

MARS 2023



OUTILS POUR LA PRATIQUE

LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

/Du diagnostic au suivi

› L'INSTITUT NATIONAL DU CANCER

Créé par la loi de santé publique du 9 août 2004, l'Institut national du cancer est l'agence d'expertise sanitaire et scientifique chargée de coordonner la lutte contre les cancers en France.

Groupement d'intérêt public, il rassemble en son sein l'État, les grandes associations de lutte contre le cancer, les caisses d'assurance maladie, les fédérations hospitalières et les organismes de recherche.

› Ses missions

- Assurer une approche globale des pathologies cancéreuses
- Stimuler l'innovation
- Produire des expertises et recommandations pour les décideurs et professionnels de santé
- Animer les organisations territoriales en cancérologie
- Analyser les données pour mieux orienter l'action
- Informer et diffuser les connaissances liées aux cancers

LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

› Définition

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

Il s'agit d'une hémopathie maligne de pronostic variable, mais dans la majorité des cas favorable.

› Chiffres en France^{1,2,3}

- **4674 nouveaux cas estimés** en 2018
- **1,2 %** de l'ensemble des cancers
- Prépondérance masculine : **59 % des cas chez l'homme**
- Âge médian au diagnostic : **72 ans**
- **95 %** des patients ont **plus de 51 ans**
- Survie nette standardisée à 5 ans : **89 %**

› Histoire naturelle

Dans la majorité des cas, la LLC a une évolution chronique.

Il s'agit d'une maladie le plus souvent indolente, qu'on ne peut guérir à ce jour quel que soit le traitement, pour laquelle l'abstention thérapeutique est recommandée lorsque la maladie n'est pas symptomatique.

La LLC présente 3 modes d'évolution correspondant chacun à environ un tiers des patients :

- dans un tiers des cas, la maladie est à un stade précoce et n'évoluera pas ou très peu. Ces patients n'auront donc jamais besoin d'un traitement spécifique de la LLC et ne nécessitent qu'une simple surveillance;
- dans un tiers des cas, la maladie est à un stade précoce et ne nécessite au début qu'une simple surveillance, mais elle évoluera ultérieurement et les patients devront alors être traités;
- dans un tiers des cas, la maladie est évolutive lors du diagnostic et les patients doivent être traités assez rapidement.

Ce document fait partie de la collection « Outils pour la pratique » à destination des médecins généralistes.

Il vise à aider les médecins généralistes dans leur pratique quotidienne auprès des patients atteints de cancer en présentant de façon synthétique le parcours de soins d'une personne adulte atteinte de leucémie lymphoïde chronique. Le contenu de cet outil a été élaboré à partir de recommandations de bonnes pratiques cliniques selon une méthode décrite sur le site Internet de l'INCa et a été relu par un groupe de travail pluridisciplinaire (liste des membres en page 26). Le présent document constitue un référentiel de bonnes pratiques et de prise en charge en cancérologie pris en application du 2° de l'article L.1415-2 du code de la santé publique et a été soumis à la commission des expertises de l'Institut national du cancer en date du 06/02/2023. Cette expertise sanitaire a été adoptée par décision du Président de l'Institut N° 2023-16 en date du 05/06/2023, publiée au Registre des actes administratifs de l'Institut (<https://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Registre-d-actes>). En fin de document, des ressources pratiques (documents, sites Internet, plateformes téléphoniques) pour les médecins généralistes et leurs patients sont répertoriées. Les renvois chiffrés (1) tout au long du document concernent ces ressources pratiques complémentaires qui sont situées en page 24.

Les éléments clés de l'organisation des soins en cancérologie sont rassemblés dans un document « Organisation des soins en cancérologie » (1).

Ce document est téléchargeable sur [e-cancer.fr](https://www.e-cancer.fr)

1. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Les-donnees-sur-les-cancers>

2. Y compris les nouveaux cas de lymphome lymphocytaire.

3. Données de mortalité non disponibles pour la LLC en raison du codage des données de mortalité issues des certificats de décès qui ne permet pas de classer les décès selon la classification des hémopathies malignes.

SOMMAIRE

Les patients présentent des risques de complications infectieuses (1^{re} cause de mortalité dans la LLC), de complications auto-immunes, de seconds cancers et d'évolution vers un lymphome agressif (syndrome de Richter, cf. chapitre 4). Même les patients non traités présentent un risque d'infections et de seconds cancers supérieur à celui de la population générale.

