

GUIDE – AFFECTION DE LONGUE DURÉE

**Tumeur maligne, affection maligne du tissu
lymphatique ou hématopoïétique**
Leucémie lymphoïde chronique

Juin 2011

Ce document s'inscrit dans un double dispositif :



La mise en œuvre de parcours de soins de qualité pour l'ensemble des ALD

Élaborer pour chaque maladie 3 documents complémentaires et cohérents : un guide pour le médecin traitant, une liste d'actes et de prestations support du protocole de soins ALD et un guide patient.



La mise en œuvre du plan cancer 2009-2013

Mesure 18

Personnaliser la prise en charge des malades et renforcer le rôle du médecin traitant.

Action 18.2

Conforter la fonction de proximité du médecin traitant pendant la phase thérapeutique aiguë et lors de la période de surveillance

Ce guide médecin est téléchargeable sur
www.has-sante.fr et www.e-cancer.fr

Haute Autorité de Santé
Service documentation - information des publics
2 avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. :+33 (0)1 55 93 70 00 – Fax :+33 (0)1 55 93 74 00

Institut National du Cancer
52 avenue André Morizet - 92513 Boulogne-Billancourt Cedex
Tél. :+33 (0)1 41 10 50 00 – Fax :+33 (0)1 41 10 50 20

Sommaire

Liste des abréviations	4
Objectifs et méthode	5
Points clés	6
1. Introduction	8
2. Diagnostic et bilan initial	9
3. Prise en charge thérapeutique	14
4. Suivi	22
5. Formes particulières	26
6. Bonnes pratiques communes de prise en charge de tous les cancers	27
Annexe 1. Liste des participants	31
Annexe 2. Score du Royal Marsden Hospital (RMH) ou score de Matutes	35
Annexe 3. Critères d'évolutivité ou de progression de la LLC	36
Annexe 4. Bilan pré-thérapeutique	37
Annexe 5. Prescription – encadrement réglementaire	38
Annexe 6. Prise en charge de la douleur	39
Références	40

Mise à jour des guides et listes ALD

Les guides médecin élaborés par la Haute Autorité de Santé (HAS) et l'Institut National du Cancer (INCa) sont révisés tous les 3 ans.

Dans l'intervalle, la liste des actes et prestations (LAP) est actualisée au minimum une fois par an et disponible sur le site internet de la HAS (www.has-sante.fr) et celui de l'INCa (www.e-cancer.fr).

Liste des abréviations

AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AHAI	Anémie hémolytique auto-immune
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
CMV	Cytomégalovirus
ETP	Éducation thérapeutique du patient
FISH	<i>Fluorescent in situ hybridization</i>
HAD	Hospitalisation à domicile
HAS	Haute Autorité de Santé
HSV/VZV	Herpes simplex virus/varicella-zoster virus
INCa	Institut National du Cancer
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LAP	Liste des actes et prestations
LDH	Lactate déshydrogénase
LLC	Leucémie lymphoïde chronique
OMS	Organisation mondiale de la santé
PPS	Programme personnalisé de soins
PTT	Protocole thérapeutique temporaire
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RMH	<i>Royal Marsden Hospital</i>
SSR	Soins de suite et de réadaptation
TDM	Tomodensitométrie (ou scanner)
TEP	Tomographie par émission de positons

Objectifs et méthode

L'objectif de ce guide est d'expliciter la prise en charge optimale et **le parcours de soins des patients adultes admis en ALD pour une leucémie lymphoïde chronique.**

Ce guide est destiné au médecin traitant (loi n° 2004-810 du 13 août 2004 relative à l'assurance maladie). Son contenu a été discuté et validé par un groupe de travail pluridisciplinaire, avec l'appui d'un groupe de lecture. Il repose sur les recommandations pour la pratique clinique ou les conférences de consensus disponibles datant de moins de 5 ans, secondairement complétées par des avis d'experts lorsque les données sont manquantes. Les propositions thérapeutiques dans le cadre de l'AMM et les protocoles thérapeutiques temporaires (PTT) ont fait l'objet d'une relecture par l'Afssaps.

Un guide ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne revendique pas l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni ne se substitue à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient.

Points clés

1. La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est la plus fréquente des leucémies de l'adulte en France. Elle touche plus souvent les personnes âgées (âge moyen au diagnostic : 70 ans), avec une prédominance masculine (2/3 des cas). L'espérance de vie de ces patients est variable, mais pour la plupart des malades, elle est peu modifiée par la maladie.
2. La LLC est le plus souvent découverte de façon fortuite, en l'absence de tout symptôme clinique, à partir du résultat d'une analyse sanguine. Elle est parfois suspectée devant des adénopathies superficielles, une splénomégalie, beaucoup plus rarement devant une complication infectieuse ou auto-immune.
3. **Toute hyperlymphocytose isolée, persistant depuis plus de 3 mois, chez un sujet adulte, doit faire évoquer le diagnostic de LLC et nécessite un avis hématologique.**
4. **La confirmation du diagnostic de LLC** est biologique et ne nécessite qu'un prélèvement sanguin (hémogramme et immunophénotypage des lymphocytes) : la présence d'une lymphocytose B $> 5\,000/\text{mm}^3$ et de marqueurs de surface caractéristiques est nécessaire et suffisante pour poser le diagnostic.
5. La réalisation d'un myélogramme, d'une biopsie ostéomédullaire et/ou d'une biopsie ganglionnaire est inutile lors du diagnostic initial.
6. Les examens nécessaires pour le choix des traitements (imagerie, biologie) sont réalisés au moment où se pose l'indication du traitement et non systématiquement au diagnostic.
7. **Les indications thérapeutiques** sont définies en fonction du stade de la classification de Binet, de la présence de symptômes et de l'évolutivité de la maladie.
 - La majorité des patients relève d'une simple surveillance clinique et biologique, afin de détecter une éventuelle progression de la maladie.
 - Lorsqu'un traitement est indiqué, il repose sur la chimiothérapie et/ou des anticorps monoclonaux. Il entraîne une réponse plus ou moins durable chez la plupart des patients, mais ne permet pas d'obtenir une guérison. L'allogreffe de cellules souches

hématopoïétiques n'est indiquée que chez une minorité de patients répondant à des critères bien définis.

8. **Les complications** de la LLC sont de trois types :
 - Infectieuses, notamment bactériennes favorisées par l'hypogammaglobulinémie et la neutropénie, ou plus rarement opportunistes en particulier pulmonaires (chez les patients recevant un traitement fortement immunosuppresseur, notamment alemtuzumab ou fludarabine), avec un risque persistant 1 à 2 ans après la fin du traitement.
 - Auto-immunes, en particulier anémie hémolytique et thrombocytopénie.
 - Transformation tumorale en lymphome de haut grade de malignité (syndrome de Richter).
9. **Le suivi** de la LLC est continu tout au long de la vie et repose sur l'examen clinique et les examens biologiques. La place de l'imagerie y est limitée.
10. **D'une manière générale, le diagnostic et les décisions de mise en route du traitement ne relèvent pas de l'urgence dans la LLC. En revanche, certaines complications, en particulier infectieuses ou plus rarement auto-immunes, exigent des orientations diagnostiques rapides et une prise en charge immédiate.**

1. Introduction

Épidémiologie

En France, près de 3 300 cas incidents de leucémie lymphoïde chronique (LLC) sont estimés en 2010¹, soit moins de 1 % de l'ensemble des cancers, dont 2/3 chez les sujets masculins. Elle est néanmoins la plus fréquente des leucémies de l'adulte dans les pays occidentaux et représente environ 30 % de toutes les leucémies.

L'âge moyen, au moment du diagnostic, est de 70 ans chez les hommes et de 72 ans chez les femmes. La LLC est très rare avant 40 ans.

Son pronostic est hétérogène : la plupart des malades ont un pronostic vital peu modifié par la maladie. La survie relative à 5 ans², tous stades confondus, est supérieure à 80 %. Un peu plus de 1 000 décès annuels sont imputables à la LLC.

