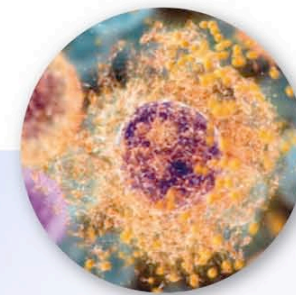
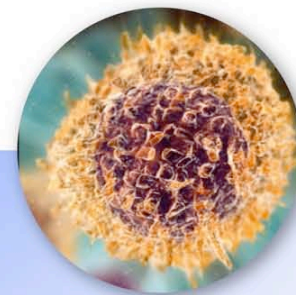
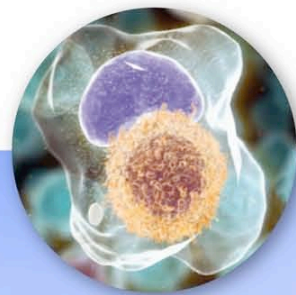




Les Ateliers Lymphomes et LLC

22 – 24 octobre 2009

Le Moulin de la Forge – Le Vaumain (60)



Sous le patronage de



En collaboration avec



En partenariat avec



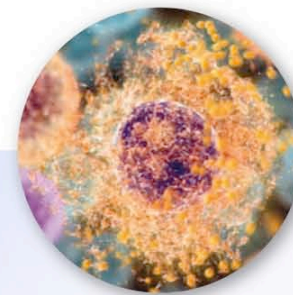
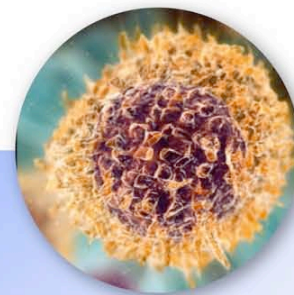
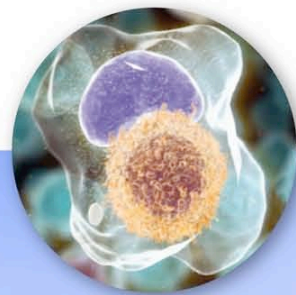
Avec le soutien institutionnel de





5^{ème} session : Leucémie Lymphoïde Chronique

Modérée par Hervé GHESQUIERES



Sous le patronage de



En collaboration avec



En partenariat avec



Avec le soutien institutionnel de





Programme de la session

5^{ème} session : LLC - Modérée par H. Ghesquières

Facteurs pronostiques cliniques et biologiques	A. Delmer
Objectifs thérapeutiques de 1^{ère} ligne	V. Leblond
Place des greffes	M. Mohty
Complications infectieuses de la LLC : pourquoi les LLC font plus d'infections ? Prophylaxie	S. Leprêtre
Cas clinique interactif	Présenté par H. Ghesquières





Prévention des complications infectieuses au cours de la LLC

*Stéphane LEPRÊTRE,
Département Hématologie,
Centre Henri-Becquerel, Rouen*





Les mécanismes de l'immunodépression

- **Hypo-gammaglobulinémie**
 - Très fréquent (10 – 15 % au diagnostic)
 - Source d'infection par des bactéries à multiplication extracellulaire (souvent encapsulées (*streptococcus pneumoniae*, *haemophilus influenzae*). Mais sont aussi impliqués *staphylococcus*, *streptococcus* et entérobactéries
 - Pas de corrélation entre la profondeur du déficit, le type d'Ig impliquée et la survenue d'infections
- **Déficit fonctionnel du Complément**
 - Source d'infection par des bactéries encapsulées





