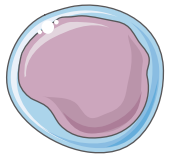
Prise en charge de la LLC chez le sujet âgé (en France en 2019)



Dr Ronan LE CALLOCH

Hématologue – Spécialité maladies du sang
Service de Médecine Interne / Maladies infectieuses / Maladies du sang

Responsable Médical Recherche Clinique RIMBO-QUIMPER / Antenne du CIC-BREST INSERM 1412
Fédération Inter-Hospitalière et Universitaire d'Hématologie de Bretagne Occidentale (FIHBO)

UCOG Congrès annuel

HEMOPATHIES MALIGNES CHEZ LES SUJETS AGES

FIHBO
Fédération Inter Hospitalière et Universitaire d'Immuno-Hématologie de Bretagne Occidentale

Union Hospitalière de Cornouaille
Concarneau · Douarnenez · Pont-l'Abbé · Quimper · Saint-Yvi

CENTRE HOSPITALIER DE CORNOUAILLE
QUIMPER · CONCARNEAU

UCOG
UNITÉ DE COORDINATION EN ONCOGÉRIATRIE
Bretagne

CONFLITS D'INTERETS

- ADVISORY BOARD : BMS, TAKEDA

- PARTICIPATIONS AUX CONGRES :
  - ✓ ASH 2018 : TAKEDA
  - ✓ ASH 2017 : PFIZER
  - ✓ EHA 2017 : AMGEN

DEFINITION

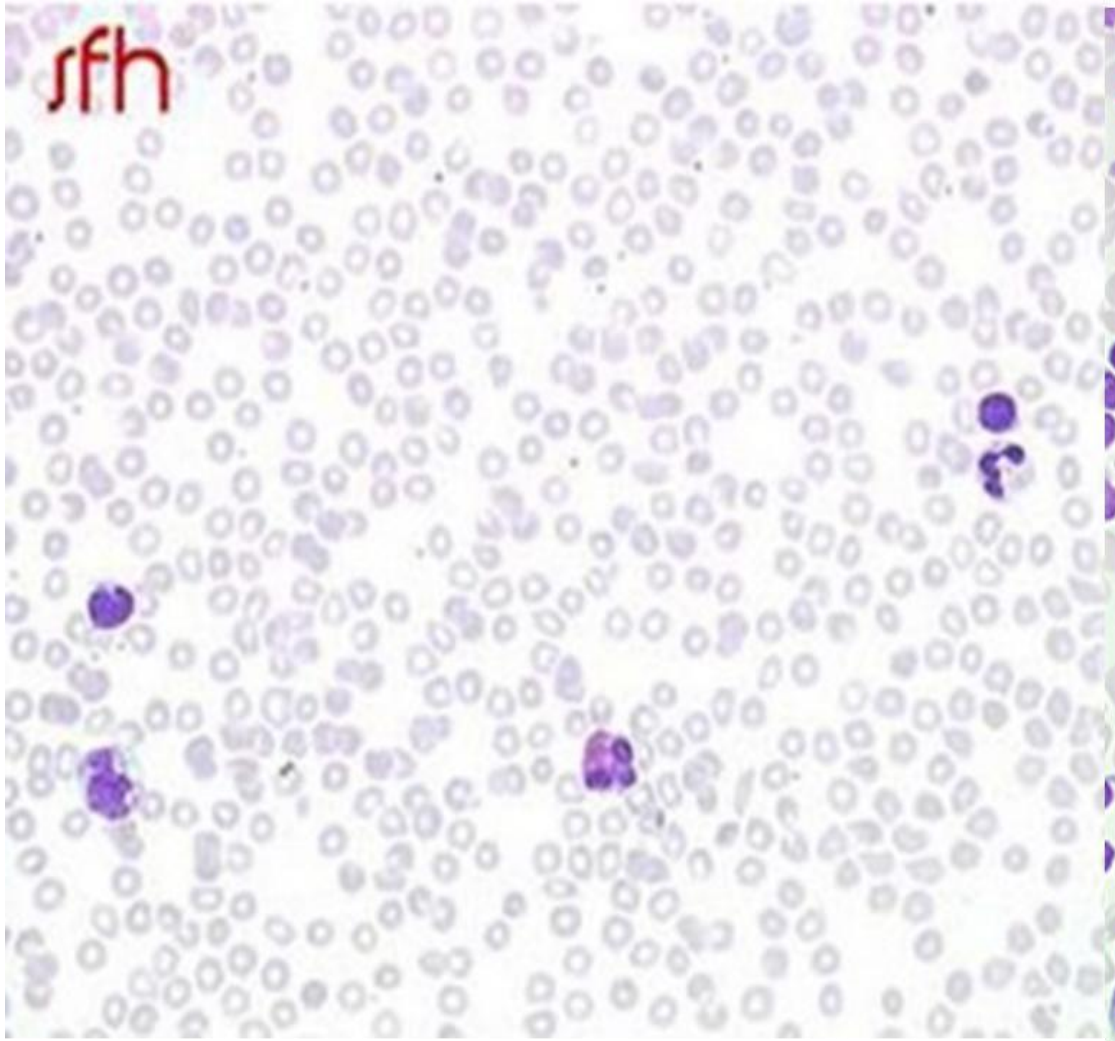
- ✓ accumulation de petits lymphocytes matures CD5(+) CD23(+) dans le sang, la moelle, la rate et les ganglions

- ✓ Présence de lymphocytes B sanguins monoclonaux (immunophénotypage)

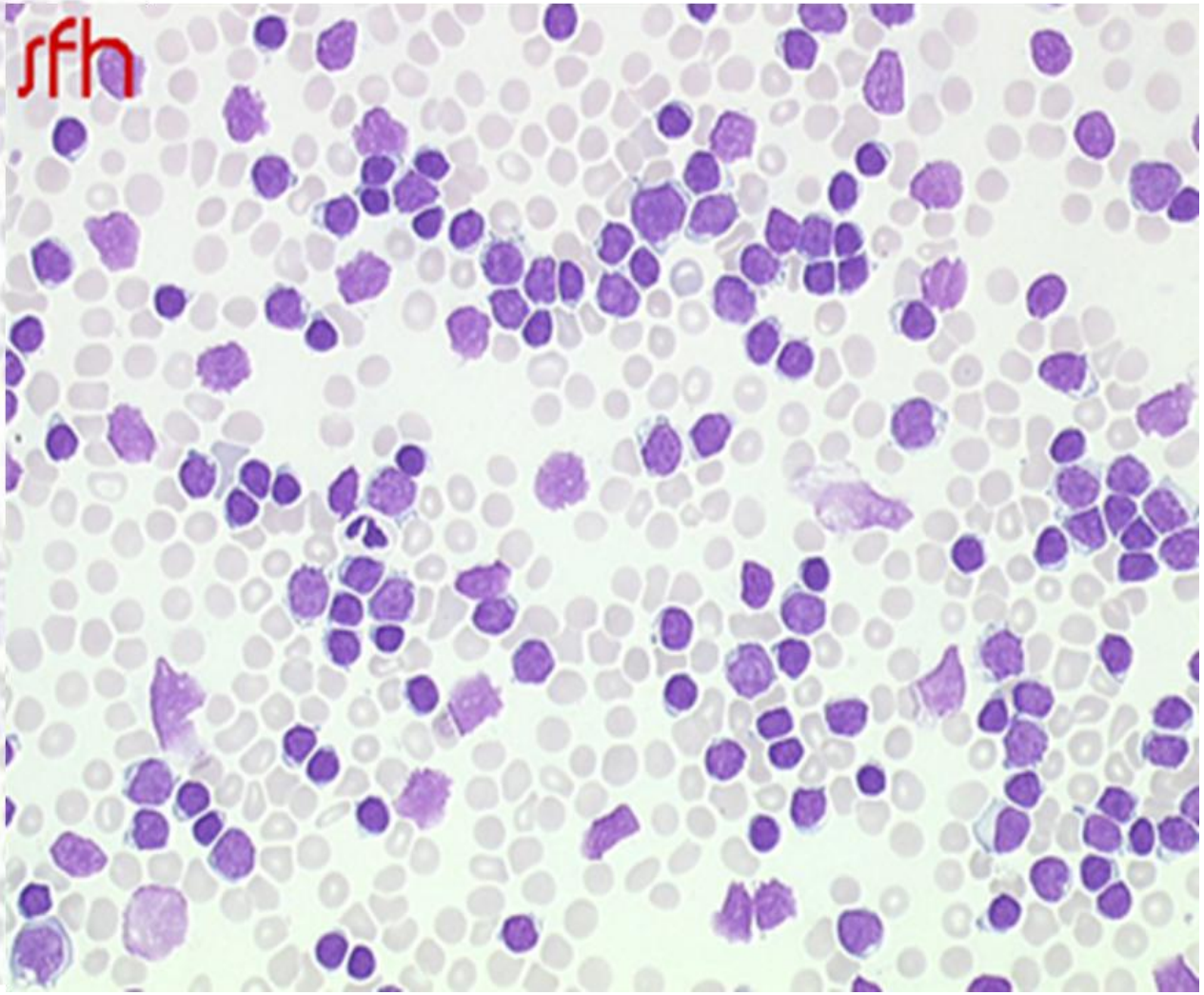
  ⇒Numération des lymphocytes B > 5 G/L

  ⇒Confirmation de la monotypie (score de Matutes) :

Cotation	1.	0.
CD5	+	–
CD23	+	–
Expression slg monotypique	Faible	forte
FMC7	–	+
Expression de CD79b	Faible	forte



Frottis sanguin normal



Frottis sanguin de LLC

Généralités

- ✓ incidence ≈ 3.5 nouveaux cas pour 100 000 hab/an
- ✓ âge médian au diagnostic : 72 ans (75% > 65 ans et 50% > 75 ans)
- ✓ lymphocytes B clonaux > 5 x 10^9/L sinon diagnostic de MBL (monoclonal B- cell lymphocytosis)
- ✓ diagnostic aisé (morphologie et immunophénotype : score matutes ≥ 4)
- ✓ stade A dans la majorité des cas mais évolutivité potentielle variable et prédictible avec paramètres biologiques simples
- ✓ décision de traitement sur les mêmes critères quel que soit l'Age : stade C ou A/B avec critère de maladie active

Quand évoquer un diagnostic de LLC ?

- **<u>lymphocytose persistante (> 5 G/l)</u>**

  ± polyadénopathie superficielle, généralement bilatérale et symétrique (si présente)

  ± splénomégalie

  ± hépatomégalie

  ± insuffisance médullaire

  - Anémie
  - thrombopénie

Syndromes lymphoprolifératifs chroniques B (SLPC-B) = diagnostics différentiels

- ✓ **Leucémie lymphoïde chronique**
- ✓ Leucémie prolymphocytaire B
- ✓ Lymphome de la zone marginale splénique ± lymphocytes villeux
- ✓ autres lymphomes non hodgkiniens avec passage sanguin
  - lymphome à cellules du manteau
  - Lymphome folliculaire
  - Lymphome de la zone marginale
- ✓ lymphome lymphoplasmocytaire / macroglobulinémie de Waldenström

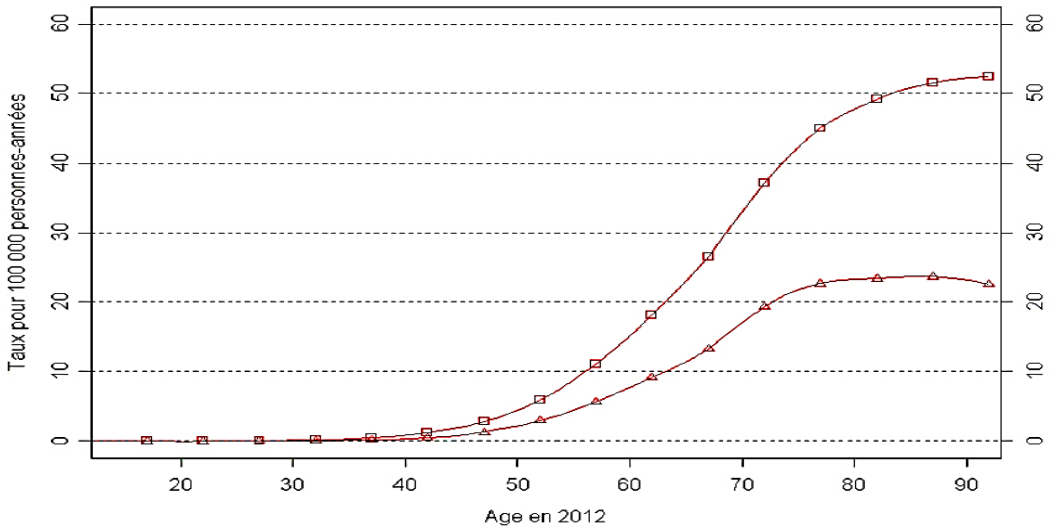
EPIDEMIOLOGIE

	incidence / 100.000
lymphomes non Hodgkiniens	**12**
myélome	4
leucémie lymphoïde chronique	**3.5**
lymphome Hodgkinien	**3**
leucémies aiguës myéloïdes	4
leucémies aiguës lymphoblastiques	2
leucémie myéloïde chronique	1 à 2
polyglobulie primitive	1 à 2