Facteurs de risque

Il n'existe pas de facteur de risque formellement identifié qui favoriserait le développement d'une LLC, notamment d'origine professionnelle.

Il existe de rares formes familiales qui ne justifient pas de consultation d'oncogénétique.

Définition et histoire naturelle

La LLC est une hémopathie lymphoïde chronique définie par l'accumulation dans le sang, la moelle osseuse et les organes lymphoïdes secondaires (ganglions lymphatiques et rate), de petits lymphocytes B monoclonaux, de morphologie mature mais d'immunophénotype caractéristique.

La LLC peut se transformer, dans 3 à 10 % des cas, en lymphome de haut grade de malignité : c'est le syndrome de Richter.

Mais dans la majorité des cas, elle a une évolution chronique et un nombre important de patients ne seront pas traités, bénéficiant alors d'une simple surveillance.

¹ Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010
http://www.invs.sante.fr/applications/cancers/projections2010/rapport_projections_nationales_cancer_2010.pdf

² Survie des patients atteints de cancer en France : état des lieux
<http://www.e-cancer.fr/les-soins/4211-survie-des-patients-atteints-de-cancers-en-france-linca-dresse-un-etat-des-lieux>

2. Diagnostic et bilan initial

2.1 Circonstances de découverte

Le plus souvent, la LLC est découverte de façon fortuite par le médecin traitant, en l'absence de tout symptôme, lors d'un hémogramme montrant une hyperlymphocytose sanguine.

Le diagnostic peut être également suspecté devant les signes cliniques suivants :

- adénopathies superficielles ;
- splénomégalie ;
- plus rarement, hypertrophie amygdalienne (ne justifiant pas de geste chirurgical).

La LLC peut enfin être découverte, beaucoup plus rarement, par une complication infectieuse ou auto-immune, essentiellement une anémie hémolytique auto-immune (AHAI).

Toute lymphocytose isolée de plus de 5 000/mm³, persistant depuis plus de 3 mois, chez un sujet adulte, doit faire évoquer le diagnostic de LLC.

En dehors d'une complication (notamment infectieuse ou auto-immune) ou d'une cytopénie associée, il n'y a pas d'urgence diagnostique ou thérapeutique dans la LLC.

2.2 Démarche diagnostique

► Interrogatoire

L'interrogatoire permet de préciser notamment les antécédents, personnels et familiaux, d'hémopathie maligne, de maladie dysimmunitaire et de cancers, ainsi que les comorbidités.

Il est important de retrouver des hémogrammes antérieurs, même anciens, pour renseigner l'évolutivité de la maladie.

► Examen clinique

L'examen clinique comprend la recherche :

- d'adénopathies superficielles, classiquement bilatérales, symétriques, indolores et mobiles ;
- d'une splénomégalie ;
- d'une hépatomégalie (plus rare).

2.3 Confirmation du diagnostic par la biologie

► Hémogrammes avec analyse morphologique des lymphocytes sur frottis sanguin

Ils montrent la persistance d'une hyperlymphocytose, depuis plus de 3 mois, avec prédominance de petits lymphocytes matures sur le frottis. La présence d'ombres de Gümprrecht (lymphocytes lysés) est fréquemment notée.

Devant une hyperlymphocytose isolée depuis plus de 3 mois, un avis hématologique doit être demandé.

► Immunophénotypage des lymphocytes sanguins

L'analyse immunophénotypique est nécessaire pour porter le diagnostic de LLC et sera réalisée de préférence sur prescription de l'hématologue. Elle permet de poser le diagnostic de LLC et d'éliminer d'autres syndromes lymphoprolifératifs de pronostic et de traitement différent (cf. *figure 1*).

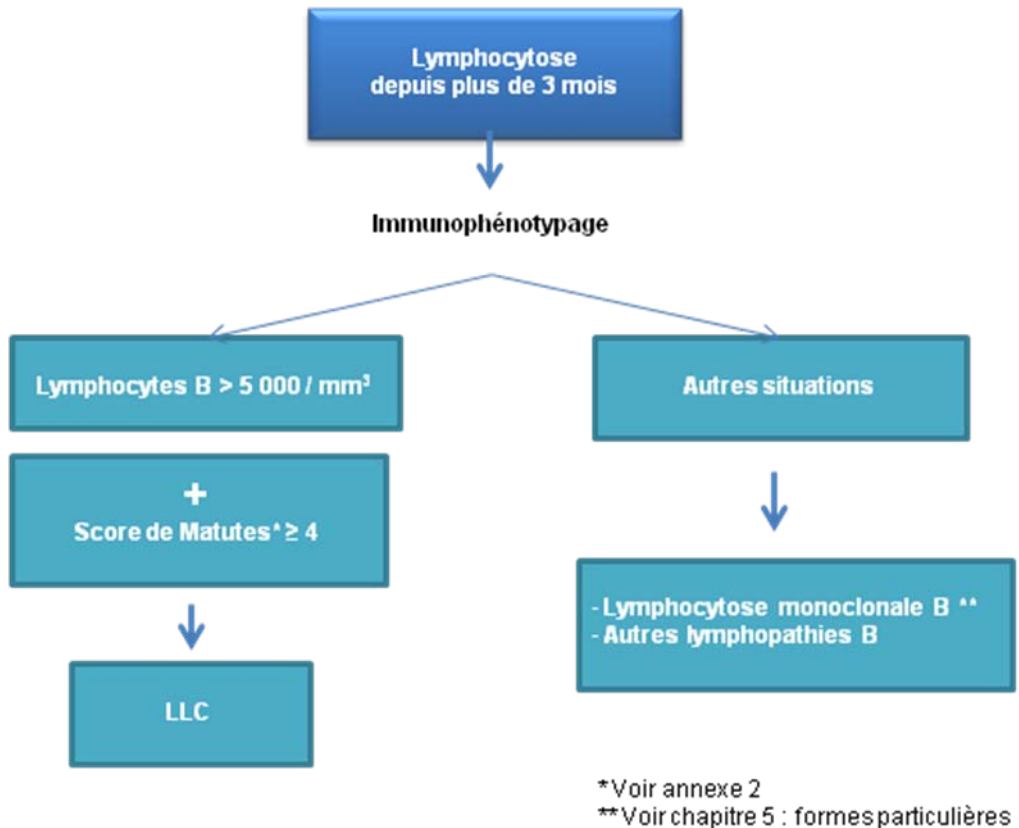
En effet, l'immunophénotypage permet d'obtenir le décompte des lymphocytes B, de détecter les marqueurs de surface caractéristiques et également d'établir un score immunologique, dénommé score RMH (*Royal Marsden Hospital*) ou score de Matutes (présenté en *Annexe 2*), en fonction de la mise en évidence ou non de différents marqueurs.

La présence d'une lymphocytose B > 5 000/mm³ et de marqueurs de surface caractéristiques est nécessaire et suffisante pour poser le diagnostic de LLC.

Si le taux de lymphocytes B est inférieur à 5 000/mm³, avec un score de Matutes ≥ 4 , il s'agit d'une lymphocytose B monoclonale (cf. chapitre 5 : « Formes particulières »).

La réalisation d'un myélogramme, d'une biopsie ostéomédullaire et/ou d'une biopsie ganglionnaire est inutile pour poser le diagnostic de LLC.

Figure 1 : confirmation du diagnostic.

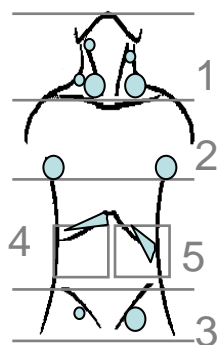


2.4 Évaluation pronostique et indications thérapeutiques

La première évaluation pronostique est déterminée par des critères liés à l'état clinique et à l'hémogramme : c'est la **classification pronostique de Binet**, qui distingue trois stades : A, B et C.

STADE	Aires lymphoïdes palpables*	Hémoglobine < 10 g/100 ml ou plaquettes < 100 000/mm ³
A	< 3	Non
B	≥ 3	Non
C	Quel que soit le nombre d'aires lymphoïdes palpables	Oui

* Les 5 aires lymphoïdes palpables.



