme non traité > 6 cm
Accident vasculaire cérébral	1	AIT ou AVC +/- séquelles mineures
Démence	1	Déficit cognitif chronique
Maladie pulmonaire chronique	1	Dyspnée symptomatique due à une affection respiratoire chronique
Connectivite	1	LED, polymyosite, connectivite mixte, PPR, PR modérée à sévère
Ulcère gastroduodénal	1	Ulcère nécessitant un traitement
Maladie hépatique légère	1	Cirrhose sans HTP, hépatite chronique
Diabète (sans complication)	2	Diabète sous thérapie médicamenteuse
Diabète avec atteinte d'organe cible	2	Rétino-, neuro-, néphro- pathie
Hémiplégie	2	Hémi- ou paraplégie
Maladie rénale modérée ou sévère	2	Créatininémie > 3 mg/dL, dialyse, transplantation, syndrome urémique
Tumeur solide secondaire (non métastatique)	2	Thérapie initiale ≤ 5 dernières années ; exclure cancers cutanés hors mélanomes, carcinomes in situ du col utérin
Leucémie	2	LMC, LLC, LAM, LAL, PV
Lymphome	2	Lymphomes de type +/- hodgkinien
Maladie hépatique modérée ou sévère	3	Cirrhose avec HTP
Tumeur solide secondaire métastatique	6	Métastase
SIDA	6	SIDA et complication(s) lié(es) au SIDA

# Charlson adapté à l'âge

- Un moyen pour appréhender la somme des comorbidités
- Le plus connu et le plus facile à utiliser

Score de Charlson	Mortalité à 1 an
0	12 %
1-2	26 %
3-4	52 %
≥ 5	85 %

50-59 ans	= 1
60-69 ans	= 2
70-79 ans	= 3
80-89 ans	= 4
90-99 ans	= 5

Score de Charlson 4

# Impact comorbidités dans les lymphomes B

- Patient âgé : 60-70% présentent au moins une comorbidité, 4,2 > 75 ans (Morrison et al. 2015, Pal et al. 2010)
  - moins bonne tolérance ttt, d'où réduction dose et plus d'échec de ttt
  - polymédication, avec risque interactions médicamenteuses
- Complications liées au ttt :
  - événement cardio vasculaire (anthracyclines) = allongement QT, IDM, I. Cardiaque. Présence HTA = facteur associé à survenue I. Cardiaque
  - Neuropathies sensibles
  - Diabète
  - I. Rénale (platines) et pb calcul clairance et modification dose
  - Sarcopénie
  - I. médullaire préexistant
  - Troubles cognitifs/démence
  - Démence : plus de risque de sd confusionnel sur les toxicités chimio (diarrhée, Desh, épisode fébrile) sur étude faite pour cancer du colon

# Charlson adapté à l'âge

- Estime la mortalité
- Ne prend pas en compte les conséquences des comorbidités, ni qualité de vie
- L'impact des incapacités n'intervient pas dans le calcul du score
- Comorbidités ne reflètent pas PS (Extermann et al. 1998)