Nombre de cas selon années et sexe (France)

	année					
sexe	**1980**	**1990**	**2000**	**2005**	**2010**	**2012**
homme	1176	1748	2316	2539	2672	2696
femme	758	1266	1701	1818	1809	1768

Incidence par âge (France, 2012)

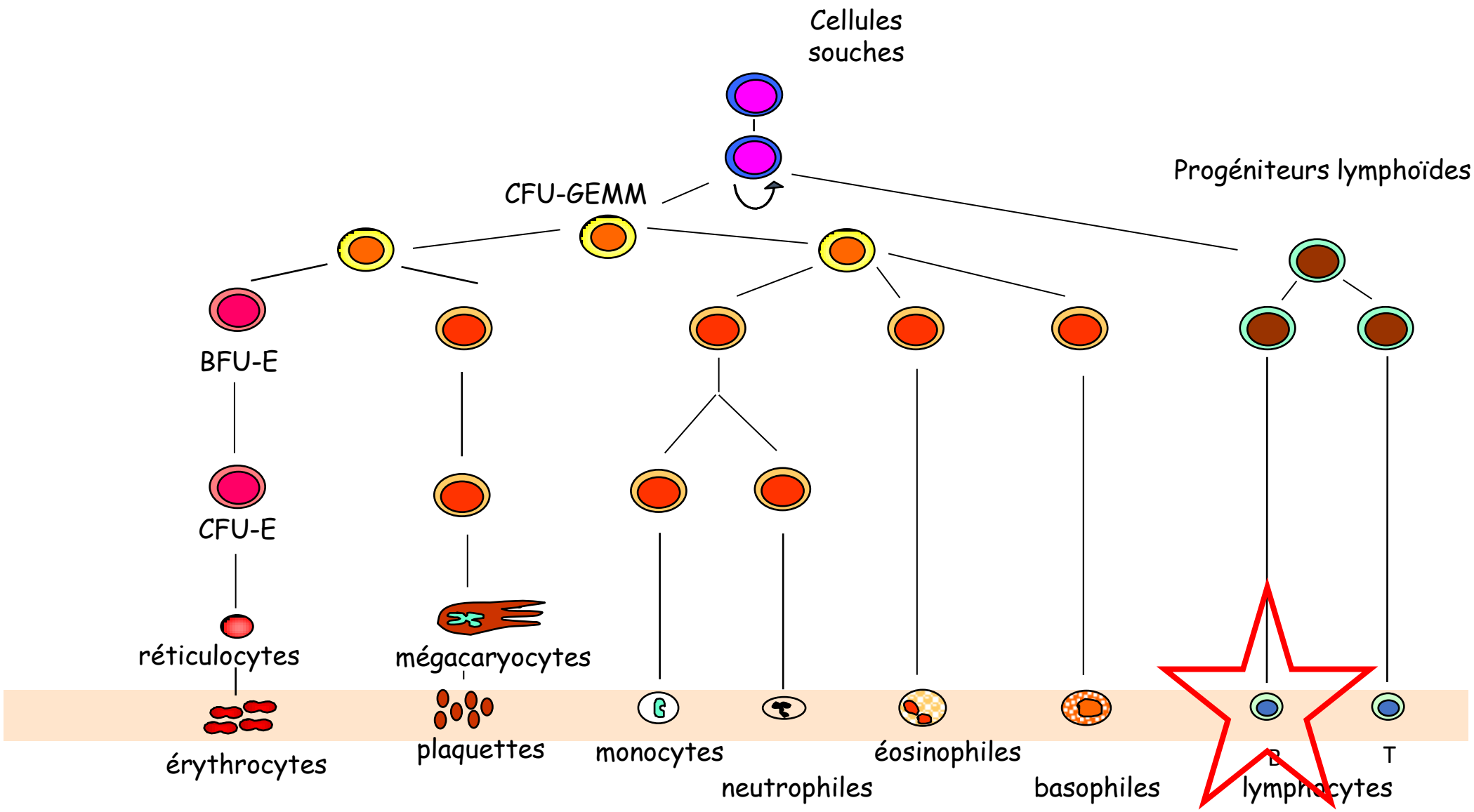


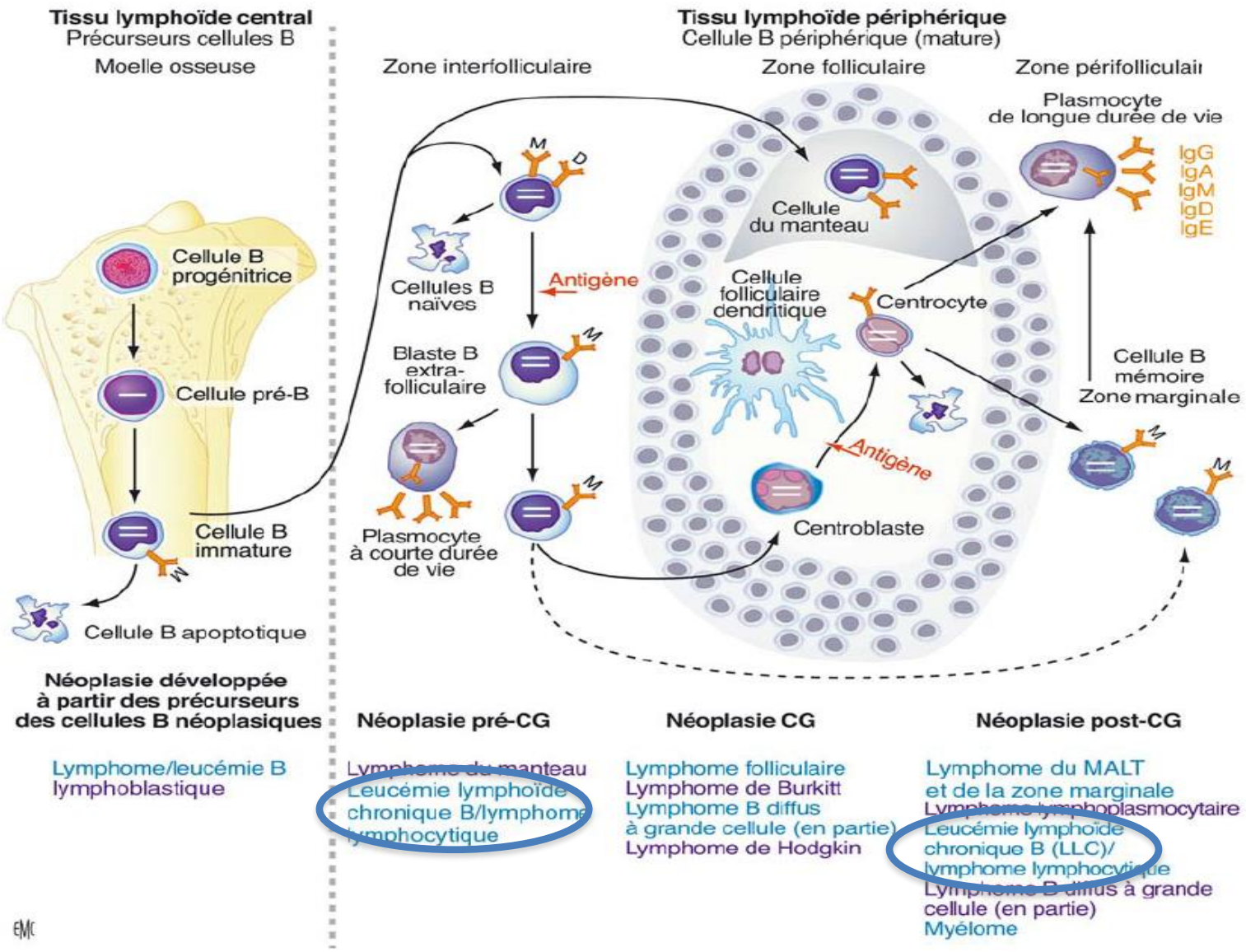
Vieillissement de la population ?

Modifications environnementales ?
Exhaustivité des registres ?

données FRANCIM

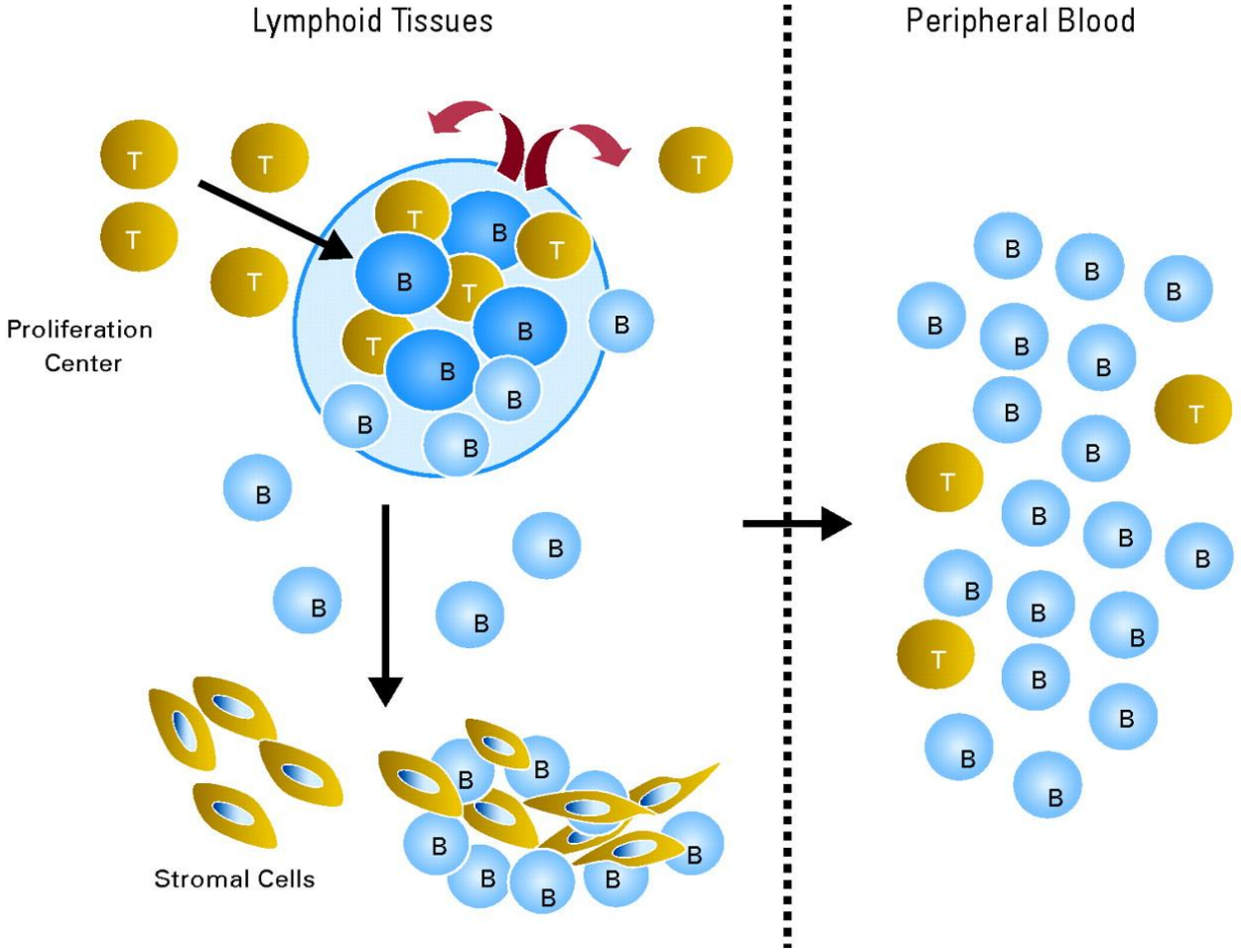
PHYSIOPATHOLOGIE





D'après B.Cazin et al. EMC hématologie. 2013.