» Facteurs de risque

La LLC peut être reconnue comme maladie professionnelle provoquée par les pesticides (cf. chapitre 4).

Il existe des formes familiales, mais qui ne justifient pas de dépistage de la maladie dans la famille de la personne malade.

» Innovations thérapeutiques et modifications organisationnelles

Depuis une dizaine d'années, des thérapies ciblées ont profondément modifié le traitement de première ligne et des rechutes ainsi que le pronostic de la LLC, notamment pour les patients présentant des anomalies cytogénétiques de signification défavorable. Ces thérapies ciblées, qui sont prises par voie orale, ont également entraîné un bouleversement de l'organisation des soins puisque le traitement se prend à domicile. Ce nouveau parcours de soins implique les médecins généralistes qui sont amenés à gérer les effets indésirables de ces traitements, souvent différents de ceux de la chimiothérapie anticancéreuse conventionnelle. Ces thérapies ciblées font également l'objet de multiples interactions médicamenteuses, qui peuvent majorer leurs effets indésirables ou même entraver leur efficacité.

» Présentations particulières

○ Biologique : la lymphocytose monoclonale B (LMB)

Elle est définie par la présence isolée d'une hyperlymphocytose modérée (sans adénopathie ni cytopénie) ayant les caractéristiques phénotypiques de la LLC, mais dont la valeur du clone lymphocytaire B circulant est inférieure à 5 G/L.

Elle est suivie comme une LLC de stade A asymptomatique (cf. chapitre 2).

○ Clinique : le lymphome lymphocytaire (LL)

Il s'agit d'une forme de LLC avec une présentation clinique comportant des adénopathies superficielles ou profondes, mais sans hyperlymphocytose sanguine.

Le pronostic, les indications de traitement et les modalités thérapeutiques sont identiques à ceux de la LLC.

1	Démarche diagnostique et bilans	06
2	Surveillance des patients non traités	10
3	Traitements spécialisés en hématologie	11
4	Soins et démarches conjoints avec le médecin généraliste	13
5	Suivi conjoint des patients ayant été traités ou sous traitement continu	22
	Annexe. Bilan préthérapeutique	23
	Ressources (documents, sites Internet, plateformes téléphoniques)	24
	Liste des participants	26
	Références	28

1 DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE ET BILANS

PRINCIPALES CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE DE LA LLC
FORTUITE, EN L'ABSENCE DE TOUT SYMPTÔME CLINIQUE ÉVOCA TEUR DE LLC (CAS LE PLUS FRÉQUENT)
■ Hémogramme montrant une hyperlymphocytose sanguine
DEVANT LES SIGNES CLINIQUES SUIVANTS
■ Adénopathies superficielles
■ Splénomégalie
DEVANT UNE COMPLICATION
■ Infectieuse
■ Auto-immune : essentiellement une anémie hémolytique auto-immune (AHA), éventuellement une thrombopénie auto-immune



► Toute hyperlymphocytose isolée de plus de 4 G/L, persistant depuis plus de 3 mois, chez un sujet adulte, justifie une exploration.

ENTRETIEN ET EXAMEN CLINIQUE DEVANT UNE SUSPICION DE LLC
■ Antécédents, personnels et familiaux, d'hémopathie maligne, de maladie dysimmunitaire et de cancer(s)
■ Antécédents d'infections à répétition
■ Comorbidités stabilisées ou non par un traitement
■ Statut vaccinal (grippe, infections à pneumocoque, Covid-19)
■ Liste des traitements en cours
■ Hémogrammes antérieurs, même anciens, pour renseigner l'évolutivité de la maladie (temps de doublement des lymphocytes)
■ Recherche d'adénopathies superficielles, classiquement bilatérales, symétriques, indolores et mobiles
■ Recherche d'une splénomégalie
■ Recherche d'une hépatomégalie (plus rare)

Devant une hyperlymphocytose isolée depuis plus de 3 mois, une consultation spécialisée en hématologie est à demander pour confirmation du diagnostic. D'une manière générale, le diagnostic de LLC et les décisions de mise en route d'un traitement ne relèvent pas de l'urgence. En revanche, certaines complications, en particulier infectieuses ou plus rarement auto-immunes, ou encore le syndrome de Richter (cf. chapitre 4), exigent des orientations diagnostiques rapides et une prise en soins immédiate.

CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC DE LLC PAR LA BIOLOGIE

HÉMOGRAMME AVEC ANALYSE ET DESCRIPTION MORPHOLOGIQUE DES LYMPHOCYTES SUR FROTTIS SANGUIN

- Persistance d'une hyperlymphocytose > 5 G/L⁴, depuis plus de 3 mois, d'aspect monomorphe, avec prédominance de petits lymphocytes matures sur le frottis sanguin
- Présence fréquente d'ombres de Gümprrecht (lymphocytes lysés), très évocatrices

IMMUNOPHÉNOTYPAGE DES LYMPHOCYTES SANGUINS

Pour poser le diagnostic de LLC et éliminer d'autres syndromes lymphoprolifératifs de pronostic et de traitement différents

- Décompte des lymphocytes B monoclonaux
- Détection des marqueurs de surface caractéristiques
- Établissement d'un score immunologique, dénommé score de Matutes⁵ ou score RMH (Royal Marsden Hospital), en fonction de la mise en évidence ou non de différents marqueurs

La présence d'une hyperlymphocytose B monoclonale > 5 G/L et de marqueurs de surface caractéristiques est nécessaire et suffisante pour poser le diagnostic de LLC.



► La réalisation d'un myélogramme, d'une biopsie ostéomédullaire et/ou d'une biopsie ganglionnaire est inutile pour poser le diagnostic de LLC dès lors que l'hémogramme et le score de Matutes (ou score RMH) sont caractéristiques.

4. La valeur normale supérieure du taux de lymphocytes est de 4 G/L. Cependant, dans les recommandations de bonnes pratiques cliniques nationales et internationales, le seuil de lymphocytes B monoclonaux est fixé à 5 G/L pour définir la LLC, d'où l'apparente discordance d'une phrase à l'autre dans ce document. Une hyperlymphocytose supérieure à 4 G/L doit être explorée et peut correspondre à une lymphocytose monoclonale B (voir page 4) qui sera suivie comme une LLC de stade A asymptomatique.

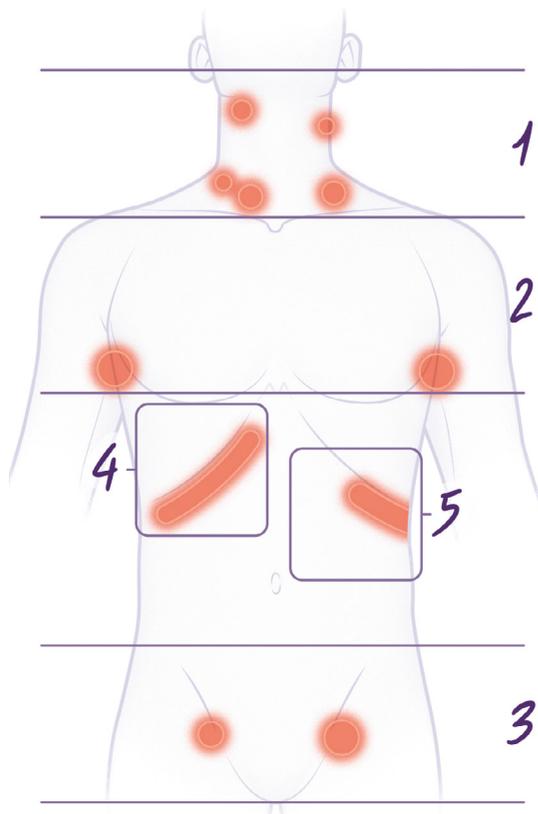
5. Score immunologique utilisant des anticorps monoclonaux permettant de reconnaître des molécules présentes à la surface des lymphocytes.

Évaluation pronostique

Une première évaluation pronostique est déterminée à partir de la **classification pronostique de Binet** qui repose sur des critères liés à l'état clinique et à l'héogramme et qui distingue trois stades : A, B et C.