Une aire = un étage, uni ou bilatéral.

En majorité, les patients sont diagnostiqués au stade A (plus des ¾). À ce stade, les patients relèvent d'une simple surveillance, ajustée selon l'examen clinique et certains paramètres biologiques simples (cf. 2.5.).

Dans les stades B et C, se pose le problème de l'indication thérapeutique, en fonction de critères d'évolutivité ou de progression de la maladie (présentés en *Annexe 3*).

2.5 Bilan initial

► Facteurs pronostiques complémentaires

- Le temps de doublement des lymphocytes, calculé sur la réalisation de trois hémogrammes sur 6 à 12 mois : il est court et de mauvais pronostic s'il est inférieur à 12 mois. Il ne peut être calculé que si le taux de lymphocytes est supérieur à 30 000/mm³ ou s'il n'y a pas d'état infectieux.
- La concentration de bêta-2 microglobuline sérique : elle est de mauvais pronostic si elle est supérieure à la normale, mais son interprétation devient difficile en cas d'insuffisance rénale.

► Recherche de signes de complications

- Électrophorèse des protéines : à la recherche d'une hypogammaglobulinémie à l'origine de complications infectieuses.
- Bilan d'hémolyse : haptoglobine, bilirubine libre, LDH, test de Coombs direct.

Par ailleurs, le bilan initial comprend la recherche de comorbidités.

2.6 Bilan pré-thérapeutique

La majorité des patients n'étant pas traitée, ce bilan (présenté en Annexe 4), réalisé par le médecin spécialisé en hématologie, n'est effectué qu'au moment où se pose l'indication du traitement et non au diagnostic.

3. Prise en charge thérapeutique

3.1 Stratégies thérapeutiques

La stratégie thérapeutique est définie en accord avec le patient et en lien avec le médecin traitant, sur la base de l'avis rendu en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Cet avis est présenté au patient au cours d'une consultation d'annonce et fait l'objet d'un accord mutuel. L'ensemble de ces éléments est consigné dans le programme personnalisé de soins (PPS) remis au patient³.

Les indications thérapeutiques sont définies en fonction du stade de la classification de Binet (cf. 2.4), de la présence de symptômes et de l'évolutivité de la maladie.

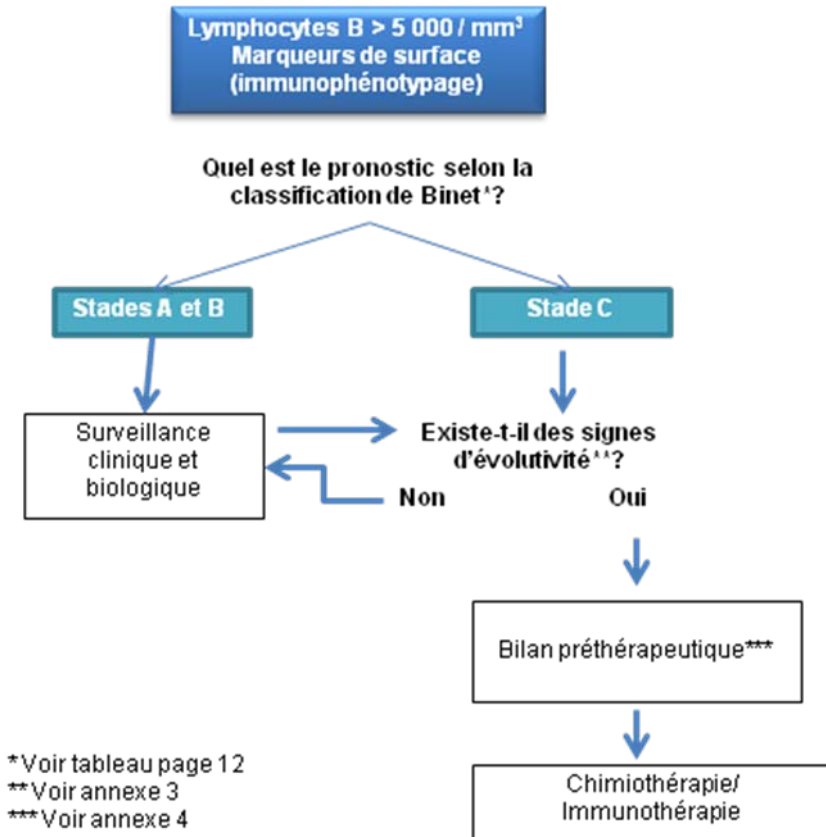
Pour les patients sans indication thérapeutique initiale, une surveillance est nécessaire afin de détecter une éventuelle progression de la maladie. Plus de la moitié des patients diagnostiqués au stade A ne seront pas évolutifs et donc non traités ultérieurement.

L'indication thérapeutique se fait en fonction de critères d'évolutivité ou de progression de la maladie (présentés en *Annexe 3*). En première ligne, la stratégie thérapeutique vise à rechercher la meilleure réponse et la plus durable possible, en tenant compte des comorbidités et non de l'âge (un avis gériatrique peut être utile de façon ponctuelle). Elle repose sur de la chimiothérapie et/ou des anticorps monoclonaux. Le but du traitement est, dans la mesure du possible, d'obtenir une réponse complète (clinique et hématologique).

La maladie évolue en phases successives, nécessitant habituellement plusieurs lignes de traitement. La stratégie thérapeutique dépend de l'existence de comorbidité(s), de la présence d'une délétion 17p et de la nature des traitements antérieurs.

³ Cf. chapitre 6 « Bonnes pratiques communes de prise en charge de tous les cancers »

Figure 2 : schéma de la stratégie décisionnelle.



3.2 Modalités thérapeutiques

► Surveillance

Pour les patients sans indication thérapeutique initiale, la prise en charge repose sur une surveillance afin de détecter une éventuelle progression de la maladie.

Cette surveillance est réalisée en collaboration entre le médecin spécialisé en hématologie et le médecin traitant.

La stratégie de surveillance repose sur la clinique et la biologie.

Surveillance	Modalités	Rythme
Examen clinique	Recherche de complication infectieuse et de critères d'évolutivité (cf. <i>Annexe 3</i>)	Deux fois par an, voire une fois par an selon évolutivité
Examens biologiques	Hémogramme avec numération des réticulocytes	Deux fois par an, voire une fois par an selon évolutivité
	Électrophorèse des protéines sériques	En cas de complication infectieuse
	Bilan d'hémolyse (haptoglobine, bilirubine libre, LDH, test de Coombs direct)	En cas d'apparition d'une anémie

Un suivi de l'analyse phénotypique n'est pas justifié.

La surveillance sera renforcée si des critères d'évolutivité clinique et biologique apparaissent.

► Chimiothérapie/immunothérapie

Les traitements disponibles sont :

- les analogues des purines (fludarabine) ;
- les agents alkylants (chlorambucil, cyclophosphamide) ;
- la bendamustine (association des deux principes précédents) ;
- et/ou les anticorps monoclonaux (rituximab, alemtuzumab, ofatumumab) ;
- et les corticoïdes.

Dans certains cas particuliers, notamment de résistance ou de rechute, d'autres médicaments (anthracyclines par exemple) dans des polychimiothérapies peuvent être justifiés.

Selon les recommandations du plan cancer, le patient pourra se voir proposer, en fonction des protocoles existants, l'inclusion dans un essai thérapeutique.

La chimiothérapie peut être administrée par voie :

- orale (fludarabine, cyclophosphamide et chlorambucil) ;
- intraveineuse (rituximab, bendamustine) ;
- sous-cutanée (alemtuzumab).

Elle peut nécessiter la pose d'une chambre implantable.

► Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

C'est actuellement le seul traitement potentiellement curateur.

Elle peut être envisagée chez les patients avec une LLC de mauvais pronostic et/ou après échec d'une ou plusieurs lignes de traitements reconnus comme actifs.