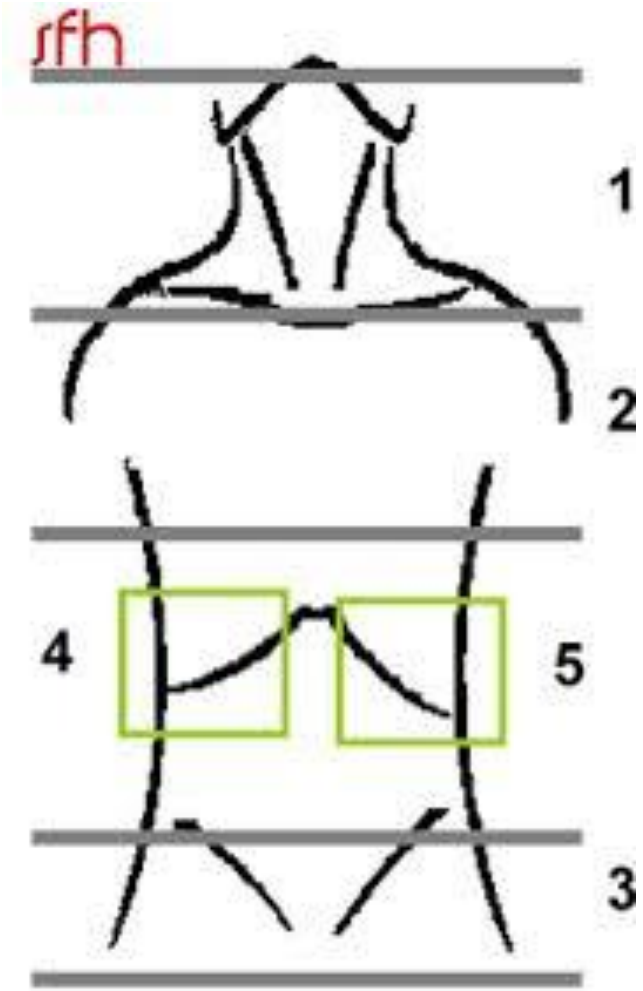
Prolifération des Lymphocytes B au sein des ganglions et passage dans le compartiment sanguin



Caligaris-Cappio F, and Ghia P JCO 2008.

CRITERES DE TRAITEMENT

1- la classification de Binet



STADE	Aires lymphoïdes palpables	Degré d'anémie et de thrombopénie
A	<3	Hb > 10 gr/dL **et** Pq > 100G/L
B	≥ 3	Hb > 10gr/dL **et** Pq > 100G/L
C		Hb < 10 gr/dL **Et/ou** Pq < 100 G/L

2- Autres critères de traitement

- ✓ Symptômes B
- ✓ Fatigue
- ✓ Cytopénies non auto-immunes (Binet stade C)
- ✓ AHAI ou thrombopénie corticorésistante
- ✓ Adénopathie(s) symptomatique(s)
- ✓ Hépatosplénomegalie symptomatique
- ✓ Hyperlymphocytose progressive

  -> temps de doublement < 6 mois

3 – marqueurs pronostiques

- del17p; mutation de *p53*
- statut muté ou non du gène de la chainelourde des Ig
- Pourcentage de CD38+
- statut répondeur ou non du BCR
- expression de Zap 70

TRAITEMENT

ESMO GOOD SCIENCE BETTER MEDICINE BEST PRACTICE

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

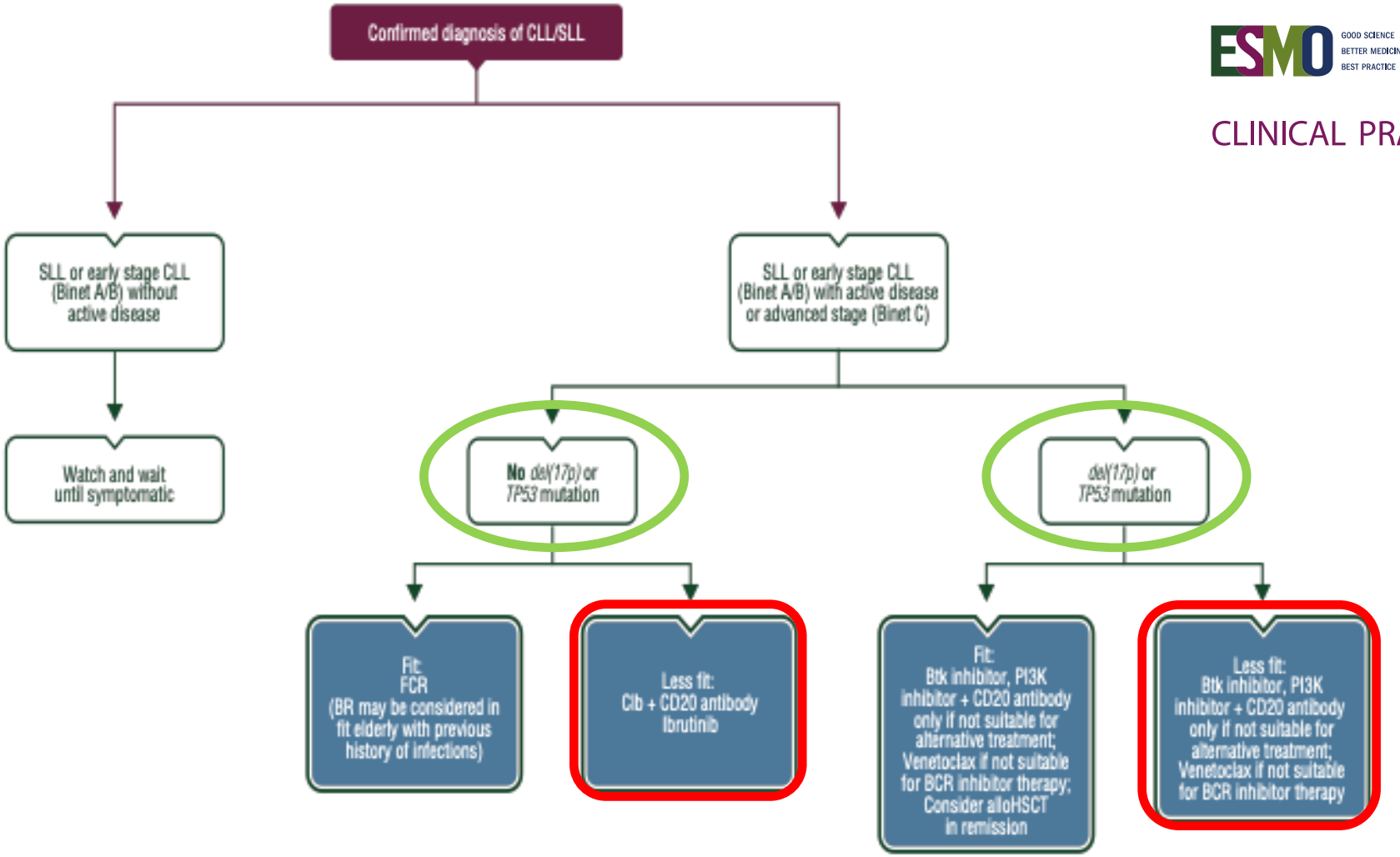
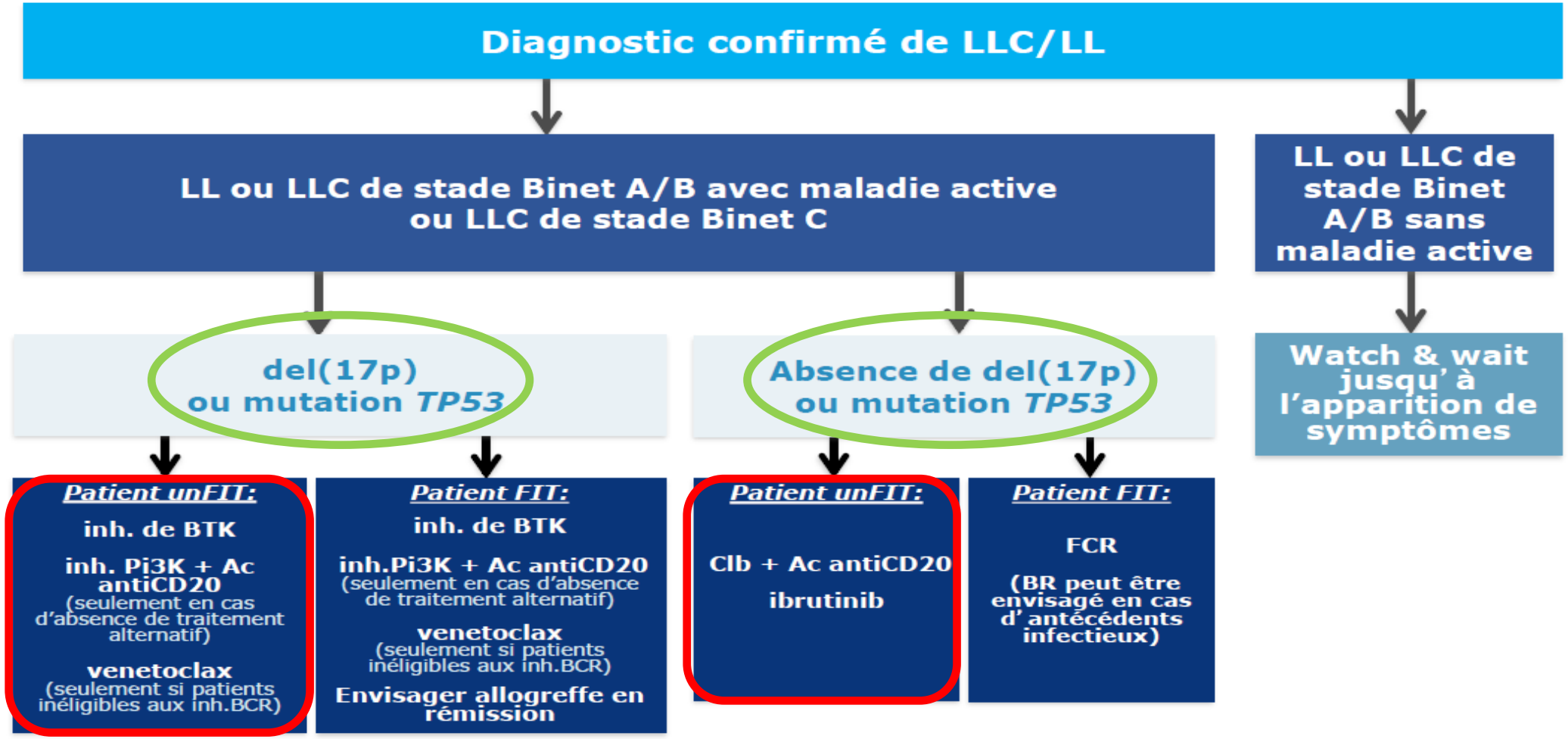


Figure 1. Front-line treatment.
alloHSCT, allogeneic haematopoietic stem cell transplantation; BCR, B-cell receptor; Btk, Bruton's tyrosine kinase; BR, bendamustine plus rituximab; Clb, chlorambucil; CLL, chronic lymphocytic leukaemia; FCR, fludarabine, cyclophosphamide and rituximab; PI3K, phosphatidylinositide 3-kinase; SLL, small lymphocytic leukaemia; TP53, tumour protein p53.