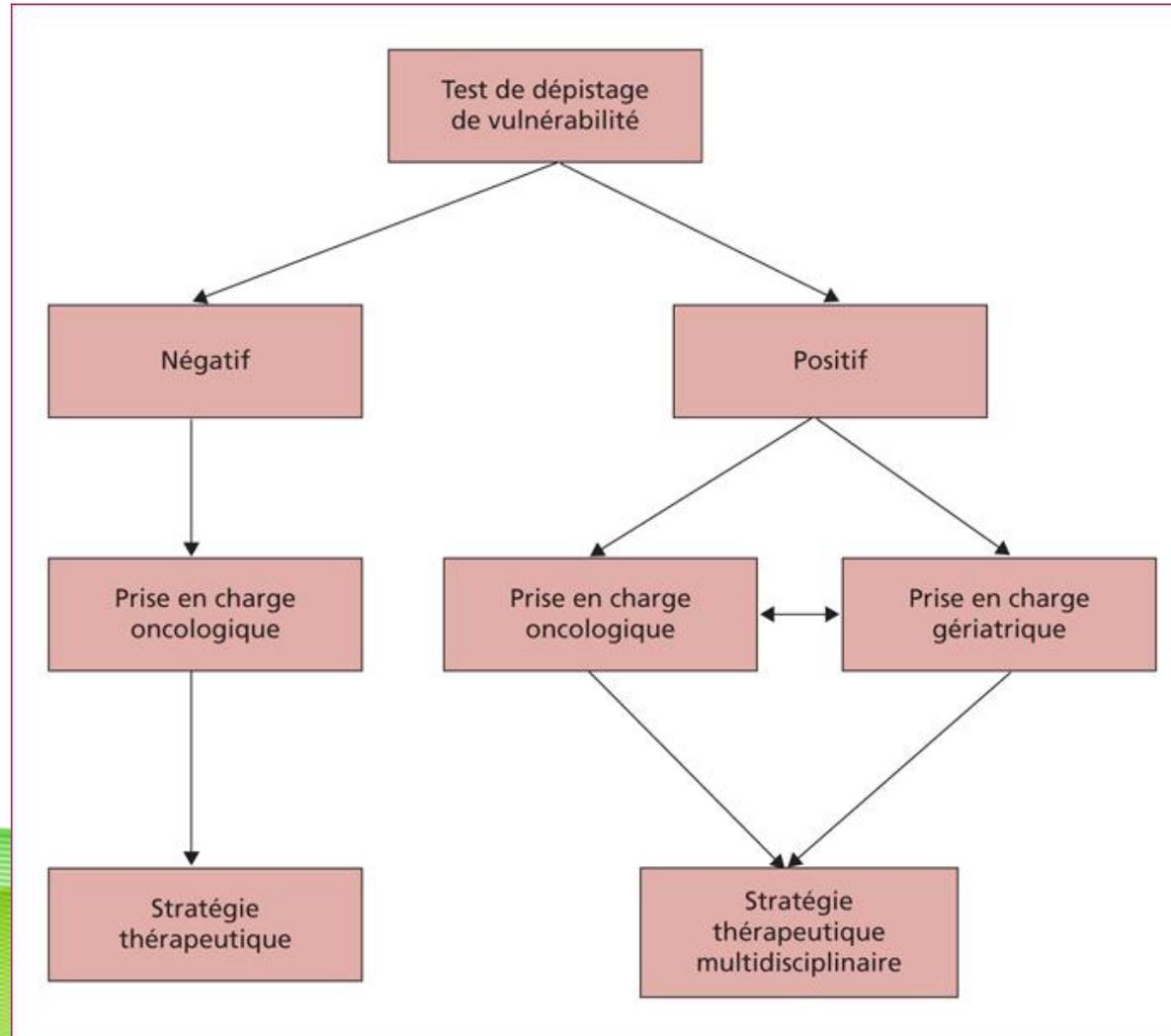


# Performance Status

- Facteur pronostic de survie
- Peut surestimer le statut fonctionnel (Liu et al. 2018)
- ADL et IADL : meilleure corrélation à la survie que PS (Morrison et al 2015)



# Score G8



# Score G8

- $G8 > 14$  : meilleure survie à 2 ans, indépendamment autres facteurs pronostic de lymphome et meilleure tolérance chimio à dose standard (Sakurai et al. 2019)
  - $G8 \leq 14$  : plus symptomatiques, lymphome plus agressif, plus dénutris, Plus d'arrêt prématuré de ttt
  - $G8 \leq 14$  : EGS afin de ne pas sous traiter
  - Application strict G8 :
    - risque de sous traiter
    - Ne prédit pas toujours tolérance ttt
- 