Elle concerne une minorité de patients, répondant à des critères bien définis, et sous conditions d'âge et de disponibilité d'un donneur histocompatible familial ou non (registre des donneurs volontaires).

Les critères d'indication d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques sont les suivants :

- absence de réponse ou rechute précoce (dans les 12 mois) suivant une chimiothérapie à base d'analogues de purines ;
- rechute dans les 24 mois après l'obtention d'une réponse par l'association FCR (fludarabine, cyclophosphamide et rituximab) ;
- rechute après autogreffe ;
- LLC évolutive avec délétion 17p après un traitement par alemtuzumab.

► Traitements symptomatiques

Les manifestations cliniques les plus fréquentes, au cours de la LLC, sont un syndrome anémique et un état infectieux (cf. 3.3). Les adénopathies ne sont pas compressives (sauf en cas de transformation en syndrome de Richter).

La maladie n'a aucun retentissement circulatoire ou métabolique, quel que soit le nombre des lymphocytes sanguins. Elle ne constitue pas une contre-indication à la pratique d'explorations médico-chirurgicales ou à l'anesthésie générale.

Le médecin traitant coordonne les soins en ambulatoire, et en particulier les traitements symptomatiques, en lien avec l'équipe spécialisée.

D'autres structures de soins peuvent être impliquées : service de soins de suite et de réadaptation (SSR), hospitalisation à domicile (HAD), réseau de santé, consultation antidouleur, services et/ou unités mobiles de soins palliatifs, etc.

Il peut être fait également appel aux prestataires de service pour le matériel médical utilisé pour les soins (nutrition, etc.).

3.3 Traitement des complications

► Complications liées à la LLC

Les complications de la LLC sont de trois types :

1. **Les complications infectieuses** sont les complications les plus fréquentes, entraînant plus de 50 % des décès dus à la LLC. La sensibilité aux infections de ces patients est liée à trois facteurs :

 D l'hypogammaglobulinémie globale : elle devient marquée au fil de l'évolution chez 60 à 70 % des patients. Elle favorise les infections bactériennes, surtout oro-pharyngées et respiratoires, et peut engendrer, à la longue, la constitution de bronchectasies. Le traitement est celui qui prévaut en matière de broncho-pneumopathies ou d'infections bactériennes communautaires. Les immunoglobulines polyvalentes injectables peuvent être prescrites en cas d'hypogammaglobulinémie (< 5g/L) associée à des épisodes infectieux répétitifs ;

 D les épisodes de neutropénie en cours de chimiothérapie : ils favorisent des infections **bactériennes** dont la prise en charge doit être effectuée en coordination avec le spécialiste d'hématologie. Ces situations peuvent justifier l'utilisation de facteurs de croissance granulocytaires en prévention secondaire.

 D le déficit immunitaire cellulaire portant sur les lymphocytes T : il est spontanément peu prononcé, mais il peut être plus apparent lorsque la maladie progresse au fil du temps. Ce déficit dépend davantage de certains traitements, principalement les analogues des purines (fludarabine notamment) ou l'anticorps monoclonal alemtuzumab. Les infections qui en dépendent sont principalement **virales** (groupe herpès-zona-varicelle, cytomégalovirus, plus rarement réactivation d'une hépatite B ou C), **fungiques** (candidoses ou plus rarement champignons filamenteux) ou à **protozoaires** (*pneumocystis carinii*, *toxoplasma gondii*). Ces affections, dont les localisations pulmonaires ou neuroméningées revêtent une exceptionnelle gravité, justifient une prise en charge rapide en milieu infectiologique, hématologique ou de réanimation médicale. La prévention de certaines de ces infections fait appel aux antiviraux (valaciclovir) et aux sulfamides (cotrimazole). Cette prophylaxie anti-infectieuse est prescrite jusqu'à 6 à 18 mois après traitement par analogues des purines. Le traitement ne sera interrompu qu'avec l'accord du spécialiste d'hématologie.

Compte tenu de la complexité et de l'intrication des mécanismes en cause dans les complications infectieuses, le médecin traitant doit rapidement déterminer si l'infection en cours est compatible avec un traitement ambulatoire non hospitalier ou si, au contraire, elle est de nature à engager le pronostic vital du patient (notamment en cas de pneumopathie ne répondant pas rapidement à un traitement antibiotique). Elle justifie alors un contact rapide avec l'équipe hospitalière spécialisée.

À titre préventif, la vaccination antigrippale annuelle est recommandée, ainsi que la vaccination antipneumococcique tous les 5 ans chez les personnes ayant des antécédents d'infection pulmonaire ou invasive à pneumocoque.

2. **L'auto-immunité** : l'apparition de cytopénie auto-immune (anémie⁴, thrombocytopénie, erythroblastopénie), dont la symptomatologie peut être brutale, et qui concerne 10 à 15 % des patients, requiert un avis spécialisé rapide.

3. **La transformation tumorale** : le syndrome de Richter est évoqué en cas de croissance rapide d'une ou plusieurs adénopathies volumineuses, asymétriques ou compressives. Le diagnostic est fondé sur l'examen anatomopathologique d'un ganglion suspect. Le traitement s'inspire de celui des lymphomes de haut grade de malignité⁵.

► Effets indésirables précoces de la chimiothérapie et l'immunothérapie

Le médecin traitant a un rôle essentiel dans le suivi et la prise en charge des effets indésirables, en liaison avec l'équipe spécialisée et l'entourage du malade. Pour ce faire, le protocole de traitement avec les complications les plus fréquentes doit lui être transmis rapidement. Les principaux effets indésirables sont les infections bactériennes et les réactivations virales.

⁴ Protocole national de diagnostic et de soins « Anémies hémolytiques auto-immunes » http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_896097/ald-n-2-anemies-hemolytiques-auto-immunes

⁵ Guide ALD « Lymphomes non hodgkiniens ganglionnaires de l'adulte », disponible sur <http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations/cancers-hematologiques>

La liste complète des effets indésirables est décrite dans le « résumé des caractéristiques du produit » des molécules correspondantes.

3.4 Implication du patient

► Information du patient

Le patient doit être informé sur la nécessité de consulter lors des symptômes d'évolution de la maladie :

- ▶ signes généraux :
 - **perte de poids non intentionnelle > 10 %**,
 - **épisode fébrile inexpliqué**,
 - **sueurs nocturnes sans preuve d'infection**,
 - **fatigue significative** ;
- ▶ adénopathies rapidement progressives ;
- ▶ splénomégalie ;
- ▶ symptômes d'anémie.

En outre, une information lui sera fournie :

- sur les modalités d'accès aux ressources et aides disponibles pour la prise en charge, avec le concours des assistants sociaux⁶ ;
- sur les organismes, et associations de patients, pouvant apporter un soutien aux personnes malades et à leur entourage, et notamment afin de connaître et faire valoir leurs droits.

► Éducation thérapeutique du patient

L'éducation thérapeutique du patient est une dimension de la stratégie de prise en charge de la personne atteinte d'un cancer et s'inscrit dans le parcours de soins du patient⁷. Elle a pour objectif de rendre le patient plus autonome, en facilitant son adhésion aux traitements prescrits et en améliorant sa qualité de vie.

⁶ Démarches sociales et cancer (2009) : <http://www.e-cancer.fr/expertises-publications-de-l-inca/guides-cancer-info-pour-les-patients>
⁷ <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idArticle=LEGIARTI000020892069&idSectionTA=LEGISCTA000020892071&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20100804>

Elle peut être proposée et mise en œuvre au sein d'un programme autorisé par l'ARS ou sous la forme de séances ou consultations dédiées à l'atteinte d'un ou plusieurs objectifs éducatifs, définis à partir d'une évaluation des besoins et des attentes du patient et le cas échéant son entourage.

Elle peut être proposée dès l'annonce du diagnostic de la maladie ou à tout autre moment de son évolution.