Annals of Oncology 28 (Supplement 4): iv149–iv152, 2017
doi:10.1093/annonc/mdx242

Panorama général de la prise en charge actuelle : recommandations ESMO 2017 chez les patients naïfs



Eichhorst B *et al.* Chronic lymphocytic leukaemia : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol 2016*
http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Chronic-Lymphocytic-Leukaemia/eUpdate-Treatment-Recommendations Ann Oncol. 2017;28(suppl4):iv149-iv152

WILEY AJH

Chronic lymphocytic leukemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and treatment

CLL first line treatment

Stage	Fitness	del(17p) p53mut	Therapy
Binet A-B, Rai 0-II, inactive	Irrelevant	Irrelevant	None
Active disease or Binet C or Rai III-IV	Go go	No	FCR (BR above 65 years?)
		Yes	Ibrutinib, Idelalisib+Rituximab (Allogeneic SCT)
	Slow go	No	Chlorambucil + Obinutuzumab (GA-101) or + Rituximab or + Ofatumumab or Ibrutinib
		Yes	Ibrutinib, Alemtuzumab, HD Rituximab or Ofatumumab

CLL second line treatment

Response to 1L Therapy	Fitness	Therapy
Refractory or progress within 3 years	Go go	Change therapy to one of the following options: Ibrutinib, Idelalisib + R, FA, FCR (after BR), Venetoclax, A-Dex, Lenalidomide (+ R), BR (after FCR). Discuss consolidation with allogeneic SCT.
	Slow go	Change therapy to one of the following options: Ibrutinib, Idelalisib + R, Venetoclax, A, FCR-lite, BR, Lenalidomide (+R), Ofatumumab, HD R
Progress after 3 years	All	Repeat first-line therapy

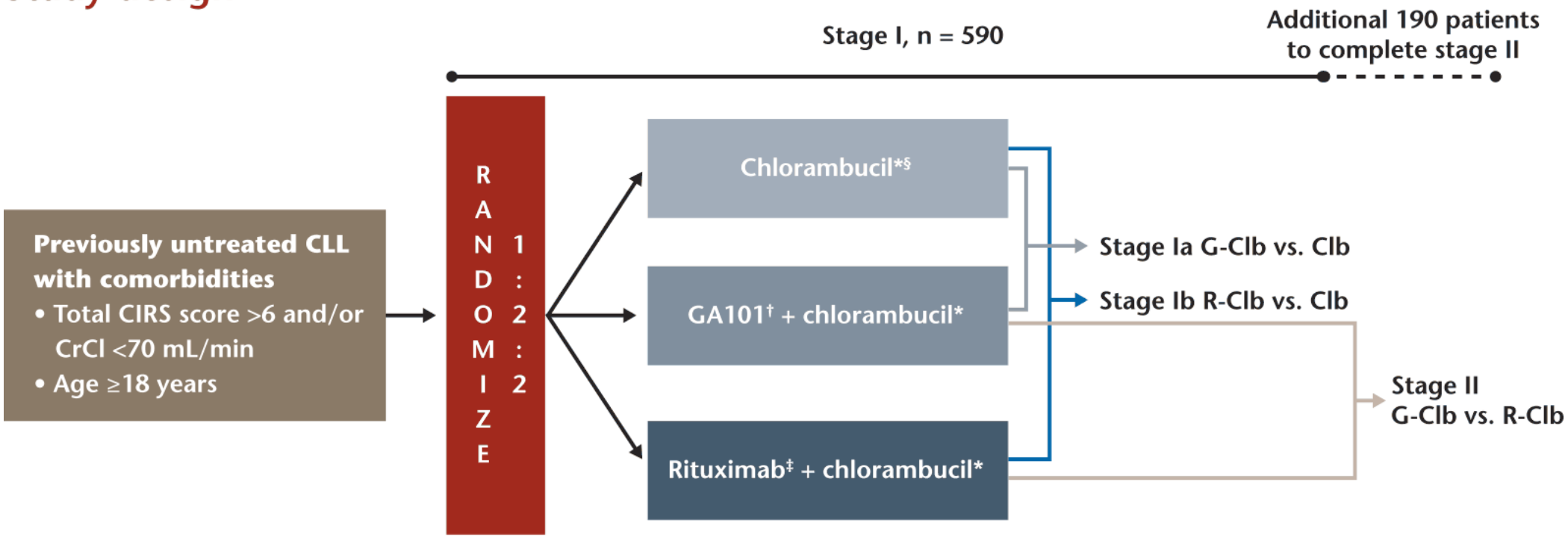
3 catégories de patients

- Patients del(17p) ou *TP53* mutés
- Patients FIT
- Patients UNFIT

ORIGINAL ARTICLE

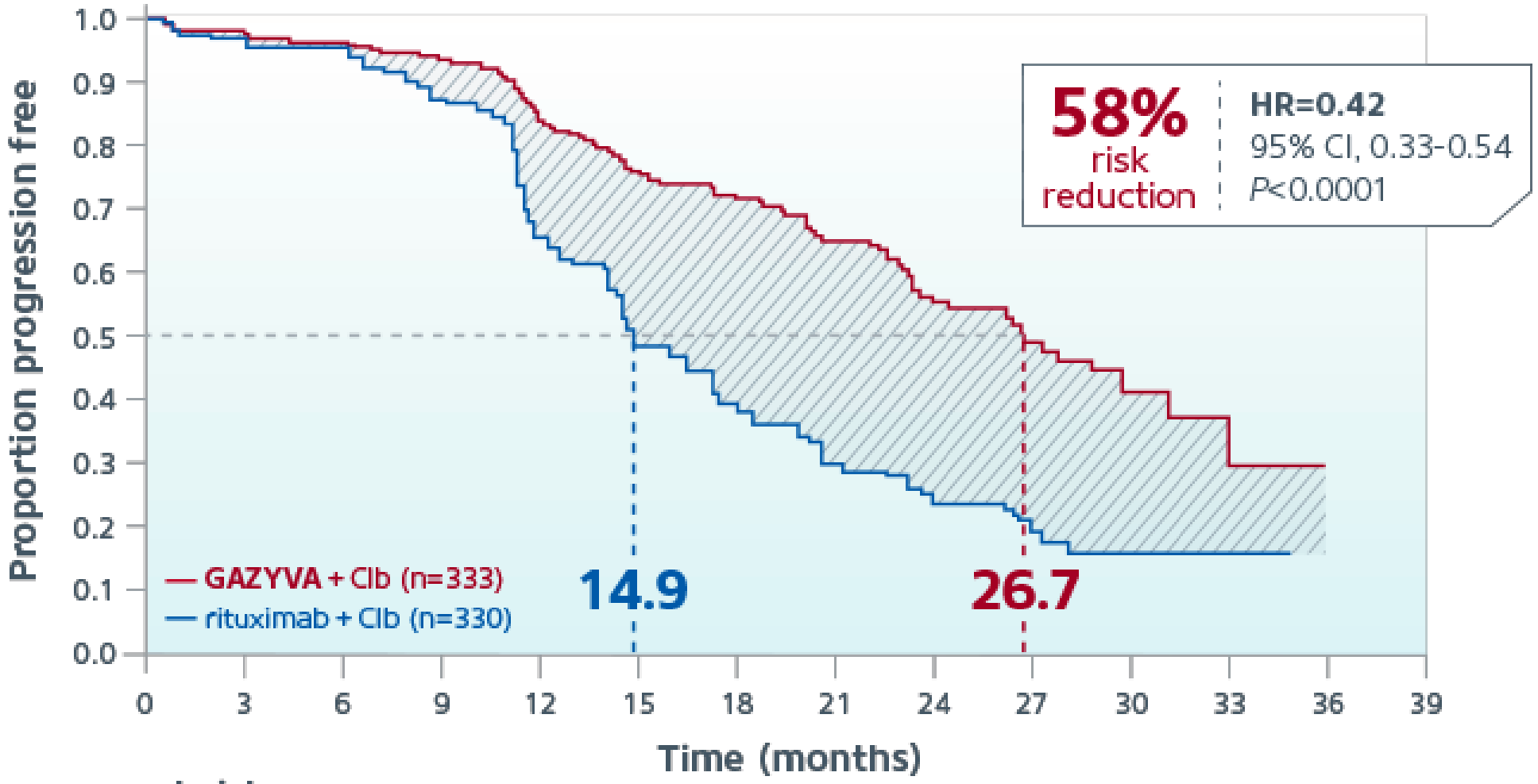
Obinutuzumab plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions

Study design



CIRS = Cumulative Illness Rating Scale; Clb = chlorambucil; CLL = chronic lymphocytic leukemia; CrCl = creatinine clearance; GA101 = obinutuzumab; G-Clb = GA101, chlorambucil; iv = intravenous; po = oral; q28d = every 28 days; R-Clb = rituximab, chlorambucil

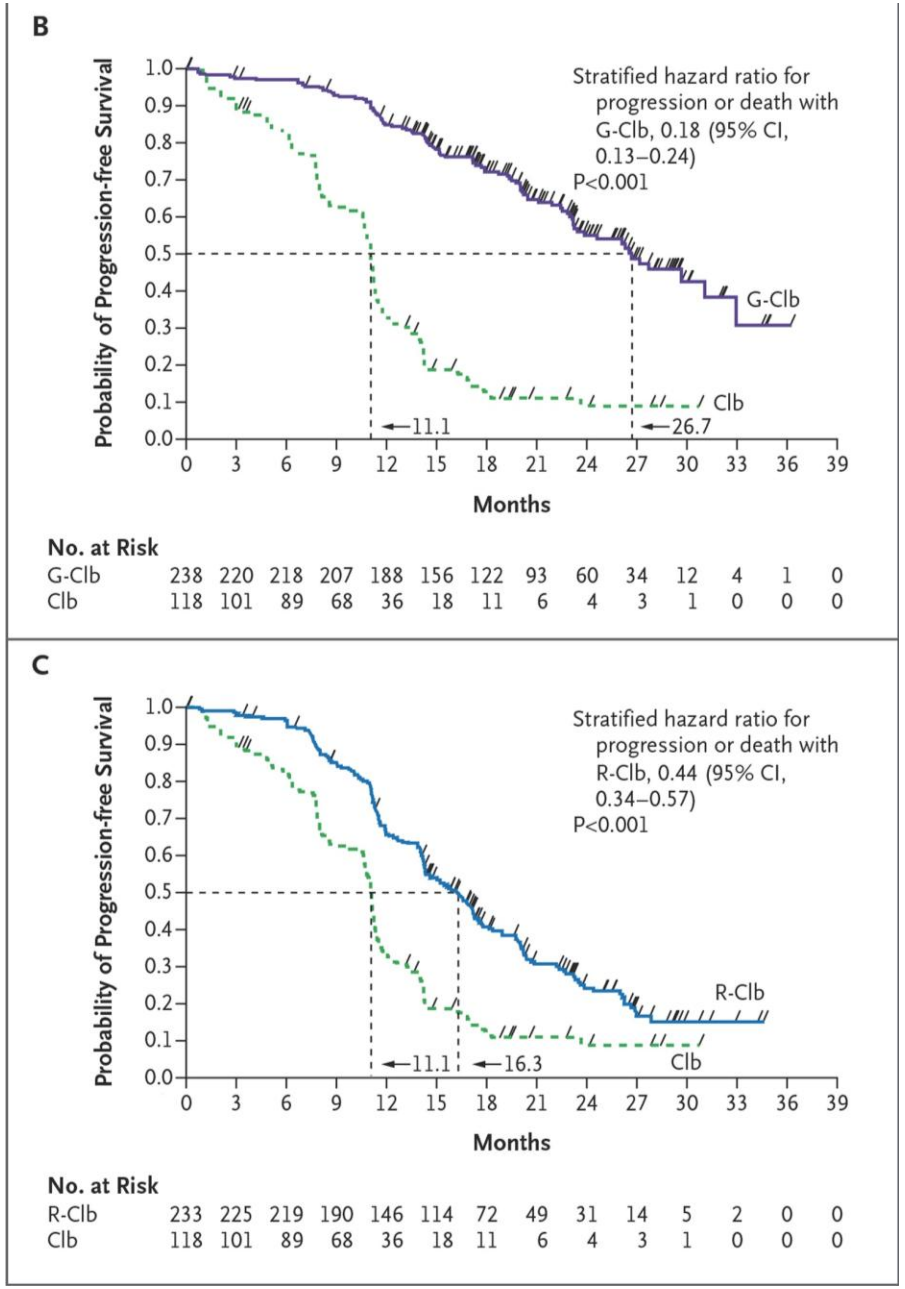
**Chlorambucil administered at 0.5 mg/kg po on days 1 and 15 of cycles 1–6 q28d.*
†GA101 administered at 1,000 mg iv on days 1, 8, and 15 of cycle 1, and then 1,000 mg iv on day 1 of cycles 2–6 q28d.
‡Rituximab administered at 375 mg/m² iv on day 1 of cycle 1, followed by 500 mg/m² iv on day 1 of cycles 2–6 q28d.
§Patients with progressive disease in the Clb arm were allowed to cross over to G-Clb.



n at risk

GAZYVA + Clb	333	298	290	268	200	145	119	90	59	35	12	4	1	0
rituximab + Clb	330	310	302	251	157	105	67	44	28	14	6	2	0	0

PFS, progression-free survival; HR, hazard ratio; CI, confidence interval.