CLASSIFICATION PRONOSTIQUE DE BINET		
STADE	AIRES LYMPHOÏDES PALPABLES (voir illustration ci-dessous)	HÉMOGLOBINE < 10 g/dL ET/OU PLAQUETTES < 100 G/L
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

Évaluation de l'évolutivité de la maladie

La poursuite du bilan et les indications thérapeutiques vont dépendre du stade de la classification de Binet et de l'évolutivité de la maladie :

- les patients de stade A ou B asymptomatiques, c'est-à-dire ne présentant pas de critère de maladie active (cf. tableau page suivante), n'auront pas de bilan supplémentaire. Ils relèvent d'une simple surveillance qui repose sur l'examen clinique et certains paramètres biologiques simples afin de détecter une éventuelle progression de la maladie (cf. chapitre 2);
- les patients de stade A ou B symptomatiques (présentant au moins un critère de maladie active) ou de stade C relèvent d'un traitement. Des examens (biologie, imagerie) nécessaires pour le choix des traitements sont réalisés uniquement au moment où se pose l'indication de traitement et non systématiquement au diagnostic. Ce bilan préthérapeutique est prescrit par l'hématologue.



► Chez les patients de stade A ou B asymptomatiques, c'est-à-dire ne présentant pas de critère de maladie active, aucun bilan radiologique (TDM, TEP-TDM...) ou biologique spécialisé (cytogénétique, biologie moléculaire) n'est à réaliser.

CRITÈRES DE MALADIE ACTIVE⁶

INSUFFISANCE MÉDULLAIRE PROGRESSIVE

- Apparition ou aggravation d'une **anémie** (Hb < 10 g/dL)
- Apparition ou aggravation d'une **thrombopénie** (plaquettes < 100 G/L)

SPLÉNOMÉGALIE VOLUMINEUSE (≥ 6 CM DE DÉBORD SOUS COSTAL) OU PROGRESSIVE OU SYMPTOMATIQUE

ADÉNOPATHIE DE GRANDE TAILLE (≥ 10 CM) OU PROGRESSIVE OU SYMPTOMATIQUE

HYPERLYMPHOCYTOSE PROGRESSIVE

- Augmentation ≥ 50 % sur une période de 2 mois
- Ou **temps de doublement des lymphocytes** < 6 mois
Il ne peut être calculé que si le taux de lymphocytes est supérieur à 30 G/L et s'il n'y a pas d'état infectieux

COMPLICATIONS AUTO-IMMUNES INCLUANT UNE ANÉMIE OU UNE THROMBOPÉNIE RÉPONDANT PEU AUX CORTICOÏDES

LOCALISATION EXTRA-GANGLIONNAIRE SYMPTOMATIQUE (PAR EXEMPLE CUTANÉE, RÉNALE, PULMONAIRE)

SYMPTÔMES DUS À LA MALADIE (AU MOINS UN)

- **Perte de poids** non intentionnelle ≥ 10 % dans les 6 derniers mois
- **Fatigue** significative (indice de performance de l'OMS ≥ 2) empêchant de travailler ou de réaliser les activités habituelles
- **Fièvre ≥ 38 °C** pendant 2 semaines ou plus, sans preuve d'infection
- **Sueurs nocturnes** pendant un mois ou plus, sans preuve d'infection

REMARQUE

- Il n'y a pas de valeur seuil de l'hyperlymphocytose à partir de laquelle un traitement spécifique doit être débuté, car même une hyperlymphocytose importante n'a pas de conséquence clinique. C'est l'augmentation de l'hyperlymphocytose telle que décrite dans le tableau ci-dessus qui est un critère de traitement.

Bilan préthérapeutique

La majorité des patients ne reçoivent pas de traitement. Aussi, le bilan préthérapeutique éventuel (présenté en Annexe) est effectué au moment où se pose l'indication du traitement et non systématiquement au diagnostic. Sa prescription est du domaine de l'hématologue.

6. Définis par l'iwCLL (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia)

2

SURVEILLANCE DES PATIENTS NON TRAITÉS

Les patients de stade A ou B asymptomatiques, c'est-à-dire ne présentant pas de critère de maladie active, relèvent d'une simple surveillance. Celle-ci repose sur l'examen clinique et sur certains paramètres biologiques simples, 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 jamais traités ultérieurement.

La surveillance est réalisée en collaboration entre l'hématologue et le médecin généraliste.

MODALITÉS DE LA SURVEILLANCE (STADES A ET B ASYMPTOMATIQUES)		
SURVEILLANCE	EXAMENS	RYTHME
Clinique	■ Examen clinique avec recherche de critère de maladie active (cf. chapitre 1) et de complication (cf. chapitre 4)	■ Au moins tous les 6 à 12 mois selon l'évolutivité de la maladie
Biologique	■ Hémogramme avec numération des réticulocytes	■ Au moins tous les 6 à 12 mois selon l'évolutivité de la maladie
	■ Bilan d'hémolyse : haptoglobine, bilirubine libre, LDH, test direct à l'antiglobuline (test de Coombs direct)	■ En cas d'apparition d'une anémie
	■ Électrophorèse des protéines sériques	■ En cas de complication(s) infectieuse(s)



Dans le cadre de la surveillance :

- ▶ il est inutile de répéter l'analyse phénotypique des lymphocytes sanguins ;
- ▶ aucun examen de radiologie n'est nécessaire.