Elle s'appuie sur :

- une évaluation des besoins et des attentes du patient (diagnostic éducatif) ;
- la définition avec la personne d'un ou plusieurs objectifs éducatifs, voire la définition d'un programme personnalisé si la gestion de la maladie est complexe ;
- la proposition d'un contenu éducatif et la planification de séances dédiées (individuelles ou collectives) ;
- et l'évaluation de ce que la personne a pu mettre en œuvre dans sa vie quotidienne.

Pour la personne atteinte de LLC, l'éducation thérapeutique contribue au développement de compétences qui lui permettent :

- de comprendre sa maladie, la possibilité de ne pas être soumis à un traitement lorsqu'il ne s'impose pas, les traitements et leurs effets indésirables éventuels ainsi que la possibilité de participer à un essai thérapeutique ;
- d'être sensibilisée aux signes de complications infectieuses, d'hémolyse, de reprise évolutive et de l'intérêt de la vaccination antigrippale ;
- d'améliorer l'adhésion au traitement ambulatoire, en particulier pour mieux soulager les symptômes ;
- de participer à la planification du suivi et de son observance après le traitement (nécessité des contrôles réguliers) ;
- d'impliquer son entourage dans la gestion de la maladie, des traitements et des répercussions qui en découlent.

Les changements du mode de vie (activité physique, activité professionnelle, équilibre diététique, etc.) ne sont pas requis dans la majorité des cas, sauf lorsqu'un traitement spécifique ou des complications intercurrentes les justifient.

4. Suivi

Ce chapitre contient les indications nécessaires au médecin traitant dans le cadre de suivi post ALD, en accord avec les décrets n° 2011-74⁸, n° 2011-75⁹ et n° 2011-77¹⁰ du 19 janvier 2011.

4.1 Objectifs

- Surveiller l'évolution de la maladie afin de mettre en route un traitement si nécessaire.
- Détecter les reprises évolutives de la maladie.
- Détecter des effets indésirables tardifs liés au traitement.
- Détecter précocement un éventuel second cancer.
- Veiller à la qualité de vie et proposer un suivi psychologique si nécessaire.
- Organiser les soins de support nécessaires.
- Permettre un accompagnement social et, lorsque cela est pertinent, une aide au maintien dans l'activité professionnelle, plus rarement à la réinsertion professionnelle.

4.2 Organisation du suivi

Le plus souvent, le suivi peut être pris en charge en ville par le médecin traitant, en collaboration avec l'équipe référente du traitement.

⁸<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000023456230&dateTexte=&categorieLien=id>

⁹<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000023456236&dateTexte=&categorieLien=id>

¹⁰<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000023456250&dateTexte=&categorieLien=id>

4.3 Modalités du suivi de la LLC et de ses traitements

► Suivi de la LLC

Le suivi d'une LLC est continu, tout au long de la vie, et repose sur la clinique et la biologie :

Suivi	Modalités	Rythme chez les patients bénéficiant d'une simple surveillance	Rythme chez les patients ayant été traités
Examen clinique	Recherche de complication infectieuse et de critères d'évolutivité (cf. <i>Annexe 3</i>)	Tous les 6 mois, voire une fois par an selon évolutivité	Tous les 3 à 6 mois (selon les comorbidités)
Examens biologiques	Hémogramme avec numération des réticulocytes	Tous les 6 mois, voire une fois par an selon évolutivité	Tous les 3 à 6 mois (selon les comorbidités)
		En cas de signes d'anémie et/ou de saignement	
	Électrophorèse des protéines sériques	En cas de complication infectieuse	
	Bilan d'hémolyse (haptoglobine, bilirubine libre, LDH, test de Coombs direct)	En cas d'apparition d'une anémie	

Le rythme du suivi peut être adapté selon les situations.

Sauf signes d'appel, il n'y a pas lieu de répéter les explorations d'imagerie, ni l'étude de la maladie résiduelle¹¹, en l'absence de

¹¹ Dans le cas des essais thérapeutiques, l'efficacité des traitements est évaluée sur la quantification de la maladie résiduelle, définie par la persistance de lymphocytes de LLC dans le sang, détectables par des techniques ultrasensibles (cytométrie multicouleurs ou biologie moléculaire).

protocole. Une échographie abdominale peut être réalisée dans certaines situations cliniques en fonction de la symptomatologie.

► Signes évocateurs de reprise évolutive

Les critères d'évolutivité ou de progression de la LLC sont décrits en *Annexe 3*.

Il peut y avoir une reprise évolutive même en l'absence d'anomalies de l'hémogramme.

En cas de suspicion d'évolution de la maladie, le patient doit être réadressé à l'équipe référente du traitement, avant indication éventuelle d'une TDM à la recherche d'adénopathies profondes.

➤ Détection des effets indésirables tardifs des traitements

Le risque infectieux induit par les traitements fortement immunosuppresseurs persiste 1 à 2 ans après leur arrêt, même en cas de très bonne réponse.

4.4 Autres spécificités du suivi de la LLC

► Dépistage d'un second cancer

On distingue les seconds cancers :

- **dus à l'évolution de la maladie** : la LLC peut se transformer, dans 3 à 10 % des cas, en lymphome de haut grade de malignité : c'est le syndrome de Richter ;
- **dus aux traitements : les patients traités pour une LLC**, notamment par agents alkylants et fludarabine, ont un risque augmenté de développer des syndromes myélodysplasiques ou des leucémies myéloïdes aiguës secondaires ;
- **se développant chez les patients atteints de LLC** : ceux-ci ont un risque légèrement augmenté de second cancer, en particulier :
 - ▶ pulmonaire,
 - ▶ basocellulaire cutané.

Par ailleurs, la participation aux programmes nationaux de dépistage organisé est recommandée :

- cancer du côlon : pour les patients âgés de 50 à 74 ans, il est recommandé de réaliser un test de dépistage tous les 2 ans ;
- cancer du sein : pour les femmes âgées de 50 à 74 ans, il est recommandé de réaliser une mammographie tous les 2 ans.

► Prise en charge médicale globale

Le suivi de la LLC s'intègre dans une prise en charge médicale globale.

Les vaccins vivants atténués (fièvre jaune) sont contre-indiqués.

5. Formes particulières

5.1 Lymphome lymphocytaire

Il est défini par la présence d'adénopathies (prolifération de petits lymphocytes) et l'absence d'hyperlymphocytose ($< 4\ 000/\text{mm}^3$).

Le diagnostic repose sur l'examen histologique d'une adénopathie ou la présence d'un clone circulant avec marqueurs de surface typiques de LLC.

Les indications et modalités thérapeutiques sont identiques à celles de la LLC.

5.2 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. Elle est présente dans 3,5 % de la population après 40 ans et 13 % des apparentés d'un patient atteint de la maladie. Cette recherche ne doit pas être entreprise en l'absence de signe d'appel clinique ou hématologique.

Le risque d'évolution vers une LLC est estimé à 1 % par an.

6. Bonnes pratiques communes de prise en charge de tous les cancers

Ces bonnes pratiques constituent des objectifs communs à tous les professionnels impliqués dans le traitement des patients atteints de cancer.