B
Probability of Progression-free Survival
Stratified hazard ratio for progression or death with G-Clb, 0.18 (95% CI, 0.13–0.24)
P<0.001
G-Clb
Clb
11.1
26.7
Months
No. at Risk
G-Clb 238 220 218 207 188 156 122 93 60 34 12 4 1 0
Clb 118 101 89 68 36 18 11 6 4 3 1 0 0 0
C
Probability of Progression-free Survival
Stratified hazard ratio for progression or death with R-Clb, 0.44 (95% CI, 0.34–0.57)
P<0.001
R-Clb
Clb
11.1
16.3
Months
No. at Risk
R-Clb 233 225 219 190 146 114 72 49 31 14 5 2 0 0
Clb 118 101 89 68 36 18 11 6 4 3 1 0 0 0

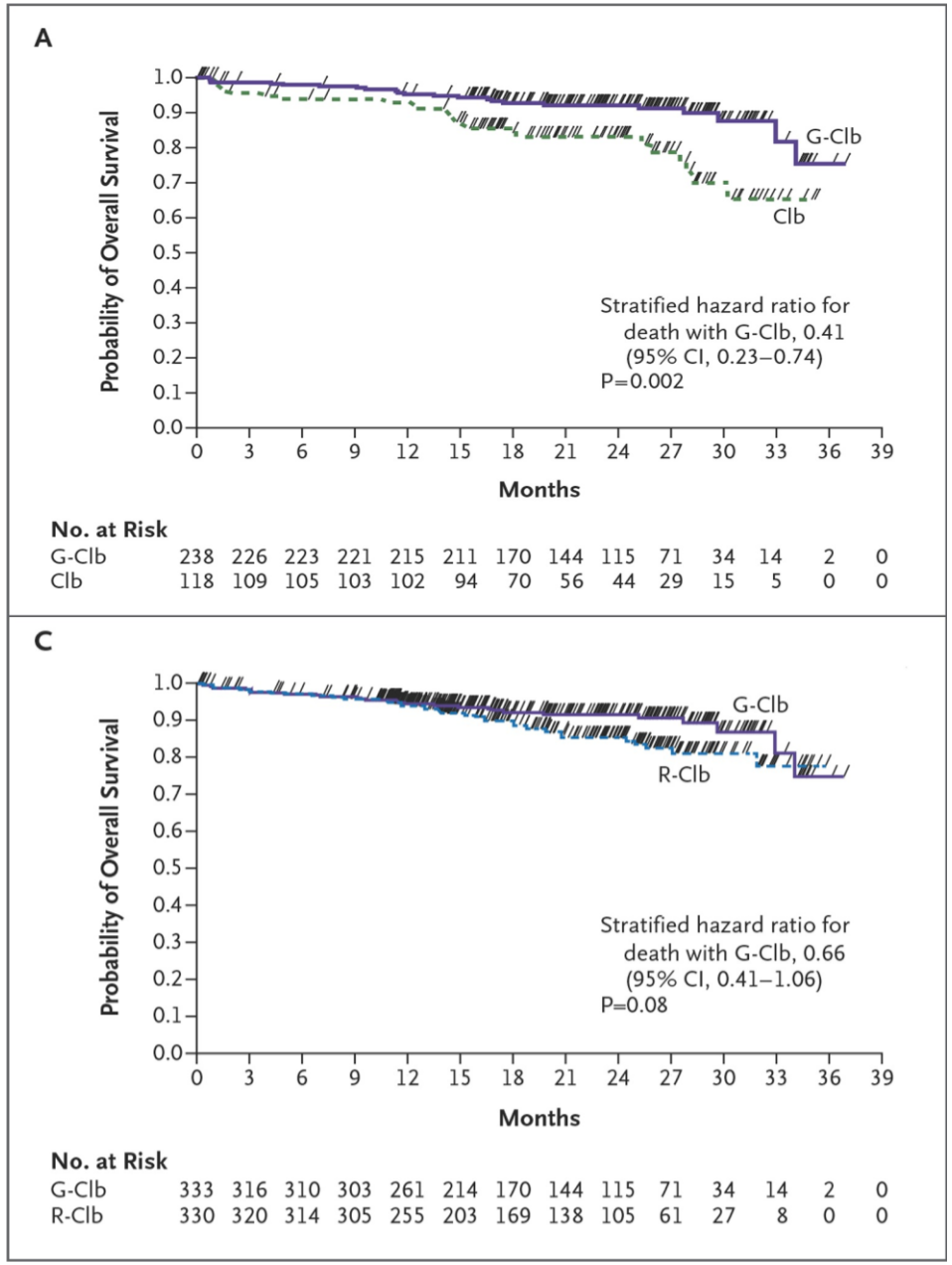

A
Probability of Overall Survival
G-Clb
Clb
Stratified hazard ratio for death with G-Clb, 0.41 (95% CI, 0.23–0.74)
P=0.002
Months
No. at Risk
G-Clb 238 226 223 221 215 211 170 144 115 71 34 14 2 0
Clb 118 109 105 103 102 94 70 56 44 29 15 5 0 0
C
Probability of Overall Survival
G-Clb
R-Clb
Stratified hazard ratio for death with G-Clb, 0.66 (95% CI, 0.41–1.06)
P=0.08
Months
No. at Risk
G-Clb 333 316 310 303 261 214 170 144 115 71 34 14 2 0
R-Clb 330 320 314 305 255 203 169 138 105 61 27 8 0 0

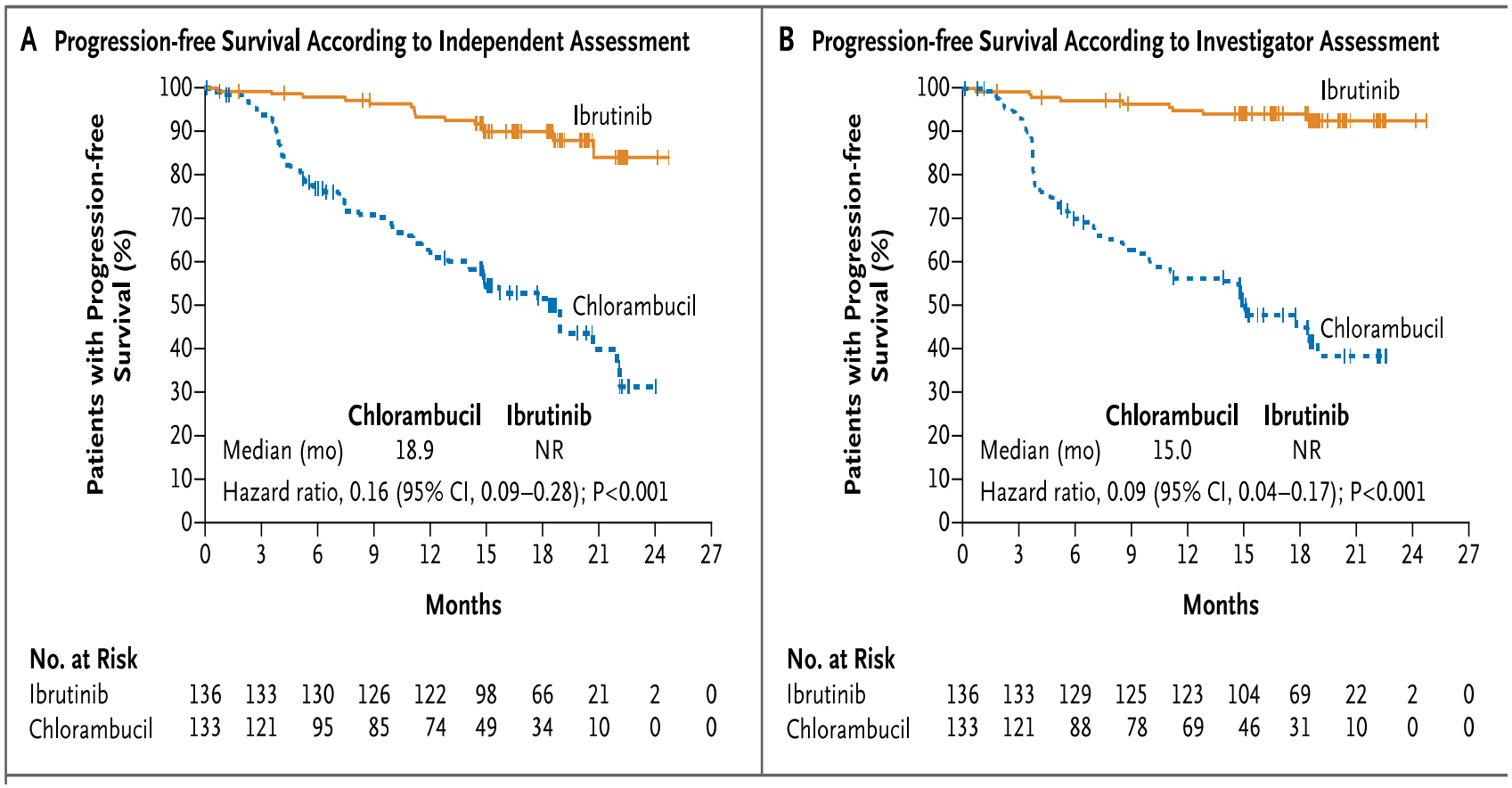
Table 1. Baseline Characteristics, Intention-to-Treat Population.*

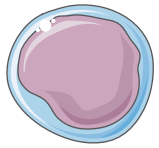
Characteristic	Obinutuzumab–Chlorambucil vs. Chlorambucil Alone		Rituximab–Chlorambucil vs. Chlorambucil Alone		Obinutuzumab–Chlorambucil vs. Rituximab–Chlorambucil	
	Obinutuzumab–Chlorambucil (N=238)	Chlorambucil Alone (N=118)	Rituximab–Chlorambucil (N=233)	Chlorambucil Alone (N=118)	Obinutuzumab–Chlorambucil (N=333)	Rituximab–Chlorambucil (N=330)
Age — yr						
Median	74	72	73	72	74	73
Range	39–88	43–87	40–90	43–87	39–89	40–90
Cumulative Illness Rating Scale†						
Score — median (range)	8 (1–20)	8 (0–18)	8 (0–18)	8 (0–18)	8 (0–22)	8 (0–18)
Affected organ system or disorder — no. (%)						
Cardiac	120 (50)	62 (53)	111 (48)	62 (53)	171 (51)	165 (50)
Hypertension	168 (71)	88 (75)	155 (67)	88 (75)	228 (68)	225 (68)
Vascular	91 (38)	34 (29)	68 (29)	34 (29)	114 (34)	95 (29)
Respiratory	85 (36)	43 (36)	85 (36)	43 (36)	121 (36)	127 (38)
Eye, ear, throat, or larynx	86 (36)	53 (45)	102 (44)	53 (45)	131 (39)	141 (43)
Upper gastrointestinal	80 (34)	39 (33)	70 (30)	39 (33)	104 (31)	102 (31)
Lower gastrointestinal	50 (21)	25 (21)	38 (16)	25 (21)	68 (20)	55 (17)
Hepatic or biliary	39 (16)	21 (18)	40 (17)	21 (18)	56 (17)	66 (20)
Renal	104 (44)	45 (38)	111 (48)	45 (38)	137 (41)	145 (44)
Genitourinary	83 (35)	44 (37)	76 (33)	44 (37)	114 (34)	114 (35)
Musculoskeletal	106 (45)	45 (38)	96 (41)	45 (38)	148 (44)	135 (41)
Endocrine or metabolic	127 (53)	64 (54)	117 (50)	64 (54)	183 (55)	161 (49)
Neurologic	46 (19)	33 (28)	48 (21)	33 (28)	72 (22)	72 (22)
Psychiatric	39 (16)	11 (9)	36 (15)	11 (9)	59 (18)	49 (15)
Median calculated creatinine clearance — ml/min	61.4	63.8	61.8	63.8	62.5	62.6
Binet stage — no. (%)						
A	55 (23)	24 (20)	49 (21)	24 (20)	74 (22)	74 (22)
B	98 (41)	50 (42)	100 (43)	50 (42)	142 (43)	135 (41)
C	85 (36)	44 (37)	84 (36)	44 (37)	117 (35)	121 (37)
Unmutated *IGHV* — no./total no. (%)	129/210 (61)	58/99 (59)	126/204 (62)	58/100 (58)	188/305 (62)	182/298 (61)
del(17p) on FISH — no./total no. (%)	16/203 (8)	10/96 (10)	9/196 (5)	10/97 (10)	22/295 (7)	20/287 (7)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