Si un critère clinique ou biologique de maladie active apparaît, la surveillance sera rapprochée et le patient adressé à l'hématologue.

REMARQUES

- Les patients, même non traités, présentent un risque d'infections et de seconds cancers supérieur à celui de la population générale. Les vaccinations recommandées et la prévention des seconds cancers sont présentées dans le chapitre 4.
- Les patients peuvent continuer à mener une vie normale et maintenir leur activité professionnelle, sauf parfois en cas de traitement spécifique ou de complication(s) intercurrente(s). Une activité physique adaptée, un bon équilibre nutritionnel et l'arrêt du tabac sont recommandés (cf. chapitre 4).
- La maladie n'a aucun retentissement circulatoire ou métabolique, même en cas d'hyperlymphocytose très importante. Elle ne constitue pas à elle seule une contre-indication à la pratique d'explorations médico-chirurgicales ou à l'anesthésie générale.

La personne atteinte de LLC doit connaître les symptômes d'évolution de la maladie et la nécessité de consulter s'ils apparaissent :

- symptômes d'anémie ou de thrombopénie (hémorragies);
- adénopathies rapidement progressives;
- perte de poids non intentionnelle $\geq 10\%$ dans les 6 derniers mois;
- fatigue significative empêchant de travailler ou de réaliser les activités habituelles;
- fièvre $\geq 38^\circ\text{C}$ pendant 2 semaines ou plus, sans preuve d'infection;
- sueurs nocturnes pendant un mois ou plus, sans preuve d'infection.

3

TRAITEMENTS SPÉCIALISÉS EN HÉMATOLOGIE

La stratégie thérapeutique est définie en accord avec le patient et en lien avec le médecin généraliste, sur la base de l'avis rendu en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Cet avis est présenté à la personne malade au cours d'une consultation d'annonce. L'ensemble de ces éléments est consigné dans le programme personnalisé de soins (PPS) remis à la personne et adressé aux médecins qu'elle aura désignés, dont son médecin traitant (généraliste le plus souvent).

L'indication thérapeutique se fait en fonction du stade de la classification de Binet et de la présence d'au moins un des critères de maladie active (présentés dans le chapitre 1).

Pour les patients sans indication thérapeutique initiale, une surveillance est nécessaire afin de détecter une éventuelle progression de la maladie (cf. chapitre 2). Cependant, environ la moitié d'entre eux ne nécessiteront jamais de traitement de leur LLC.

Pour les patients nécessitant un traitement, la stratégie thérapeutique va dépendre :

- de la présence d'anomalies génétiques qui sont des facteurs pronostiques et prédictifs (notamment le statut mutationnel *IGVH*⁷, la délétion 17p et la mutation *TP53*⁸),
- de l'âge et de l'état général du malade,
- de l'existence de comorbidités et de traitements associés,
- ainsi que des fragilités découvertes à l'évaluation gériatrique lorsque les patients âgés ont été évalués.

Le but du traitement est, dans la mesure du possible, d'obtenir une réponse complète (disparition de tous les signes cliniques et biologiques).

La maladie évolue en phases successives, nécessitant habituellement plusieurs lignes de traitement. Le traitement entraîne une réponse plus ou moins durable chez la plupart des patients, mais ne permet pas encore d'obtenir une guérison.

La stratégie thérapeutique s'est considérablement modifiée depuis une dizaine d'années : la place de l'immunochimiothérapie s'est restreinte avec l'arrivée de nouveaux traitements ciblés ambulatoires dont les effets indésirables, souvent différents de ceux de la chimiothérapie anticancéreuse conventionnelle, ainsi que les nombreuses interactions médicamenteuses, nécessitent une surveillance accrue de la part des médecins généralistes.

Les patients sont informés des conséquences des traitements sur leur fertilité et des modalités de préservation de la fertilité envisagées (2).

Préservation de la qualité de vie

La préservation de la qualité de vie de la personne malade constitue un objectif important dès le début du parcours de soins et durant toute la durée de la maladie et du suivi. Elle doit être prise en compte pour déterminer la stratégie thérapeutique.