- ⇒ Pour la majorité des cancers, un diagnostic précoce augmente le taux de guérison¹². La participation aux programmes nationaux de dépistage doit donc être encouragée. Des outils sont disponibles pour aider le médecin traitant à en informer les patients¹³.
- ⇒ La prise en charge des patients atteints de cancer est assurée par des équipes spécialisées dans des établissements de santé autorisés à traiter les cancers (cf. *Encadré 1*).
- ⇒ Tout patient traité pour un cancer doit pouvoir bénéficier de mesures communes pour une prise en charge de qualité (appelées mesures transversales de qualité) auxquelles le médecin traitant participe (cf. *Encadré 2*).
- ⇒ Le médecin traitant est le référent médical pour la coordination des soins à domicile, aux côtés des autres professionnels de santé de proximité que sont, en particulier, les infirmiers libéraux, les pharmaciens et les acteurs des réseaux de santé.
- ⇒ Pour ce faire, il doit recevoir, de la part du médecin spécialiste présentant le dossier en RCP, les documents suivants dans un délai rapide : le programme personnalisé de soins, le compte rendu de RCP, le compte rendu d'anatomopathologie et un courrier récapitulatif de sortie après chaque hospitalisation.
- ⇒ Pendant les traitements, le médecin traitant doit pouvoir gérer en ambulatoire leurs éventuels effets indésirables, prodiguer les soins de support nécessaires, et en premier lieu le traitement de la douleur et la prise en charge de l'asthénie.
- ⇒ De plus en plus de patients guérissant de leur cancer, une surveillance sur le long terme est nécessaire. Le médecin traitant coordonne cette surveillance qui peut être alternée entre les professionnels impliqués dans la conduite des traitements. Elle permet la recherche d'une récurrence, de séquelles ou d'effets indésirables tardifs des traitements, le dépistage d'un second cancer (16 % des patients ayant déjà eu un cancer), l'accompagnement socioprofessionnel et le soutien à la personne. Tous ces éléments

¹² Ne s'applique pas à la leucémie lymphoïde chronique

¹³ <http://www.e-cancer.fr/dépistage>

constitueront un programme personnalisé de l'après-cancer qui fait aujourd'hui l'objet d'expérimentations.

Encadré 1. Prise en charge dans des établissements autorisés à traiter les cancers

Pour traiter les malades atteints de cancer, les établissements de santé doivent disposer d'une autorisation délivrée par l'Agence régionale de santé (ARS).

L'objectif est de garantir la sécurité et la qualité de la prise en charge des patients.

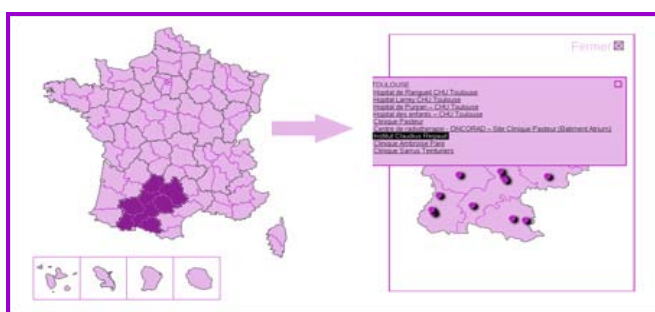
Les traitements concernés par cette autorisation sont :

- la chirurgie des cancers ;
- la radiothérapie externe ;
- la chimiothérapie et les traitements médicaux du cancer.

Les critères d'autorisation reposent sur :

- une activité annuelle minimale (par exemple : au minimum 30 interventions chirurgicales annuelles pour cancer du sein par établissement autorisé à cette activité) ;
- l'accès à des mesures transversales de qualité (cf. *Encadré 2*) ;
- les critères techniques spécifiques pour chacune des modalités de traitement du cancer.

La cartographie des établissements autorisés est disponible en accès libre sur le site internet de l'Institut National du Cancer¹⁴.



¹⁴ <http://www.e-cancer.fr/recherche/structuration-de-la-recherche/equipes-mobiles-de-recherche-clinique/cartographie-des-etablissements-beneficiaires-des-emrc>

Encadré 2. Mesures transversales de qualité en cancérologie

● Le dispositif d'annonce

Il vise à offrir au patient les meilleures conditions d'information, d'écoute et de soutien. Il s'articule autour de quatre temps :

- un temps médical : annonce du diagnostic (au mieux en lien avec le médecin traitant) et proposition de traitement ;
- un temps d'accompagnement soignant : il complète les informations médicales, informe le patient sur ses droits et sur les associations de patients existantes ;
- un temps de soutien basé sur l'accompagnement social et l'accès à des soins complémentaires (psychologue, kinésithérapeute, etc.) ;
- **un temps d'articulation avec la médecine de ville** pour optimiser la coordination entre l'établissement de soins et le médecin traitant. Cette coordination doit être effective dès l'annonce du diagnostic et la demande d'exonération du ticket modérateur.

● La concertation pluridisciplinaire et le respect des référentiels de bonne pratique

Une proposition de traitement est définie lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Elle s'appuie sur des référentiels de bonne pratique. La discussion en RCP n'est pas obligatoire si ces référentiels proposent un traitement validé pour la situation clinique du patient ou si celle-ci revêt un caractère d'urgence. Le compte rendu de la RCP est intégré au dossier médical informatisé. **Il est transmis systématiquement au médecin traitant par le médecin spécialiste présentant le dossier en RCP.**

● La remise d'un programme personnalisé de soins

Le programme personnalisé de soins (PPS) reprend les différentes étapes de la prise en charge ainsi qu'un calendrier de soins. Les établissements autorisés doivent fournir ce programme à leurs patients. **Il est transmis au médecin traitant.**

● L'accès aux soins complémentaires et d'accompagnement

- Les besoins du patient en soins de support sont évalués dès l'annonce de la maladie et tout au long du suivi.
- Ils visent à améliorer la qualité de vie et le confort du patient pendant la maladie. Ils se justifient quel que soit le stade d'évolution de la maladie, y compris en dehors des situations de fin de vie.

- Plusieurs types de soutiens et de soins peuvent être proposés : soutien psychologique, social, traitement de la douleur, prévention et traitement des troubles de la nutrition, kinésithérapie, prise en charge de la fatigue.
- Ces soins sont délivrés en établissement de santé ou en ambulatoire. Pour les patients souhaitant recevoir ces soins à domicile, le médecin traitant peut s'appuyer sur les réseaux de soins, l'hospitalisation à domicile ou les services de soins infirmiers à domicile.

L'accès aux innovations et à la recherche clinique

Des outils existent pour aider le médecin traitant à guider le patient dans sa réflexion et sa décision de participation à un essai clinique¹⁵.

¹⁵ <http://www.e-cancer.fr/recherche/recherche-clinique>

Annexe 1. Liste des participants

➤ Sociétés savantes

- Collège national de médecine générale
- Société française d'hématologie
- Société nationale française de médecine interne
- Société française de gériatrie et de gérontologie
- Société française de biologie clinique
- Société française du cancer
- Société française de radiologie
- Association française des infirmier(e)s de cancérologie

➤ Associations de patients

- Ligue nationale contre le cancer
- Association de soutien et d'information à la leucémie lymphoïde chronique et à la maladie de Waldenström
- Association Cent pour sang la vie
- Association Laurette Fugain

➤ Régimes d'assurance maladie obligatoire

- Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS)
- Régime social des indépendants (RSI)

➤ Membres du groupe de travail

- M^{me} Nathalie BARBIER, association Cent pour sang la vie
- D^r Caroline BOULANGER, médecin conseil, RSI
- D^r Pascal CHAIBI, gériatre, hôpital Charles-Foix, Ivry-sur-Seine
- D^r Catherine CRUVEILLIER-BOCH, médecin conseil, CNAMTS
- P^r Florence CYMBALISTA, hématologue, hôpital Avicenne, Bobigny
- D^r Hugo DELUBAC, médecin généraliste, Arles
- P^r Benoît DUPAS, radiologue, CHU de Nantes
- D^r Laurent JACOB, médecin généraliste, Beaugency
- M^{me} Véronique KORNMANN, Ligue nationale contre le cancer
- P^r Michel LEVEQUE, médecin généraliste, Thann
- P^r Vincent LEVY, hématologue, hôpital Avicenne, Bobigny
- D^r Jean-Marc PAULY, médecin généraliste, Rodemack

- D^r François PETREGNE, médecin généraliste, Gradignan
- D^r Christian PUPPINCK, Association de soutien et d'information à la leucémie lymphoïde chronique et à la maladie de Waldenström
- M. Claude SAINT-UPERY, Réseau des malades et des proches, Ligue nationale contre le cancer
- D^r Jean-Marc ZINI, hématologue, hôpital Saint-Louis, Paris

➤ **Pour l'Institut National du Cancer**

- D^r Marie de MONTBEL – Département des recommandations pour les professionnels de santé – Direction des soins et de la vie des malades
- D^r Valérie MAZEAU WOYNAR – Responsable du département des recommandations pour les professionnels de santé – Direction des soins et de la vie des malades