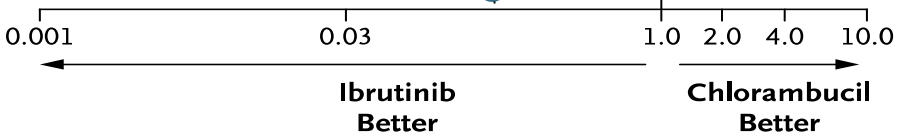
Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia





C Subgroup Analyses

Subgroup	No. of Patients	Hazard Ratio (95% CI)
All patients	269	0.16 (0.09–0.28)
Age		
<70 yr	80	0.13 (0.04–0.46)
≥70 yr	189	0.17 (0.09–0.32)
Sex		
Male	169	0.12 (0.06–0.24)
Female	100	0.26 (0.10–0.72)
Geographic region		
United States	60	0.04 (0.01–0.30)
Other	209	0.20 (0.11–0.37)
Rai stage		
≤II	147	0.17 (0.08–0.38)
III or IV	122	0.15 (0.07–0.34)
ECOG performance-status score		
0 or 1	246	0.15 (0.08–0.28)
2	23	0.19 (0.04–0.98)
Bulky disease		
<5 cm	170	0.19 (0.09–0.39)
≥5 cm	94	0.11 (0.04–0.27)
Lactate dehydrogenase		
≤ULN	199	0.14 (0.07–0.28)
>ULN	70	0.21 (0.08–0.54)
Cytopenia		
Yes	145	0.18 (0.09–0.37)
No	124	0.13 (0.05–0.33)
Chromosome 11q22.3 deletion		
Yes	54	0.03 (0.00–0.23)
No	197	0.23 (0.13–0.43)
IGHV		
Mutated	82	0.15 (0.05–0.43)
Unmutated	118	0.13 (0.06–0.31)
β_2 Microglobulin		
≤3.5 mg/liter	74	0.29 (0.09–0.92)
>3.5 mg/liter	174	0.15 (0.08–0.29)



CAS CLINIQUE

HEMOGRAMME				
GLOBULES ROUGES		4.91	tera/l	4.5 - 5.8
HEMOGLOBINE		14.1	g/dl	13 - 17
HEMATOCRITE		43.3	%	40 - 50
VOLUME GLOBULAIRE MOYEN		88.2	fl	82 - 98
TCMH		28.7	pg	27 - 32
CCMH		32.6	g/dl	32 - 36
PLAQUETTES		249	giga/l	150 - 400
GLOBULES BLANCS		16.4	giga/l	
POLYNUCLEAIRES NEUTROPHILES		22.5	%	
	soit	3.69	giga/l	1.5 - 7.5
POLYNUCLEAIRES EOSINOPHILES		3	%	
	soit	0.49	giga/l	< 0.5
POLYNUCLEAIRES BASOPHILES		1	%	
	soit	0.16	giga/l	< 0.2
LYMPHOCYTES		71	%	
	soit	* 11.64	giga/l	1.5 - 4
MONOCYTES		2.5	%	
	soit	0.41	giga/l	0.2 - 1
RETICULOCYTES				
POURCENTAGE		1.2	%	
TAUX		58.4	x10.3/mm3	20 - 120

2013 : patient de 74 ans consulte pour exploration d'une hyperlymphocytose

- Pas d'AEG
- Pas de sd tumoral clinique

- Interpétation de l'hémogramme?
- Examens complémentaires?

IMMUNO-PHENOTYPAGE

Origine du prélèvement :	SANG	
Lymphocytes	76 %	
Lymphocytes (valeur absolue)	11640 /mm3	(analyseur SYSMEX XE2100)
Aspect au M.G.G	Morphologie lymphocytique. Exceptionnels prolymphocytes (<1%). Rares ombres de Gümprecht.	

Population lymphoïde totale

CD3	15 %	
CD19	79 %	
CD3- CD56+	5 %	

Population lymphoïde B CD19+

CD20	98 mean 9.8 %	
CD5	86 %	
CD10	0 %	
CD23	74 %	
CD79b	8 %	
CD22	92 mean 2.2 %	
CD43	99 %	
FMC7	6 %	
Kappa	1 %	
Lambda	91 mean 1.2 %	
CD38	73 %	

Commentaire

La population lymphoïde circulante se partage entre :
- 15% de lymphocytes T
- 5% de NK
- 79% d'éléments lymphoïdes B CD19+ CD5+ CD23+ CD10-. Clonalité de type kappa (faible expression de la chaîne légère). Score de Matutes = 5. Clone estimé à 8900 éléments /mm3.

Conclusion : hémopathie lymphoïde B de score 5 avec morphologie lymphocytique. Diagnostic biologique de LLC.

HEMOGRAMME

GLOBULES ROUGES	*	3.05	tera/l	3.8 - 5.8
HEMOGLOBINE	*	9.3	g/dl	13 - 17
HEMATOCRITE	*	30.4	%	40 - 50
VOLUME GLOBULAIRE MOYEN	*	99.7	fl	82 - 98
TCMH		30.5	pg	27 - 32
CCMH	*	30.6	g/dl	32 - 36
PLAQUETTES	*	121	giga/l	150 - 400
GLOBULES BLANCS		201.89	giga/l	
POLYNUCLEAIRES NEUTROPHILES		2.0	%	
soit		4.04	giga/l	1.5 - 7.5
POLYNUCLEAIRES EOSINOPHILES		0.0	%	
soit		0.00	giga/l	< 0.5
POLYNUCLEAIRES BASOPHILES		0.0	%	
soit		0.00	giga/l	< 0.2
LYMPHOCYTES		97.5	%	
soit	*	196.84	giga/l	1.5 - 4
MONOCYTES		0.5	%	
soit	*	1.01	giga/l	0.2 - 1
RETICULOCYTES				
POURCENTAGE		1.36	%	
TAUX		41.5	x10.3/mm3	20 - 120

*

2017 : patient de 77 ans
- Pas d'AEG
- Pas de sd tumoral clinique

- Interpétation de l'hémogramme?
- Examens complémentaires?

MYELOGRAMME

Renseignements cliniques :	Bilan pré-thérapeutique d'une LLC avec anémie	
Lieu de ponction	Sternal	
	Aspiration difficile	
Richesse	+++	
Hémoblastes	0.3	%
LIGNEE GRANULEUSE		
Neutrophiles		
Myélocytes	0.5	%
Métamyélocytes	0.3	%
Polynucléaires	1.8	%
Eosinophiles		
Total L. Granuleuse	2.6	%
LIGNEE ERYTHROBLASTIQUE		
E.Polychromatophiles	0.3	%
E.Acidophiles	0.5	%
Total L. Erythroblastique	0.8	%
LIGNEE MONOCYTAIRE		
Monocytes	0.8	%
LIGNEE LYMPHOÏDE		
Lymphocytes	95.8	%

CONCLUSION

Moelle de richesse légèrement augmentée, sans mégacaryocytes visibles.
Les précurseurs granuleux et érythroblastiques sont exceptionnels.
Infiltration lymphoïde majeure par de petits éléments lymphocytiques à noyau régulier et dense sans atypie évidente.

Conclusion infiltration massive par les cellules de la LLC connue. Hémodilution partielle possible.

Cytogénétique

Conclusion :

Absence de métaphases.
L'étude en FISH ne met pas en évidence de délétion de ATM ni de trisomie 12 ni de délétion de la région 13q14 ni de délétion TP53, dans la limite de la technique utilisée.
Ce résultat est à confronter à l'ensemble des donnés cliniques et biologiques.

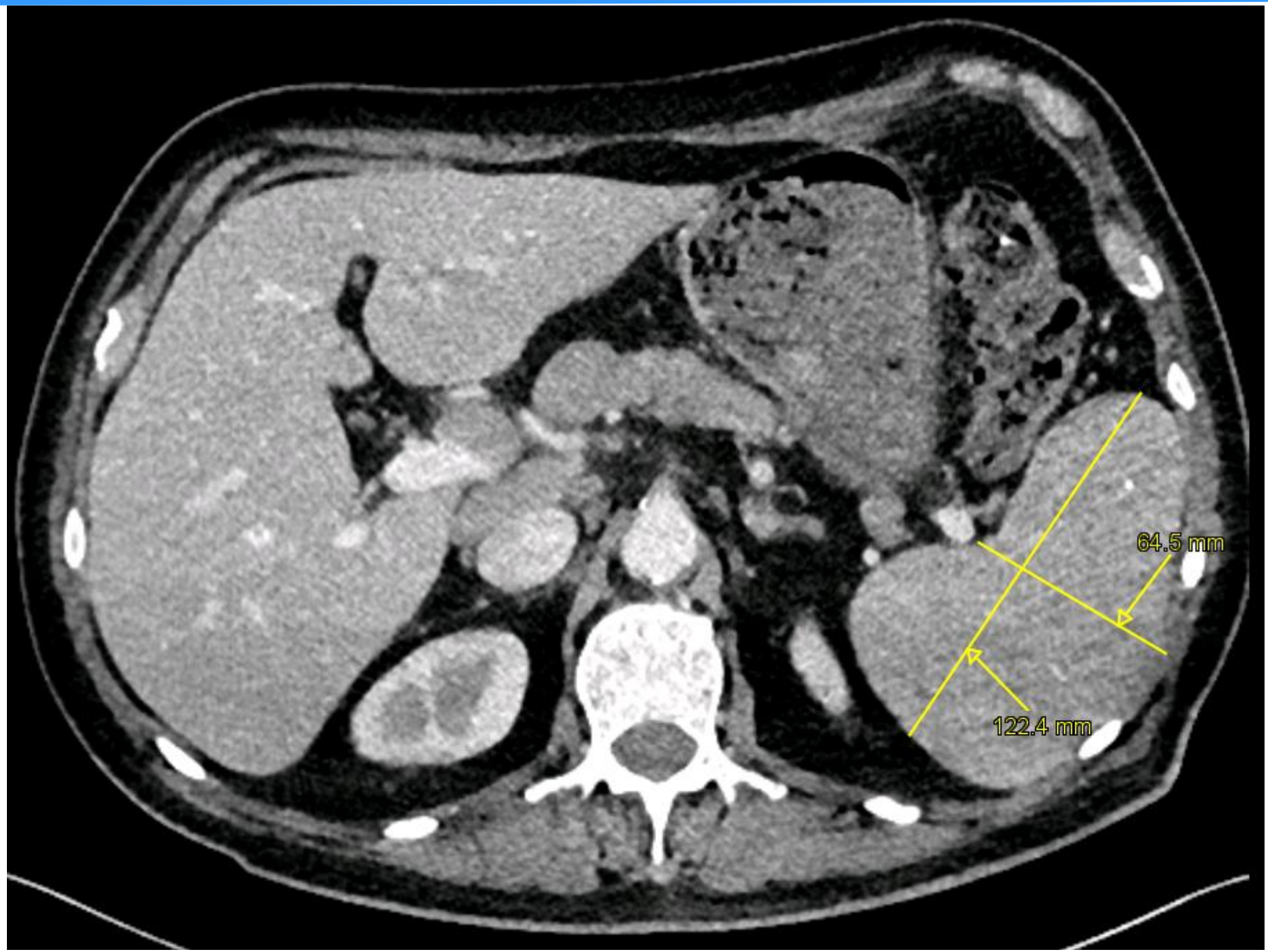
TDM TAP

CONCLUSION
Augmentation modérée de la taille des adénopathies du hile hépatique. Les autres aires ganglionnaires présentant des adénopathies stables en taille et
en nombre.