Les mécanismes de l'immunodépression

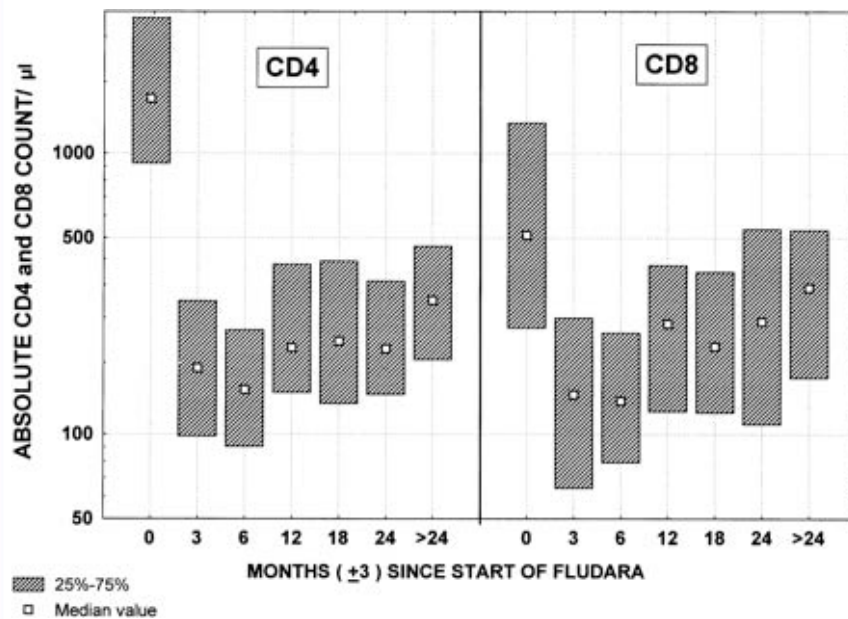
- **Déficience de l'immunité cellulaire**
 - Source d'infections sévères principalement à virus (HSV, VZV, CMV) et des parasites (*pneumocystis jirovecii*, *toxoplasma gondii*) à développement intracellulaire
 - Parfois responsable de l'hypo-gammaglobulinémie (par défaut de coopération B/T)
 - **Déficit en CD4** ++++ (Campath, Fludarabine), < CD8, < NK, monocyte
 - Persistant après TTT (jusqu'à > 1 an)
- **Neutropénie**
 - Chimio-induite +++ (association de chimio ++)
 - Liée à l'évolutivité de la LLC (stade C)
 - Risque corrélé à la profondeur et la durée de la neutropénie



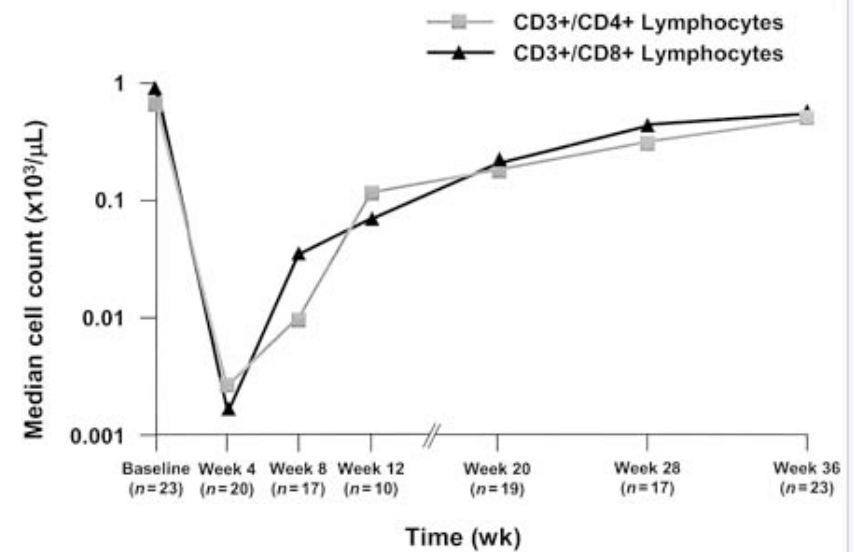


Les mécanismes de l'immunodépression

Fludarabine



Alemtuzumab



Keating MJ, Blood, 1998 et 2002





Les risques infectieux

- **Bactériens surtout si neutropénie**
 - > 30 % des infections
 - Pneumopathie +++, septicémie, méningite
- **Liés aux infections opportunistes**
 - *Listeria*, *Nocardia*, Mycobactérie (parfois de diagnostic tardif)
- **Fongiques**
 - Levures (*Candida*), filamenteux (17 – 20 %) surtout de type *aspergillus*
 - *Pneumocystii*
- **Viraux**
 - VZV, Herpès
 - **CMV** (lié au déficit en CD4, souvent secondaire au Campath)
 - Hépatite B





Les facteurs de risque

- **Nombre de Ligne**
 - Eicchorst BJH 2006 (F vs FC en 1^{ère} ligne)
 - < 10 % d'infection grade III-IV sans prévention
 - Anaissie Ann Intern Med 1998
 - 34 % 1^{ère} ligne *versus* 58 % si nième ligne ($p < 0.001$)
- **Stade initial (surtout si stade C ++)**
- **Qualité de la réponse**
 - Keating Blood 1998
- **Corticothérapie associée**
- **Insuffisance rénale**
- **Type de produit utilisé (Campath, fluda > chl_b)**