# Evaluation de l'état général des patients âgés : le questionnaire G8

Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?	<input type="checkbox"/> Anorexie sévère	0
	<input checked="" type="checkbox"/> Anorexie modérée	1
	<input type="checkbox"/> Pas d'anorexie	2
Perte récente de poids (< 3 mois)	<input type="checkbox"/> Perte de poids > 3 kg	0
	<input type="checkbox"/> Ne sait pas	1
	<input checked="" type="checkbox"/> Perte de poids entre 1 et 3 kg	2
	<input type="checkbox"/> Pas de perte de poids	3
Motricité	<input type="checkbox"/> Du lit au fauteuil	0
	<input type="checkbox"/> Autonome à l'intérieur	1
	<input checked="" type="checkbox"/> Sort du domicile	2
Problèmes neuropsychologiques	<input type="checkbox"/> Démence ou dépression sévère	0
	<input type="checkbox"/> Démence ou dépression modérée	1
	<input checked="" type="checkbox"/> Pas de problème psychologique	2
Indice de masse corporelle (IMC = poids / (taille) <sup>2</sup> en kg / m <sup>2</sup> )	<input type="checkbox"/> IMC < 19	0
	<input type="checkbox"/> 19 ≤ IMC ≤ 21	1
	<input checked="" type="checkbox"/> 21 ≤ IMC < 23	2
	<input type="checkbox"/> IMC ≥ 23	3
Prend plus de 3 médicaments	<input checked="" type="checkbox"/> Oui	0
	<input type="checkbox"/> Non	1
Le patient se sent-il en meilleure ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge ?	<input type="checkbox"/> Moins bonne	0
	<input type="checkbox"/> Ne sait pas	0,5
	<input checked="" type="checkbox"/> Aussi bonne	1
	<input type="checkbox"/> Meilleure	2
Age	<input type="checkbox"/> > 85 ans	0
	<input type="checkbox"/> 80-85 ans	1
	<input checked="" type="checkbox"/> < 80 ans	2

**Score 12**

# Données de l'évaluation gériatrique

## Domaine d'évaluation

### EXAMEN CLINIQUE

**COGNITIF** : MMS = 28/30

**DÉPRESSION** : GDS = 0/15

### NUTRITION :

- Poids : 65.3 kg pour 1,70 m (IMC = 22,6 kg/m<sup>2</sup>)

- MNA = 26/30

- Albumine = 44 g/L (CRP = 5 mg)

### FONCTIONNEL :

- Pas de trouble de la marche

- Pas d'antécédent de chute

- Appui monopodal : 11 s

- Timed up and go test = 19 s

## Domaine d'évaluation

### INDEPENDANCE FONCTIONNELLE

ADL : 6/6

Patient qui reste autonome pour les actes simples de la vie quotidienne

IADL : 5/8

Il doit être aidé pour les activités instrumentales

Il conduit encore

Fait ses courses et utilise le téléphone

Il prend les repas au réfectoire

# EGS et LNH (LBDGCG)

- Patient FIT : meilleure survie (Tucci et al. 2015, Morrison et al. 2015)
  - Impact statut nutritionnel, Comorbidités et IADL survie et tolérance ttt (Liu et al. 2018)
  - Impact statut cognitif : 5 mots, Horloge (Hshieh et al. 2018)
  - Intérêt adaptation dose selon Comorbidités et EGS (Spina et al. 2012)
- 