Augmentation du volume de la rate.

7.8 mm

19.4 mm


64.5 mm
122.4 mm

- RESUME SYNDROMIQUE
  - ✓ Patient de 77 ans
  - ✓ ATCD d'HTA et d'AOMI stenté
  - ✓ Diagnostic d'une LLC matutes 5 en 2013 devenue symptomatique en 2017 par une anémie
  - ✓ Pas de del17p

- PROPOSITION

=> OBINUTUZUMAB – CHLORAMINOPHENE

Réseau: bretagneouest - RCP Finistere Lymphome/LLC du 29-06-2017

avis

ANTECEDENTS

-coronaropathie
- HTA
- AOMI : double agrégation plavix + kardegic : Stent iliaque gauche en 2009, Endartériectomie iliaque droite en 2009, Endartériectomie iliofémorale droite en 2009 et 2013, Désobstruction pontage fémoro poplité droit + stent poplité 27.12.16

DIAGNOSTIC

Diagnostic principal (DP): **Leucémie lymphoide chronique (LLC) / Lymphome lymphocytique (SLL)**	Date du DP: **08-05-2013**
Caractéristiques au diagnostic :	Pronostic :
-Sous type histologique: **LLC** -Matutes: **5** -Stade (Binet): **C** -Lymphocytose sanguine: **185 G/L** -Coombs positif: **non** -AHAI: **non** -PTI: **non** -Sérologie VIH: **négative** -Sérologie VHB: -Sérologie VHC: **négative** -Commentaires:	-CD38: **positif** -Statut mutationnel IgVH: **nd** -Délétion 17p ou mutation P53: **nd** -Commentaires: **caryotype N au 10/2016**

HISTOIRE DE LA MALADIE

hyper lymphocytose 11 giga/litre le 21.05.13. Morphologie lymphocytique, score 5 Matutes. Evaluation au 10.10.2016 : LC 93 giga/l. Matutes 5, CD38+. Caryotype normal. TAP : adénopathiessupra centimétriques sus et sous diaphragmatiques (progression volumique notamment au niveau du pédicule hépatique). Lymphocytose 77 g/L au 01/2017 à 185 G/L au 06/2017. Anémie à 9,3 g/dl et plaquettes 131 G/L.
Evaluation du 27/06/17 : LC 195 G/l; HB 9,3 g/dl; plaquettes 121 G/L.. Haptoglobine N. Frottis et pnénotypage type LLC (CD 38+). Infiltrat lymphoide méduallire > 95%. Caryo normal en 2016, refait=

Terrain polyvasculaire+++, mais autonome à domicile (PS1)

TRAITEMENT(S) ANTERIEUR(S)

N°	Protocole	Nb de cures	Date Début	Date Fin	Efficacité		Commentaires

CONCLUSION DE LA RCP

Motif de présentation en RCP: **Nouveau diagnostic**	Etat général du patient: **Go-Go**	Performance status(PS): **1**

Question(s) RCP:
LLC de stade C selon Binet symptomatique par Anémie
Proposition
R-Bendamustine ou obinutuzumab +chloraminophène

Réponse(s) RCP:
GA101-Chloraminophene ou R-Benda

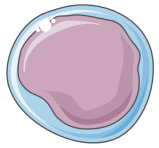
Proposition de la RCP: **1ère ligne de traitement**	Inclusion essai clinique: **non**	Statut: **Présenté**

PARTICIPANTS

Président de séance: **Brest - Dr GUILLERM Gaelle (Hématologie)**

Participants à la RCP: **Brest - Dr BASINKO Audrey (Cytogénétique) | Brest - Dr GUILLERM Gaelle (Hématologie) | Brest - Dr KERGOAT Nathalie (Cytologie) | Quimper - ARNAUD Bertrand (Cytologie) | Quimper - Dr LECLECH2 Lenaig (Hématologie) | Quimper - Dr RIZCALLAH Marie-Jeanne (Médecine générale) | Quimper - Dr SAMAISON Laura (Anatomopathologie)**

Autres participants: **Laetitia LAMBROS Interne Labo Cytogénétique ; Siriane LEFEVRE Interne Hémato Brest ; Kristell MAHE Interne Labo Hémato Brest ;**



CENTRE HOSPITALIER DE CORNOUAILLE
QUIMPER • CONCARNEAU

Date :

Check list / ligne de traitement
A renseigner au J1 du 1er cycle de traitement

Nom du patient :	Médecin Référent :
Prénom :	Médecin Traitant :
Date de Naissance :	Personne Confiance
Diagnostic :	Protocole :

Aspects réglementaires :

Accord Réseau ☐ Open RCP : le ..... PPS ☐ le .....

Diagnostic d'annonce : MD ☐ le..... IDE ☐ MT informé ☐

Notices information : SFH ☐ Neutropénie ☐ Autogreffe ☐ Allogreffe ☐

CIP ☐ biphosphonates ☐ Autres :

Bilan pré thérapeutique Groupe ABO ☐ Typage HLA (greffe) ☐

RP post-CIP ☐ ECG ☐ Echocardiographie ☐

Sérologies : VIH ☐ VHB ☐ VHC ☐ Tréponème ☐ Autre :.....

Prophylaxies infectieuses :

Vaccinations : Prévenar* 13 ☐ Pneumo 23* (M+2) ☐

Méningo ☐ dTPCa ☐ Autres ☐

Anti infectieux : Allergie : ..... Amoxicilline ☐

Valaciclovir ☐ Cotrimoxazole ☐ Ordonnances protocole neutropénie ☐

Transfusions / CSF : GR : si Hb <..... Plaquettes : si <.....

EPO ☐ Pelfilgrastim ☐ J.... Filgastrim ☐ J.... à J.....

Traitement de support : Antithrombotique : AAS ☐ HBPM ☐ AVK ☐

Zometa + CacitD3 ☐ bio (Ca/P/25D3,créat, PTH) ☐ Cs + panoramique dentaire ☐

Anti-émétisants : Corticoides ☐ Zophren* ☐ Emend* ☐

Cs de support : Psychologue ☐ Sociale ☐ ergo ☐ diététicienne ☐

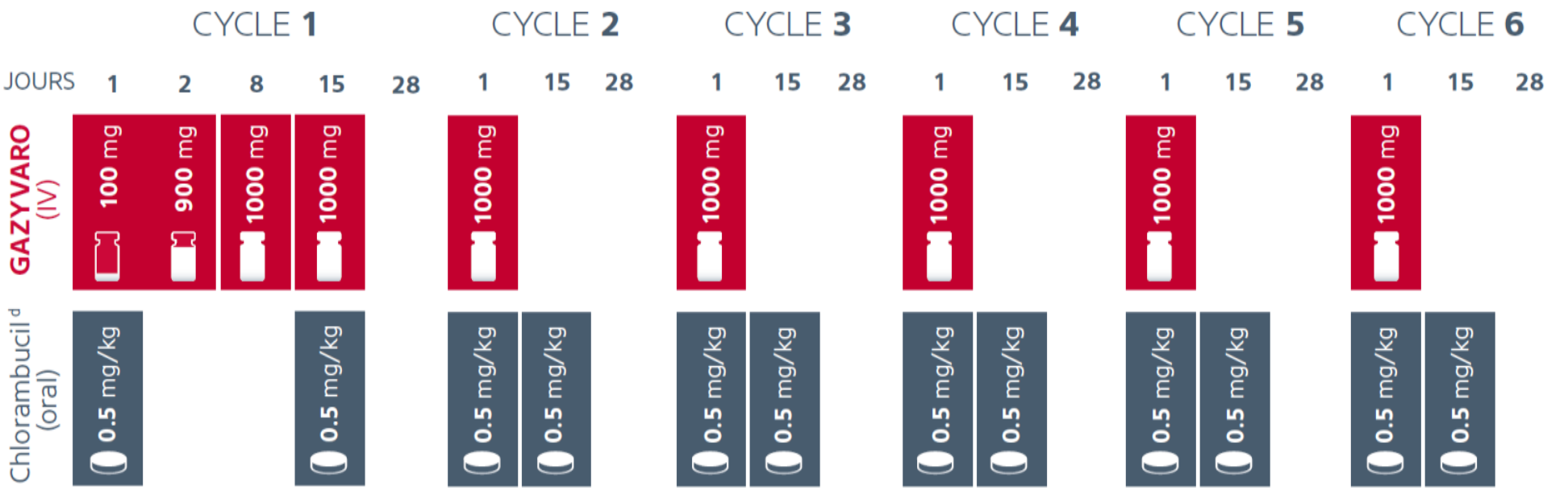
Directives anticipées USC ☐ Oui ☐ Non ☐ REA ☐ Oui ☐ Non ☐

Document renseigné le .....