Les perfusions de Gammaglobulines

- **IgG, pas IgA ou IgM**
 - Le problème est souvent plus cellulaire qu'humoral
- **Coût / bénéfice**
- **Pas de comparaison faite avec prophylaxie antibiotique**
- **Pas de lien entre le taux de gammaglobuline obtenu (ou cible) et l'efficacité anti infectieuse**
- **Semblent diminuer les infections mineures mais peu les infections sévères**
- **Pas de diminution de la mortalité liée aux infections dans les études publiées**
- **La forme s/cut est à discuter**





Les perfusions de Gammaglobulines

- **Controverses sur les recommandations**
 1. Chez les patients porteurs d'hémopathie lymphoïde chronique avec un déficit profond en gammaglobuline (< 5 g/l d'IgG)
 2. Présentant des épisodes infectieux sévères à répétition
- **IgG polyvalente = 200 à 400 mg/3 sem**





La vaccination

- **Pas de contre-indication mais la réponse humorale vaccinale est soit nulle, soit faible et imprévisible**
- **Pas d'augmentation significative des AC protecteurs post-vaccination**
 - Pneumocoque, H influenzae



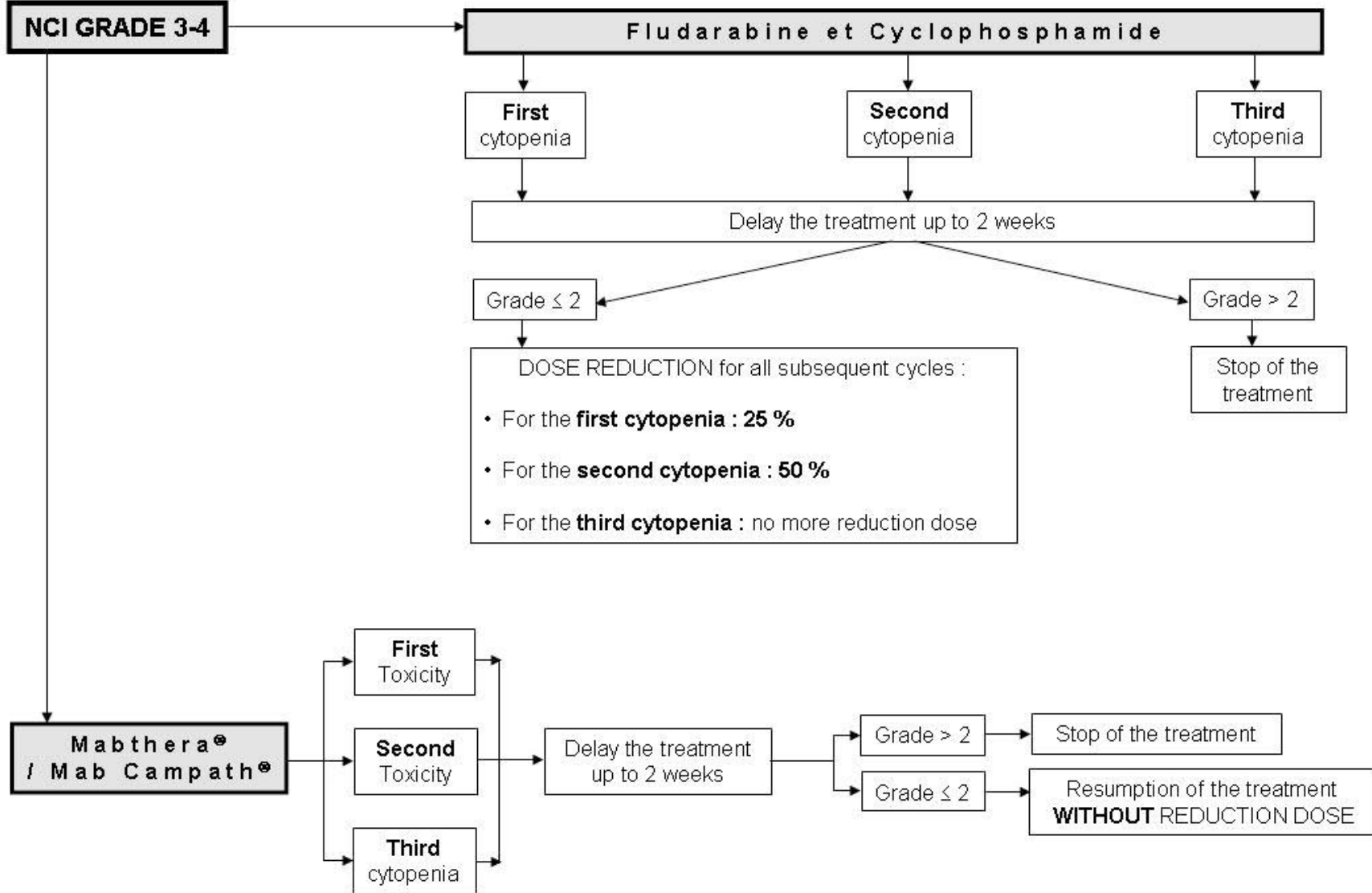


L'antibiothérapie

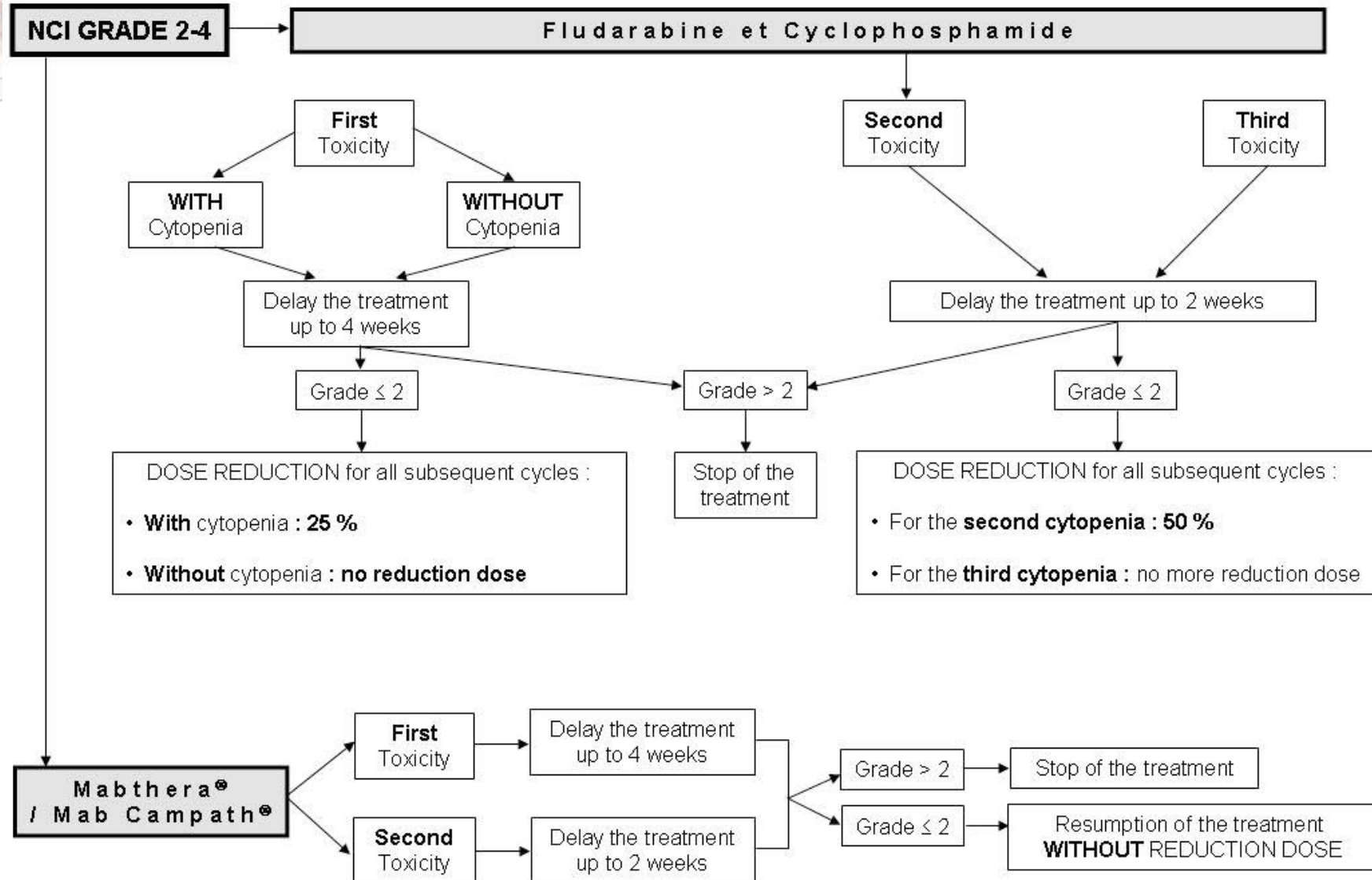
- **Empirique si neutropénie fébrile**
 - Attention : les neutropénies peuvent être longues (> 7 jours) surtout lors des derniers cycles de FCR, par ex.
 - Intérêt des G-CSF
- **Prophylactique**
 - Aucune donnée dans la LLC
- **Respecter les diminutions de doses en fonction des toxicités**
 - Ex : CLL2007FMP