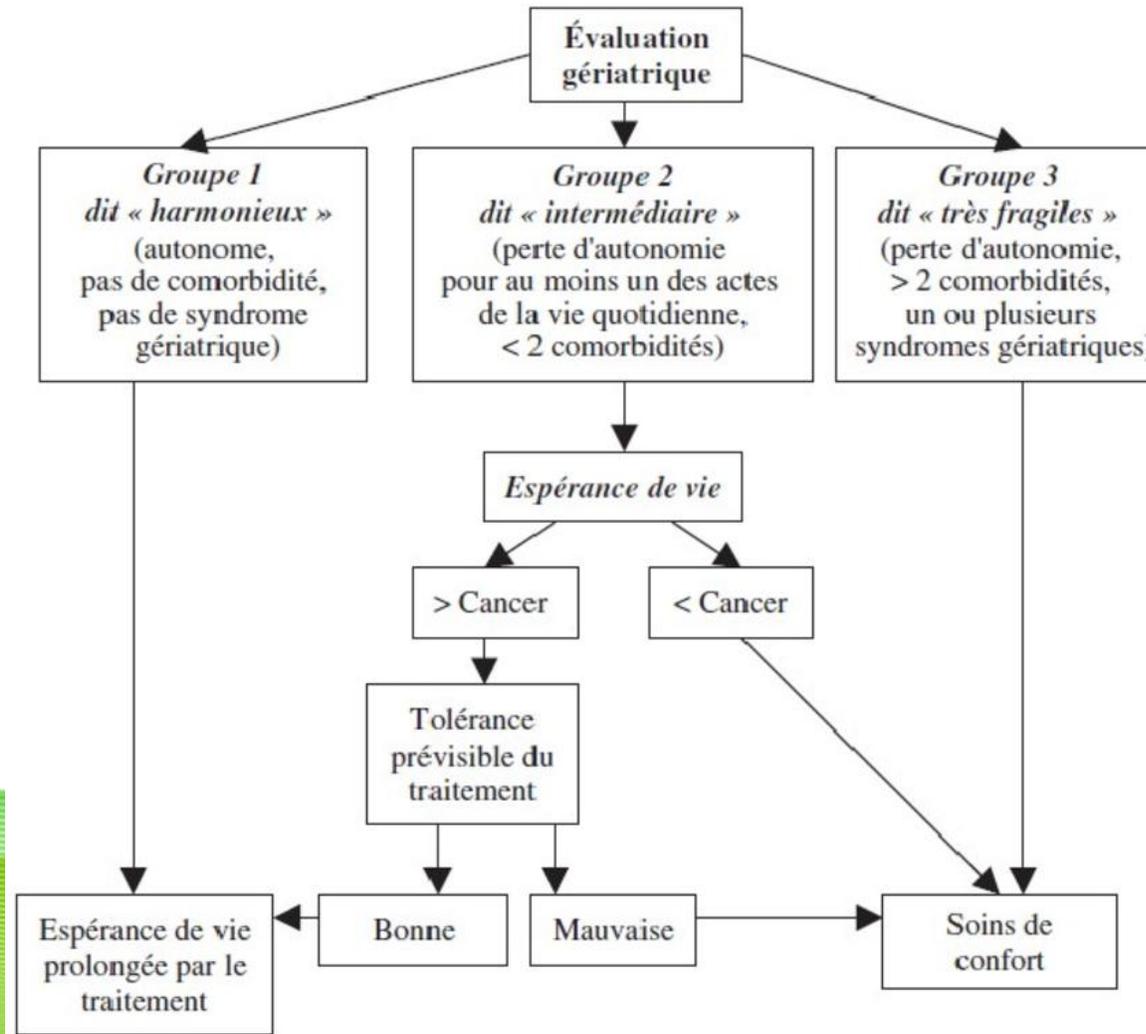
# Données de l'évaluation gériatrique

- Activités habituelles, activité physique
- Entourage
- Atteinte sensorielle
- Troubles sphinctériens
- Evaluation cognitive : interrogatoire proches, horloge
  
- EGS : plus performante que jugement clinique pour évaluer si patient fit ou non (Wedding et al. 2007)