7. Immunoglobulin heavy chain variable
8. Voir bilan préthérapeutique en annexe

Les traitements sont organisés en lien avec le médecin généraliste.

**PRINCIPALES MODALITÉS THÉRAPEUTIQUES DE PREMIÈRE INTENTION
DES STADES A ET B SYMPTOMATIQUES ET DES STADES C DE LLC
(les algorithmes de traitement sont toujours en évolution du fait de l'arrivée de nouvelles molécules)**

En fonction des facteurs pronostiques et de l'état général du patient :

■ **Thérapies ciblées**⁹ (par voie orale quotidienne, à durée fixe ou sans durée prédéfinie) : utilisées seules ou associées entre elles ou à un anticorps monoclonal anti-CD20 (obinutuzumab ou rituximab). Il s'agit d'inhibiteurs de :

- la tyrosine kinase de Bruton (BTK) : ibrutinib, acalabrutinib
- la protéine anti-apoptotique BCL-2 (*B Cell Lymphoma 2*) : vénétoclax

Ou

■ **Immunochimiothérapie** (par voie orale ou parentérale selon les molécules) :

- FCR = fludarabine / cyclophosphamide / rituximab
- CLBO = chlorambucil / obinutuzumab
- BR = bendamustine / rituximab

N.B. L'immunochimiothérapie est de moins en moins utilisée

Les principaux effets indésirables de ces traitements sont présentés dans le chapitre 4.

4 SOINS ET DÉMARCHES CONJOINTS AVEC LE MÉDECIN GÉNÉRALISTE

Le médecin généraliste intervient à toutes les phases du parcours de soins des patients, conjointement avec l'hématologue et les autres professionnels de premier recours. Un échange régulier d'informations est indispensable.

Il participe également :

- à l'aide à l'arrêt du tabac (5) (6);
- à l'accompagnement des démarches administratives en lien avec la LLC;
- au soutien des aidants et des proches;
- aux soins palliatifs.

Il effectue la surveillance, afin de détecter une éventuelle progression de la maladie, et coordonne les traitements symptomatiques, notamment :

- des complications qui peuvent être liées à la maladie elle-même ou au traitement, dont les infections et les complications cardiovasculaires éventuelles;
- de l'asthénie;
- de la dénutrition (3);
- de la souffrance psychique (4);
- des troubles de la sexualité (2).



► L'arrêt du tabac (5) (6) est fortement recommandé, car fumer majore, entre autres, le risque de complications des traitements et le risque de second cancer du poumon (voir paragraphe sur l'accompagnement au sevrage tabagique en page 19).

9. L'idélalisib a également une AMM dans la LLC. Cependant, le groupe de travail précise qu'elle est peu utilisée en pratique en raison de sa tolérance.

Complications liées à la LLC

Les complications liées à la LLC sont de quatre types :

- infectieuses (les plus fréquentes, cause de plus de 50 % des décès liés à la LLC);
- auto-immunes;
- seconds cancers;

- transformation tumorale (la LLC ne se transforme jamais en leucémie aiguë, mais elle peut évoluer en lymphome de haut grade de type lymphome diffus à grandes cellules B ou, plus rarement, en lymphome de Hodgkin).

COMPLICATIONS LIÉES À LA LLC ET CONDUITE À TENIR

INFECTIONS (liées à 3 facteurs)

■ Hypogammaglobulinémie globale

- S'aggrave au fil de l'évolution de la maladie, quels que soient le traitement et la réponse à celui-ci, et devient significative chez 60 à 70 % des patients, y compris chez les patients de stade A jamais traités
- Favorise les infections bactériennes, surtout de la sphère ORL et bronchopulmonaires
- Peut engendrer, à long terme, la constitution de bronchectasies
- Traitement identique à celui des broncho-pneumopathies et infections bactériennes communautaires
- En cas d'hypogammaglobulinémie sévère (< 4 g/L) associée à des épisodes infectieux répétés ou sévères nécessitant une hospitalisation, possibilité de prescription par l'hématologue d'immunoglobulines humaines polyvalentes injectables (IV ou SC) selon les recommandations de l'ANSM en vigueur

■ Épisodes de neutropénie en cours de traitement

- Favorisent des infections bactériennes dont la prise en soins doit être effectuée en coordination avec l'hématologue
- Peuvent justifier l'utilisation de facteurs de croissance granulocytaire en prévention primaire ou secondaire selon les protocoles en vigueur et les facteurs de risque