Dose modification of FCR and FCCam due to hematological toxicity



Dose modification of FC due to infections complications (or study treatments)





La prévention anti-pneumocystose

- **Pneumocystis jirovecii (anciennement carinii)**
- **Surtout si CD4 < 200**
- **Nette diminution de l'incidence depuis la prophylaxie systématique**
- **TMP/SMX triméthoprim 160 mg / sulphaméthoxazole 800 mg**
 - Bactrim® fort 1/j ou 2 x 3/semaine
 - Intérêt dans son activité anti Nocardia, anti listéria
- **Autres possibilité**
 - Pentamidine (aérosol de Pentacarinat®)
 - Dapsone
 - Otovaquone (wellvone®)
- **A poursuivre jusqu'à CD4 > 200**





Le problème des virus

- **VZV-herpès**
 - Aciclovir (Zovirax®)
 - Valaciclovir (Zelitrex®) conseillé 2/j jusqu'à CD4 > 200
- **CMV**
 - Réactivation séro pos 5 à 30 % sous Campath
 - Nadir 3 - 4 semaines (CD4), risque persistant jusqu'à > 1 an
 - Screening PCR ++++ (Agpp65 si absence de neutropénie)
 - Y penser devant toute fièvre
- **Hépatite B**
- **Autres**
 - HHV6, Parvovirus (pan cytopénie persistante)
 - Adénovirus, EBV (richter)





CMV I

- **Ganciclovir (Cymévan®)**
- **Valganciclovir (Rovalcyte®)**
 - Pro drogue du Ganciclovir (transformée par estérases hépatiques et intestinaux)
 - 900 mg per os = 5 mg/kg IV de ganciclovir
 - = 500 mg X 2 per os de Ganciclovir ??
 - En pré-emptif 450 x 2/j (ou 5 mg/kg/j de Ganciclovir)
 - En curatif 900 X 2/j (ou 5 mg/kg/12h de Ganciclovir)
- **Autres**
 - Cidofovir (Vistid®)
 - Foscarnet (Foscavir®)





CMV II

- **Pré-emptif +++**
 - Valganciclovir si PCR +
 - Sans interruption TTT
 - Durée mal définie : 7 à 14 j après 2 PCR nég.
- **A priori, pas de maladie à CMV si**
 - Monitoring PCR
 - TTT pré-emptif
- **Prophylactique (sous campath)**
 - S O'Brien Blood 2008 (40 pts traités par campath, avec 29 LLC)
 - 20 pts sous valganciclovir (0 CMV)
 - vs 20 pts sous Valaciclovir (35 % CMV) $p < 0.004$
 - Visani Leuk&Lymph 2006
 - Ganciclovir : 7.5 mg/kg/sem : 1 CMV /10





EBV

- **2 risques majorés par l'utilisation de l'Alemtuzumab**
 - Syndrome d'activation macrophagique
 - Syndrome lymphoprolifératif EBV-induit
 - Risque de LNH haut grade

Intérêt de la surveillance des charges virales EBV





Hépatite B

- **Réactivation possible surtout quand AgHbS+**
 - Surtout Rituximab, décrit avec Campath
 - Intérêt des traitements anti-viraux
 - Lamivudine (Zeffix[®]), adefovir (Hepsera[®])
- **En pratique**
 - Contrôle sérologique avant TTT
 - Suivi en hépatologie
 - Lamivudine quotidienne, poursuivie 6 mois après fin TTT
 - Surveillance bilan hépatique et charge virale HB

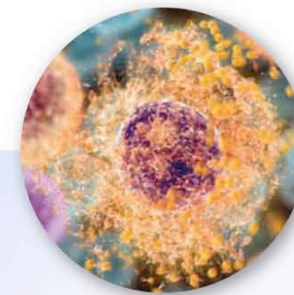
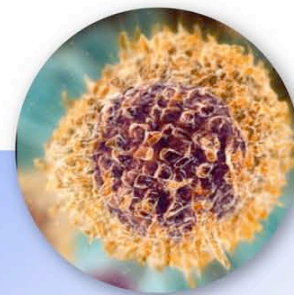
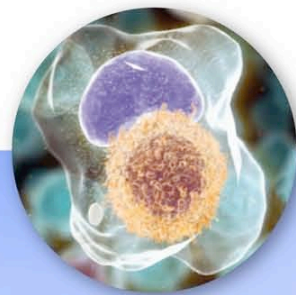




Les Ateliers Lymphomes et LLC

22 – 24 octobre 2009

Le Moulin de la Forge – Le Vaumain (60)



Sous le patronage de



En collaboration avec



En partenariat avec



Avec le soutien institutionnel de