# Mr HR, est-il fragile?

Domaine d'évaluation	Interprétation
EXAMEN CLINIQUE	Souffle systolique aortique 3/6
COGNITIF : MMS = 28/30	Pas de trouble cognitif
DÉPRESSION : GDS = 0/15	Pas de syndrome dépressif patent
NUTRITION :  - Poids : 84 kg pour 1,70 m (IMC = 28,4 kg/m <sup>2</sup> )  - MNA = 26/30  - Albumine = 44 g/L (CRP = 5 mg)	- Pas de dénutrition  - Pas de problème bucco-dentaire  - Anorexie modérée sans dégoût des aliments
FONCTIONNEL :  - Pas de trouble de la marche  - Pas d'antécédent de chute  - Appui monopodal : 11 s  - Timed up and go test = 19 s	- Pas de risque de chute  - Pas de sarcopénie

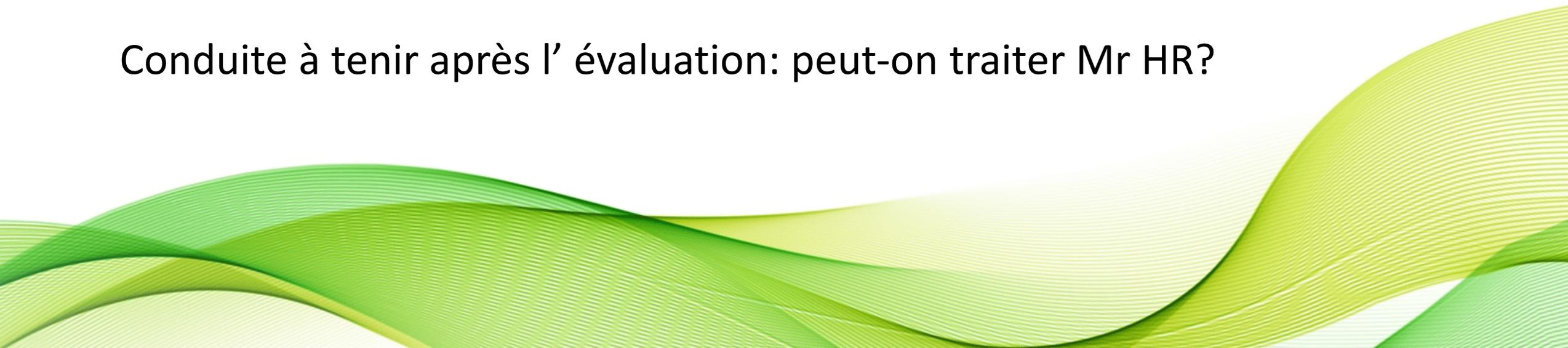
# Fragile ou UNFIT?



# Synthèse de l'évaluation gériatrique

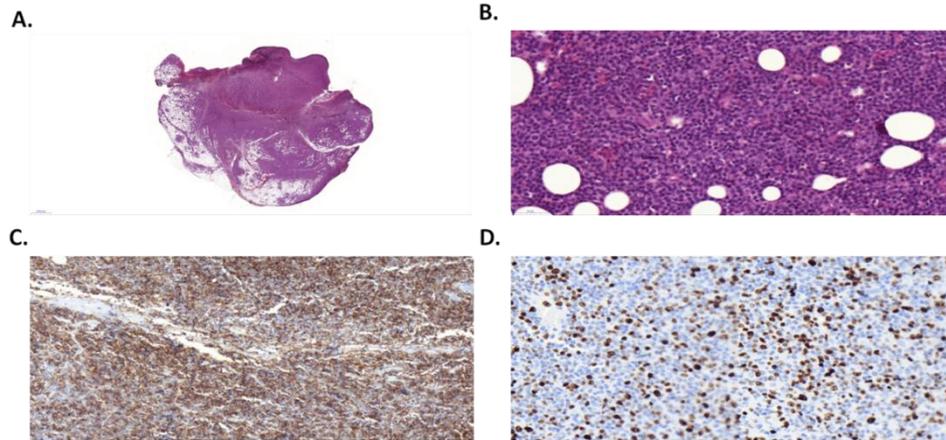
- Patient de 79 ans UNFIT de part ses comorbidités: infarctus du myocarde
- Mais: Il reste complètement autonome au domicile  
Pas de syndrome gériatrique

Conduite à tenir après l'évaluation: peut-on traiter Mr HR?