■ Déficit immunitaire cellulaire portant sur les lymphocytes T

- Spontanément peu prononcé, mais peut être plus apparent lors de la progression de la maladie
- Dépend davantage de certains traitements (notamment fludarabine et inhibiteurs de BTK)
- Favorise des infections :
 - virales : groupe herpès-zona-varicelle, cytomégalo virus, plus rarement réactivation d'une hépatite B ou C
 - fongiques : candidose ou plus rarement champignons filamenteux, pneumocystose, avec des localisations pulmonaires ou neuroméningées (extrêmement graves)
 - à protozoaires : toxoplasmose
- Nécessité d'une prise en charge rapide en milieu infectiologique, hématologique ou de réanimation médicale
- Selon le traitement instauré, prévention du zona par valaciclovir et de la pneumocystose par cotrimoxazole, à ne pas interrompre sans l'avis de l'hématologue

CYTOPÉNIES AUTO-IMMUNES (survenue indépendante du statut évolutif de la LLC)

■ Anémie hémolytique¹⁰, thrombopénie, érythroblastopénie

- Concerne 10 à 15 % des patients
- Symptomatologie parfois brutale
- Nécessité d'un avis spécialisé urgent (risque d'aggravation très rapide), au moins téléphonique, afin de pouvoir instaurer rapidement un traitement par corticoïdes avant même la discussion d'un éventuel traitement spécifique de la LLC

SECONDS CANCERS (favorisés par la maladie et/ou les traitements)

■ Cancers cutanés : carcinome épidermoïde cutané, carcinome basocellulaire, mélanome

- La limitation de l'exposition solaire, la protection solaire et une surveillance dermatologique régulière sont fortement recommandées

■ Cancer du poumon

- L'arrêt du tabac est fortement recommandé (5) (6)

■ Cancer du côlon

■ Cancer du rein

COMPLICATIONS LIÉES À LA LLC ET CONDUITE À TENIR (SUITE)

TRANSFORMATION TUMORALE

- Transformation en lymphome de haut grade de type lymphome diffus à grandes cellules B ou en lymphome de Hodgkin (plus rarement) : c'est le **syndrome de Richter**, de mauvais pronostic
 - Évoqué en cas de :
 - croissance rapide d'une ou plusieurs adénopathies volumineuses, asymétriques ou compressives
 - et/ou altération brutale de l'état général
 - et/ou apparition de fièvre, sueurs nocturnes, amaigrissement, asthénie
 - et/ou d'augmentation du taux sanguin de LDH
 - Nécessité d'un avis spécialisé rapide pour éliminer le diagnostic de syndrome de Richter qui est une urgence diagnostique et thérapeutique
 - Diagnostic fondé sur l'examen anatomopathologique d'un ganglion suspect
 - ! Un examen sanguin ne permet pas de faire le diagnostic d'une évolution en syndrome de Richter
 - Concerne 2 à 10 % des patients, en particulier après une ou plusieurs lignes de traitement
 - Traitement généralement semblable à celui des lymphomes de haut grade ou d'un lymphome de Hodgkin



- ▶ Compte tenu de la complexité et de l'intrication des mécanismes en cause dans les complications infectieuses, le médecin généraliste 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.

VACCINATIONS RECOMMANDÉES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE LLC (y compris chez les patients ne nécessitant pas de traitement spécifique)

■ Vaccination antigrippale annuelle

■ Vaccination antipneumococcique

- Vaccination contre le SARS-CoV-2, selon les recommandations en vigueur, les patients atteints d'une LLC présentant un risque élevé de développer des formes graves

Les vaccinations doivent être conformes aux recommandations vaccinales spécifiques chez les patients sous chimiothérapie ou aspléniques préconisées par le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) (7).

Elles sont à coordonner avec l'hématologue, selon les traitements spécifiques de la LLC, afin d'optimiser la réponse à la vaccination. Par exemple, il n'y a pas ou

peu de réponse vaccinale immédiatement après un traitement par anticorps monoclonal anti-CD20, obinutuzumab ou rituximab.

Les vaccins vivants sont contre-indiqués. Toutefois, en cas de nécessité, le rapport bénéfice/risque est à évaluer avec l'hématologue.