➤ **Pour la Haute Autorité de Santé**

- D^r Marie-Claude HITTINGER – Service maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades

➤ **Membres du groupe de lecture**

- D^r Carol ALLIOT, oncologie médicale, Annemasse
- D^r Christine ARNOULET, hématologie biologique, Marseille
- P^r Marie-Christine BENE, immunologie, Nancy
- D^r Jacques BIRGE, médecine générale, Boulay
- D^r Noël BLETTNER, gériatrie, Metz
- D^r Jean-Michel BLONDEL, médecine générale, Cambrin
- D^r Serge BOUHANA, médecine générale, Aigueblanche
- M^{me} Anne-Marie BROSSARD, Réseau des malades et des proches de la Ligue nationale contre le cancer
- D^r Bruno CAZIN, hématologie clinique, Lille
- D^r Clément CHARRA, médecine générale, Ladoix-Serrigny
- D^r Sylvain CHOQUET, hématologie, Paris
- M^{me} Fabienne COLLEDANI, cadre de santé, Paris
- D^r Pascale CONY-MAKHOUL, hématologie, Annecy
- D^r Anne-Laure COUDERC, gériatrie, Nice
- D^r Elodie CRETEL, médecine interne, oncogériatrie, Marseille
- D^r Cédric DESANDES, chirurgie dentaire, Dijon
- D^r Marie-Sarah DILHUYDY, onco-hématologie, Bordeaux-Pessac
- D^r Véronique DORVAUX, hématologie clinique, Metz
- D^r Jean-François DURR, médecine générale, Freyming-Merlebach

HAS / Service maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades /
INCa / Département des recommandations pour les professionnels de santé /

Juin 2011

- D^r Françoise DURRIEU, hématologie biologique, Bordeaux
- D^r Gabriel ETIENNE, onco-hématologie, Bordeaux
- D^r Thierry FARGE, médecine générale, Châteauneuf-de-Galaure
- D^r Emmanuelle FERRANT, hématologie clinique, Dijon
- D^r Régine FERRY, médecine interne, Passy
- P^r Jean-Gabriel FUZIBET, médecine interne et cancérologie, Nice
- D^r Réda GARIDI, hématologie, Saint-Quentin
- D^r Alain GRAVEY, médecine générale, Sainte-Foy-lès-Lyon
- P^r Bernard GROSOIS, médecine interne, Rennes
- D^r Olivier GUERIN, gériatrie, Nice
- D^r Aline HENRY, médecine générale, Nancy
- P^r Dominique JAUBERT, onco-hématologie, Bordeaux
- P^r Eric de KERVILER, radiologie, Paris
- D^r Michèle KIND, radiologie, Bordeaux
- M^{me} Florence LARMAT, cadre de santé, Avignon
- D^r Robert LAURENT, médecine générale, Alixan
- P^r Véronique LEBLOND, hématologie, Paris
- P^r Thomas LECOMPTE, hématologie biologique, Nancy
- D^r Xavier LELEU, hématologie, Lille
- D^r Gérard LEPEU, onco-hématologie, Avignon
- D^r Jean-François LESESVE, hématologie biologique, Nancy
- D^r Rémi LETESTU, hématologie biologique, Bobigny
- D^r Zoher MERAD-BOUDIA, onco-hématologie, Lyon
- P^r Hélène MERLE-BERAL, hématologie, Paris
- D^r Philippe MOREAUD, médecine générale, Pessac
- D^r Eric PAUTAS, gériatrie, Paris
- D^r Michel PAVIC, oncologie médicale, Lyon
- P^r Pierre PHILIPPE, médecine interne, Clermont-Ferrand
- D^r Bertrand POLLET, hématologie biologique, Boulogne-sur-Mer
- D^r Arnaud PONSIN, médecine générale, Laxou
- D^r Catherine RANGUET, médecine générale, Chevannes
- D^r Patrick RISPAL, médecine interne, Agen
- D^r Philippe RODON, hématologie, Blois
- M^{me} Florine ROSATI, cadre de santé, Metz – Thionville
- D^r Marie-Eve ROUGE-BUGAT, médecine générale, Toulouse
- D^r Daniel SCHLAIFER, onco-hématologie, Pau
- D^r Pascal SEVE, médecine interne, Lyon
- D^r Sophie SIEGRIST, médecine générale, Le Ban-Saint-Martin
- D^r André STILLMUNKES, médecine générale, Toulouse
- D^r Laurent SUTTON, hématologie, Argenteuil
- P^r Laurent TEILLET, gériatrie, Paris
- D^r Loïc THINUS, médecine générale, Stenay
- D^r Olivier THOMAS, radiothérapie, Nice

- D^r Marie-Thérèse TOURNEBIZE, médecine générale, Boën
- D^r Olivier TOURNILHAC, hématologie, Clermont-Ferrand
- P^r Xavier TROUSSARD, hématologie biologique, Caen
- D^r Jean-Philippe VIAL, hématologie biologique, Bordeaux
- D^r Loïc YSEBAERT, hématologie, Toulouse
- D^r Julien ZIRNHELT, gériatrie, Annecy
- D^r Jean-Louis ZITOLI, gériatrie, Verdun

Répartition des spécialités des relecteurs :

Spécialités	Total
Médecine générale	17
Hématologie clinique	13
Hématologie biologique	8
Médecine interne	7
Gériatrie	7
Onco-hématologie	6
Cadre de santé, IDE	4
Oncologie médicale	2
Radiologie	2
Immunologie	1
Autres	3
Total général	70

Annexe 2. Score du *Royal Marsden Hospital* (RMH) ou score de Matutes

Il est déterminé au moment de l'immunophénotypage des lymphocytes sanguins. Il utilise des anticorps monoclonaux permettant de reconnaître des molécules présentes à la surface des lymphocytes, parfois groupées en classe de différenciation « CD ». L'interprétation des marqueurs et le calcul du score doivent être effectués par un biologiste expérimenté.

Cotation	1	0
CD5	+	-
CD23	+	-
Expression slg ¹⁶ 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.
- 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.

¹⁶ slg : immunoglobuline de surface

Annexe 3. Critères d'évolutivité ou de progression de la LLC

- Symptômes systémiques (au moins un) :
 - ▶ perte de poids non intentionnelle $\geq 10\%$ dans les 6 derniers mois ;
 - ▶ fièvre $> 38^{\circ}\text{C}$ pendant 2 semaines ou plus, sans preuve d'infections ;
 - ▶ sueurs nocturnes sans preuve d'infections ;
 - ▶ fatigue significative (performance status de l'OMS ≥ 2).
- Syndrome tumoral volumineux :
 - ▶ splénomégalie volumineuse ($> 6\text{ cm}$ de débord sous costal) ou progressive ;
 - ▶ adénopathie volumineuse ($> 10\text{ cm}$) ou rapidement progressive ou symptomatique ;
 - ▶ ou hépatomégalie.
- Hyperlymphocytose progressive avec :
 - ▶ une augmentation $> 50\%$ sur 2 mois ;
 - ▶ ou un temps de doublement des lymphocytes < 6 mois.
- Insuffisance médullaire progressive ; apparition ou aggravation :
 - ▶ d'une anémie ;
 - ▶ ou d'une thrombocytopénie.
- Anémie hémolytique auto-immune et/ou thrombocytopénie ne répondant pas aux corticoïdes ou à un autre traitement standard.

Annexe 4. Bilan pré-thérapeutique

Ce bilan n'est effectué qu'au moment où se pose l'indication du traitement et non au diagnostic, et est prescrit par le médecin spécialisé en hématologie.

Examens d'imagerie

La TEP-TDM est inutile en dehors d'une suspicion de transformation de la LLC en lymphome de haut grade de malignité (syndrome de Richter).