IDE MD

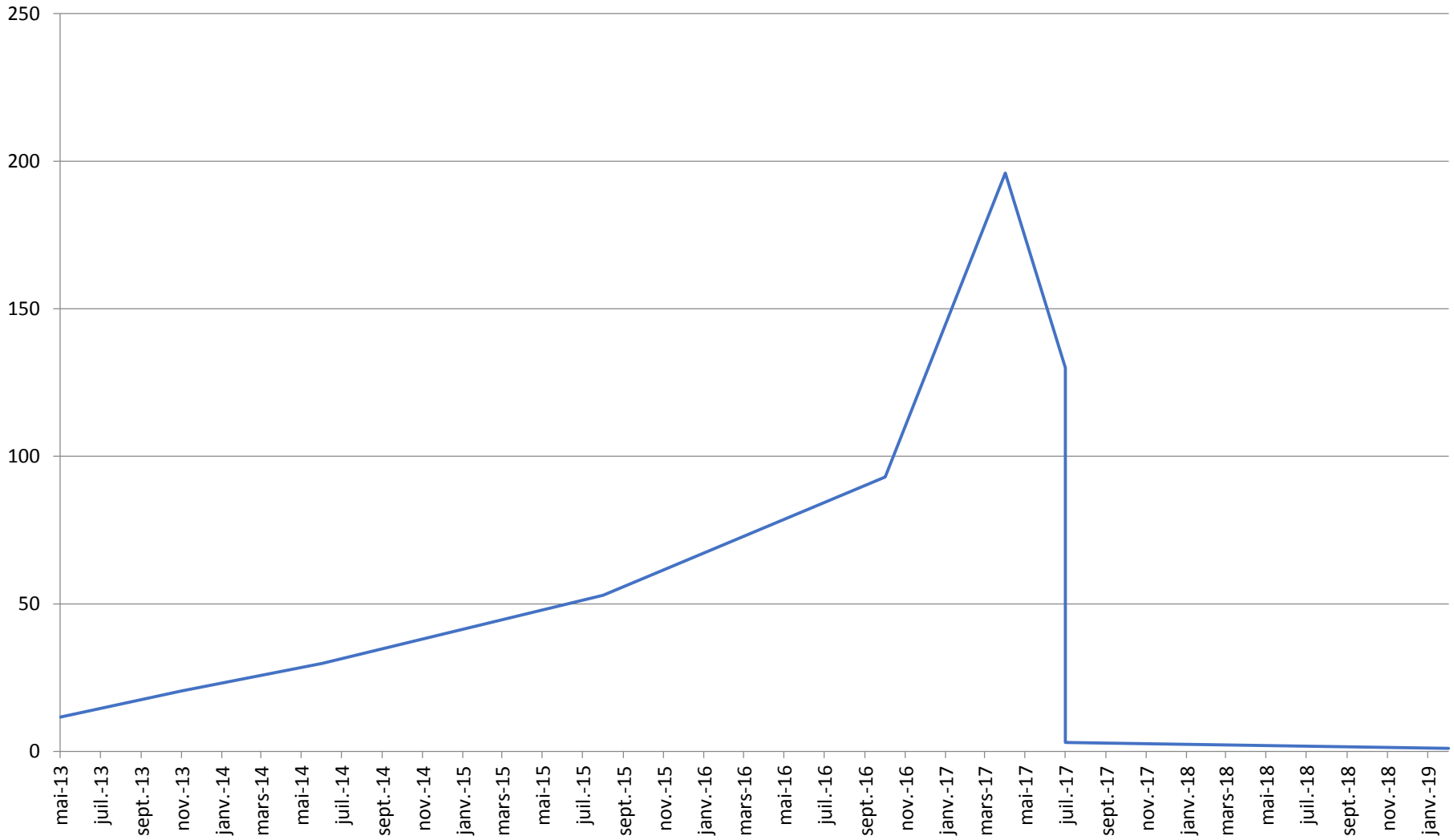
SCHEMA POSOLOGIQUE

6 CYCLES EN 28 JOURS

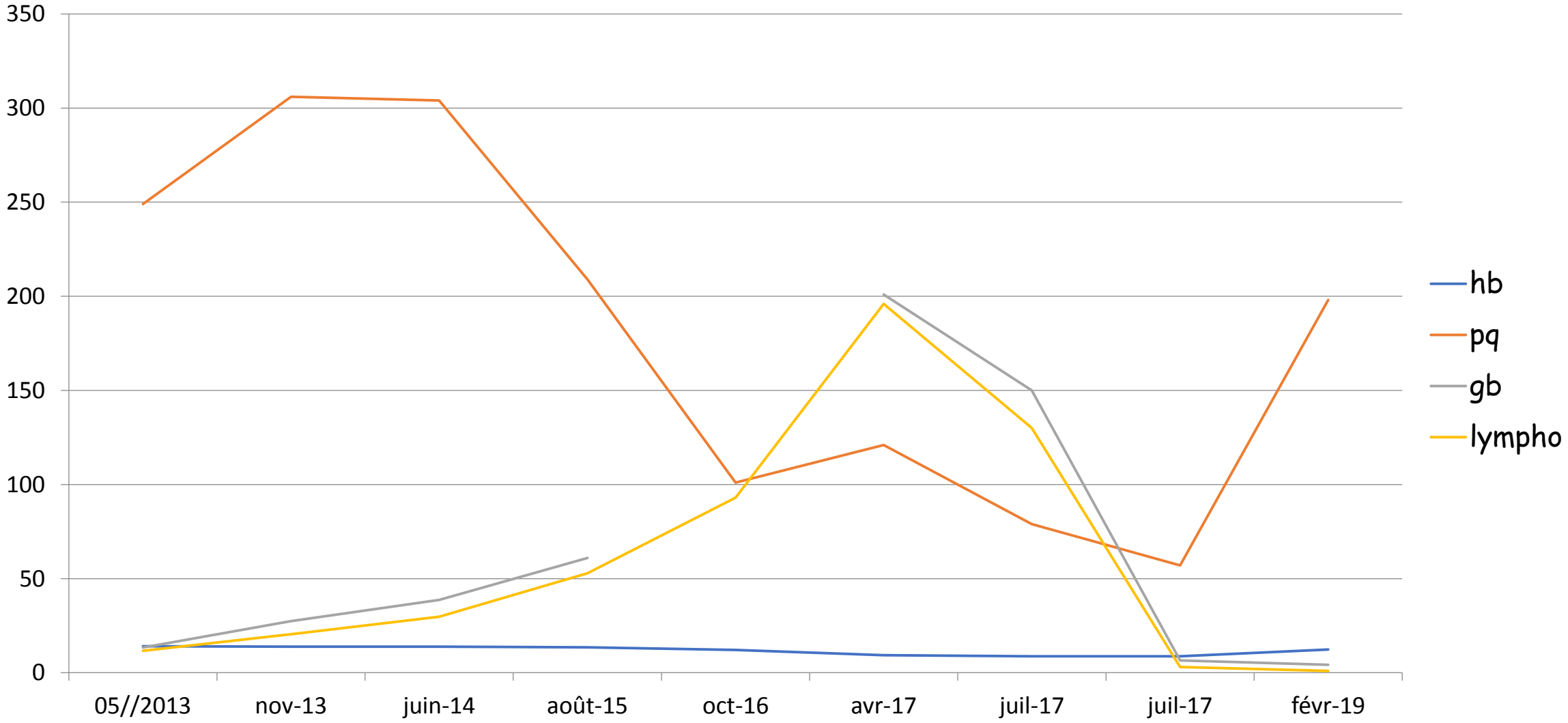


[d]Après infusion de GAZYVARO.

	Mai-13	nov-13	juin-14	août-15	oct-16	avr-17	05-Juil-17	06-juil-17	févr-19
Hb (gr/dL)	14,1	13,9	13,8	13,5	12,1	9,3	8,7	8,7	12,3
Pq (G/L)	249	306	304	209	101	121	79	57	198
GB (G/L)	13,4	27,4	38,7	61		201	150	6,5	4,2
Lympho (G/L)	11,6	20,5	29,8	52,9	93	196	130	3	1



Evolution de la lymphocytose


350
300
250
200
150
100
50
0
05//2013
nov-13
juin-14
août-15
oct-16
avr-17
juil-17
juil-17
févr-19
hb
pq
gb
lympho

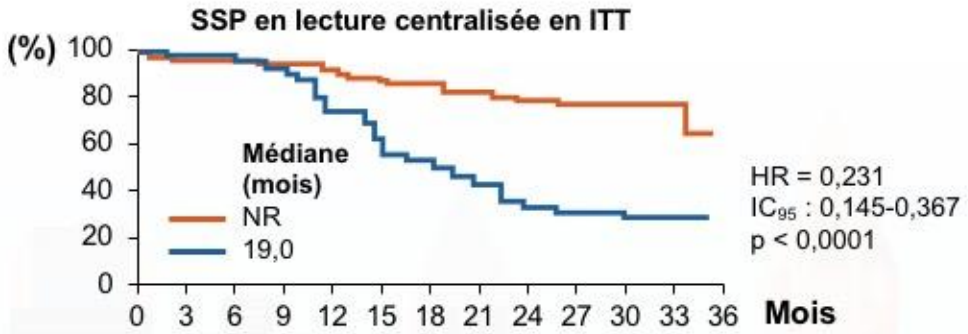
PERSPECTIVES

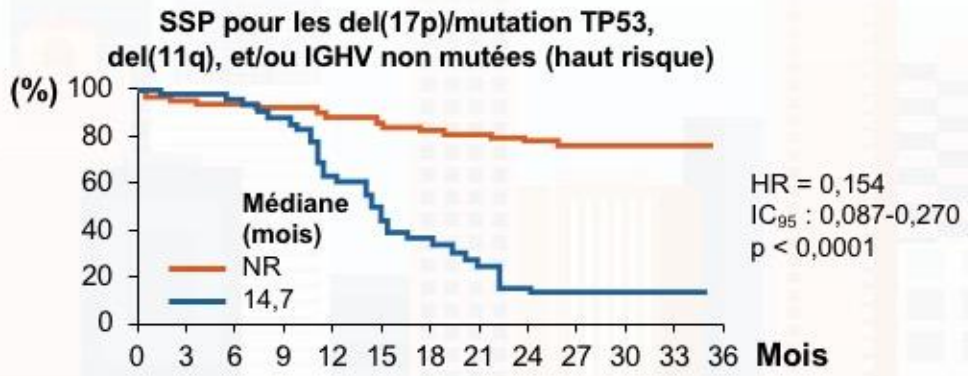
- ✓ Associations « chemo free »??

La mort de l'immunochimiothérapie ? Épisode 2 : étude ILLUMINATE

Ibrutinib + obinutuzumab (I-G) versus chlorambucil + obinutuzumab (clb-G) en première ligne chez des patients de plus de 65 ans

- SSP globale et chez les patients de haut risque





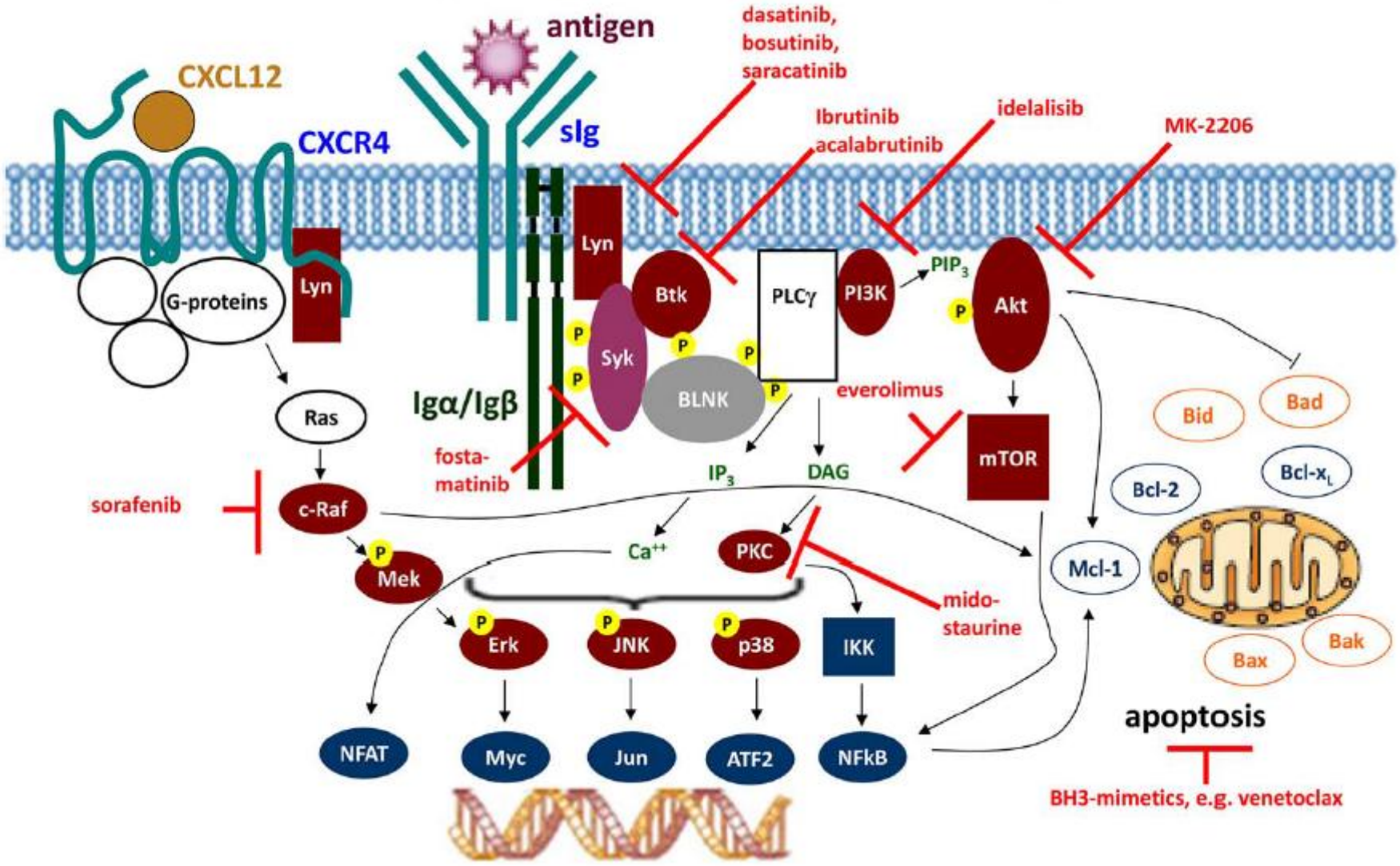
Ibrutinib-obinutuzumab — Chlorambucil-obinutuzumab

- 229 patients : I-G (n = 113) ou clb-G (n = 116)
  - Suivi médian : 31,3 mois, I-G prolonge significativement la SSP
  - RC/RCi : I-G 41 % et clb-G 16 %
  - MRD indétectable dans le sang et/ou la moelle (< 10^{-4} en cytométrie en flux) : 35 % avec I-G et 25 % avec clb-G
  - 4 % bras I-G et 44 % bras clb-G ont débuté un nouveau traitement

→ **L'association I-G est supérieure à clb-G avec une tolérance comparable et une efficacité identique chez les patients de haut risque**

ASH 2018 - D'après Moreno C et al., abstr. 691, actualisé

Survival signaling in CLL: targets of novel agents



CONCLUSION

- ✓ Maladie relativement fréquente, âge médian au diagnostic > 70 ans
- ✓ Diagnostic aisé (frottis sanguin + immunophénotypage)
- ✓ Instauration du traitement possiblement différée
- ✓ Traitement standardisé (âge et facteurs pronostics)
- ✓ Progrès des immunothérapies et thérapies ciblées (chemo-free)

MERCI