# Suivi du traitement de Mr HR

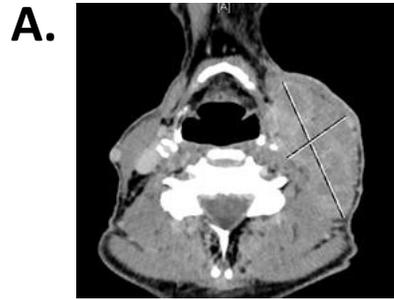
- Un traitement par **R-idelalisib** a été initié
- Résultat examen histopathologique:



- A. HES, OM x1.1
- B. HES, OM x 39.1
- C. CD20, OM x 19.6.
- D. Ki67, OM x 40.7, index de prolifération 40%.

- 46,XY,del(10)(p11)[6]/46,XY[12]
- **Diagnostic: lymphome malin non hodgkinien à grandes cellules B diffus d'origine non centro germinative, BCL2 positif, sans surexpression de C-Myc, variante de SR, stage IIA Ann-Arbor, score IPI=3**

# Suivi du traitement de Mr HR



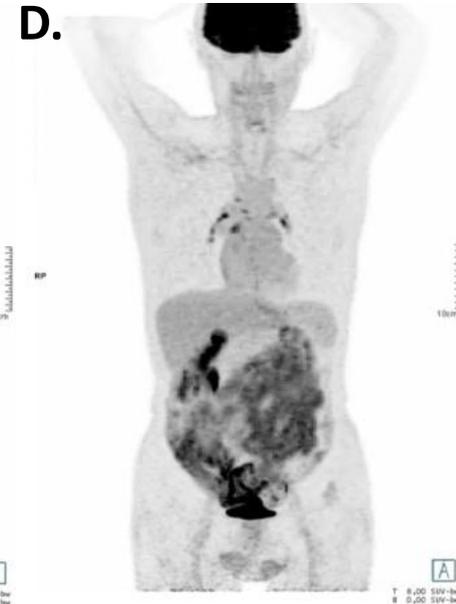
Scanner initial



3 semaines (RC)



3 mois (RC)



6 mois (RC)

# Suivi du traitement de Mr HR

- Après 10 mois de traitement: manifestations auto-immunes de type colite de grd III
- Après 1 mois d'arrêt du traitement : réapparition des ADP

## Actuellement sous traitement de type R-PMitCEBO

1 mg m<sup>2</sup> mitoxantrone = 5 mg m<sup>2</sup> doxorubicin

PMitCEBO contient 30% moins anthracycline que CHOP

([Posner et al, 1985](#))



# Discussion

- **RC d'un** lymphome malin non hodgkinien à grandes cellules B diffus d'origine non centro-germinative, **après 3 semaines de traitement par l'inhibiteur de PI3K $\delta$ , idelalisib**, lorsqu'il est associé à R pendant 6 cycles
  - Le patient avait rechuté rapidement après l'arrêt du traitement
- 

# Discussion

- Il n'y a qu'une petite série de cas récemment publiée par Visentin *A et al.* sur 4 sujets présentant un SR (LBDGC-ABC), traités avec l'idelalisib en monothérapie (un patient - RC, 2 patients - réponse partielle et un patient - maladie stable; Aucun de ces patients n'a progressé au cours d'une période de suivi médiane de  $5,1 \pm 2,3$  mois)
  - Données encourageantes du fait que l'idelalisib est actif dans le SR, LBDGC-ABC
  - Le blocage de l'isoforme PI3K $\delta$  dans les lignées cellulaires DLBCL-ABC était contrebalancé par l'activation de l'isoforme PI3K $\alpha$  susceptible de générer une rechute ou résistance au traitement (Georgios N et al)
  - L'idelalisib pourrait représenter une option de traitement pour les sujets unfit/fragiles
- 