Examens biologiques

- Hémogramme complété par une numération des réticulocytes
- Bilan d'hémolyse : haptoglobine, bilirubine libre, LDH, test de Coombs direct
- Ionogramme plasmatique
- Clairance de la créatinine estimée
- Bilan hépatique
- Électrophorèse des protéines sériques
- Sérologies des hépatites B et C, HIV
- Recherche d'une délétion 17p, par FISH¹⁷, sur les lymphocytes sanguins. Son existence confère une médiocre sensibilité aux chimiothérapies, notamment aux analogues des purines.
- Recherche d'une délétion 11q (incidence pronostique)

¹⁷ *Fluorescent in situ hybridization*

Annexe 5. Prescription – encadrement réglementaire

Le protocole de traitement prescrit doit être conforme à l'encadrement réglementaire des produits qu'il comprend. Les molécules sont prescrites conformément à leur autorisation de mise sur le marché (AMM) ou dans le cadre d'un essai clinique.

Pour des situations plus rares, en attente d'une AMM dans l'indication concernée, la prescription peut se référer à une autorisation temporaire, que ce soit dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) pour les molécules non commercialisées, ou d'un protocole thérapeutique temporaire (PTT) pour celles bénéficiant d'une AMM par ailleurs.

Enfin, à défaut et par exception, pour les situations non prévues par la réglementation, le prescripteur porte au dossier médical l'argumentation qui l'a conduit à sa prescription, en faisant référence aux travaux des sociétés savantes ou aux publications des revues internationales à comité de lecture.

Référentiels de bon usage (RBU)

Les référentiels de bon usage (RBU) définissent, pour les molécules remboursées en sus des prestations d'hospitalisation, les indications thérapeutiques relevant de leur AMM ou de protocoles thérapeutiques temporaires (PTT) qui sont des situations de prescription hors AMM temporairement acceptables.

Ces PTT concernent des molécules bénéficiant déjà d'une autorisation de mise sur le marché dans une indication autre que celle ici concernée, en attente de leur extension d'indication.

Les PTT sont prévus par le décret n° 2005-1023 du 24 août 2005, modifié par le décret n° 2008-1121 du 31 octobre 2008, relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionnés à l'article L. 162-22-7 du Code de la sécurité sociale.

Les référentiels de bon usage et protocoles thérapeutiques temporaires en cancérologie sont disponibles sur le site de l'Institut National du Cancer : <http://www.e-cancer.fr> et celui de l'Afssaps : <http://www.afssaps.fr/>

Autorisation temporaire d'utilisation (ATU)

L'Afssaps délivre à titre exceptionnel, conformément à l'article L. 5121-12 du Code de la santé publique, des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) pour des spécialités pharmaceutiques ne bénéficiant pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France. Les ATU sont disponibles sur le site de l'Afssaps <http://www.afssaps.fr/>

Annexe 6. Prise en charge de la douleur¹⁸

La recherche de manifestations douloureuses doit être systématique chez tout patient atteint d'un cancer, dès l'annonce du diagnostic et tout au long du suivi. La prise en charge de la douleur implique une évaluation globale de la personne, notamment de sa qualité de vie (fatigue, incapacités, anxiété, dépression, troubles du sommeil).

Le traitement est adapté à la nature de la douleur, au contexte et au terrain. La douleur peut être due au cancer et/ou aux traitements mis en œuvre. La douleur liée aux soins ou aux examens doit être prévenue.

Les principes de la prise en charge médicamenteuse sont décrits dans le tableau ci-dessous. Les approches non pharmacologiques (kinésithérapie notamment) peuvent aussi être utiles.

En cas de symptômes douloureux, insuffisamment contrôlés ou nécessitant une prise en charge particulière (neurostimulation électrique transcutanée par exemple), le patient sera orienté vers un médecin ou une structure spécialisée.

1. Douleurs par excès de nociception (mécanisme classique de la douleur - lésions de tissus provoquant un influx douloureux transmis par un système nerveux intact)

- ⇒ répondent aux antalgiques
- ⇒ co-antalgiques parfois nécessaires : corticoïdes, topiques locaux (anesthésiques, cicatrisants, AINS), antispasmodiques, bisphosphonates.

Échelle antalgique de l'OMS

- Palier 1 : paracétamol, AINS, aspirine

Dans tous les cas, réévaluation rapide (efficacité, effets indésirables) pour adaptation traitement (dans les 48 heures)

- Palier 2 (opioïdes faibles) : codéine, dihydrocodéine, tramadol
- Palier 3 (opioïdes forts) : sulfate de morphine, chlorhydrate de morphine, fentanyl, buprénorphine

Traitement opioïde :

- Dose plafond au palier 2, pas de limite de dosage au palier 3
- Palier 3 : traitement sur mesure (titration du dosage)
- Prévenir si possible les effets indésirables (en particulier au palier 3 : constipation, nausées, etc.)

2. Douleurs neuropathiques (ressentie comme des décharges électriques, des élancements, des sensations de brûlures, des sensations de froid douloureux et des picotements dans le territoire de nerfs atteints)

- ⇒ traitement première ligne par gabapentinoïdes (gabapentine, prégabaline) ou antidépresseurs tricycliques (imipramine, amitriptyline, clomipramine)

3. Douleurs mixtes (nociceptives + neuropathiques) : tramadol, oxycodone, sulfate de morphine : possible en monothérapie en première intention

¹⁸ Concerne rarement la leucémie lymphoïde chronique

Références

Circulaire N° DHOS/SDO/2005/101 du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en oncologie. 2005. Disponible: URL: http://www.synprefh.org/documents/circ_cancero_20050222.pdf

Plan Cancer 2009-2013. 2009. Disponible: URL: http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/3855-brochure-plan-cancer-2009-2013

Institut de veille sanitaire (InVS), Institut National du Cancer (INCa), réseau Francim, Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), Hospices civils de Lyon (HCL). Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010 [online]. 2010. Disponible: URL: <http://www.invs.sante.fr/applications/cancers/projections2010/Default.htm>

Institut National du Cancer (INCa), Ligue nationale contre le cancer. Recommandations nationales pour la mise en œuvre du dispositif d'annonce du cancer dans les établissements de santé [online]. 2005. Disponible: URL: http://www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/1341-recommandationsnationalesdanov05pdf

Institut National du cancer, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, Haute autorité de Santé. Référentiel de bon usage hors GHS - Cancers hématologiques de l'adulte - INCa, AFSSAPS, HAS - Disponible : URL: <http://www.e-cancer.fr>

Amadori D, Ronconi S. Secondary lung tumors in hematological patients. *Seminars in Respiratory & Critical Care Medicine* 2005;26(5):520-6.

BC Cancer Agency. Chronic Leukemia [online]. 2009. Disponible: URL: <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/CancerManagementGuidelines/Lymphoma/ChronicLeukemia.htm>.

Binet JL, Caligaris-Cappio F, Catovsky D, Cheson B, Davis T, Dighiero G et al. Perspectives on the use of new diagnostic tools in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2006;107(3):859-61.

Brugiatelli M, Bandini G, Barosi G, Lauria F, Liso V, Marchetti M et al. Management of chronic lymphocytic leukemia: practice guidelines from the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica* 2006;91(12):1662-73.

Dreger P, Corradini P, Kimby E, Michallet M, Milligan D, Schetelig J et al. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia* 2007;21(1):12-7.

Eichhorst B, Hallek M, Dreyling M. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-

up. Annals of Oncology 2010;21(Suppl 5):v162-v164.

Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H 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;111(12):5446-56.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Non-Hodgkin's Lymphomas V.1.2010 [online]. 2010. Disponible: URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.

Société Française d'Hématologie (SFH). Référentiel SFH 2009 [online]. 2009. Disponible: URL: <http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/REFERENTIEL%20COMPLET%20VERSION%20FINALE%20SFH20082009%281%29.pdf>.

START Oncology. Chronic lymphocytic leukaemia (CLL) [online]. Disponible: URL: http://www.startoncology.net/site/index.php?view=category&id=42%3Achronic-leukaemias-cat&option=com_content&Itemid=53&lang=en.

HAS



Toutes les publications de la HAS et de l'INCa sont téléchargeables
sur www.has-sante.fr et www.e-cancer.fr