10. Protocole national de diagnostic et de soins « Anémies hémolytiques auto-immunes »
https://www.has-sante.fr/jcms/c_2747976/fr/anemie-hemolytique-auto-immune-de-l-enfant-et-de-l-adulte

Principaux effets indésirables des traitements

Il est important de rappeler au patient que l'automédication ainsi que l'usage de phytothérapie ou de compléments alimentaires ne sont pas recommandés du fait des interactions médicamenteuses potentielles, et que l'avis d'un médecin ou d'un pharmacien est nécessaire avant tout nouveau traitement, qu'il soit soumis à prescription ou non.

Le tableau ci-après décrit les principaux effets indésirables des traitements et les conduites à tenir associées. Les effets indésirables des traitements médicamenteux sont pour la plupart mentionnés dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de l'AMM des molécules correspondantes, disponible dans la Base de données publique des médicaments (8) (9).

Pour le chlorambucil et la fludarabine, prescrits par voie orale, des fiches médicaments pour les professionnels de santé intitulées «Prévenir et gérer les effets indésirables» (10) (11) sont disponibles sur le site Internet de l'Institut national du cancer :

- Prévenir et gérer les effets indésirables du chlorambucil, fiche médicaments pour les professionnels de santé, janvier 2022 : e-cancer.fr;
- Prévenir et gérer les effets indésirables de la fludarabine, fiche médicaments pour les professionnels de santé, janvier 2022 : e-cancer.fr.

Des entretiens pharmaceutiques à l'officine peuvent être proposés au patient lorsque les médicaments sont délivrés en ville (ibrutinib, vénétoclax, fludarabine, chlorambucil).



Ces traitements, spécialement les thérapies ciblées, présentent de nombreuses interactions médicamenteuses, d'où la nécessité d'une vigilance accrue avant toute nouvelle prescription. Elles sont détaillées dans le Thésaurus des interactions médicamenteuses (12) de l'ANSM : ansm.sante.fr

PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES PRÉCOCES DES TRAITEMENTS DE LA LLC ET CONDUITE À TENIR

THÉRAPIES CIBLÉES ORALES (8) (9)

ACALABRUTINIB, IBRUTINIB (INHIBITEURS DE BTK)

■ Toxicité cardio-vasculaire

● Fibrillation auriculaire

- Nécessité d'un avis cardiologique urgent
- Pas de contre-indication à la poursuite du traitement par inhibiteur de BTK après une prise en soins adéquate

● Troubles du rythme ventriculaire (tachycardie, fibrillation), avec risque de mort subite et insuffisance cardiaque

- Contre-indiquent la poursuite du traitement par inhibiteur de BTK
- ! Tout épisode de palpitation doit amener à un avis médical et à un ECG**

● Hypertension artérielle

- Souvent après plusieurs mois voire années de traitement
- Automesures régulières pendant tout le traitement
- Traitement si nécessaire (pas de classe thérapeutique particulièrement recommandée)

● Hématomes et hémorragies

- Surveillance particulière des patients traités par anticoagulants ou anti-agrégants plaquettaires, éviter notamment la prise d'AINS
- Nécessité d'interrompre le traitement (après avis de l'hématologue) 3 à 5 jours avant et après un geste invasif
- Éviter les gestes invasifs (y compris les soins dentaires) pendant les 6 premiers mois de traitement afin de ne pas avoir à arrêter le traitement pendant cette période (risque de diminution de son efficacité) ou avis hématologique

■ Infections

- Voir tableau sur les complications en page 14

PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES PRÉCOCES DES TRAITEMENTS DE LA LLC ET CONDUITE À TENIR

THÉRAPIES CIBLÉES ORALES (8) (9)

ACALABRUTINIB, IBRUTINIB (INHIBITEURS DE BTK)

■ Toxicité hématologique

● Neutropénie fébrile (fièvre ET taux de PNN < 0,5 G/L ou < 1 G/L et attendu < 0,5 G/L dans les 48 heures)

- Informer les patients des symptômes évocateurs : fièvre, hypothermie, frissons, sueurs, grave détérioration de l'état général ou symptômes locaux évocateurs d'une infection
- Inviter les patients à prendre leur température si sensation de sueurs ou frissons et les informer d'éviter la prise de médicaments antipyrétiques (AINS, paracétamol, corticoïdes)
- Si température > 38,3 °C ou < 36 °C, ou = 38 °C deux fois à une heure d'intervalle : hémogramme et antibiothérapie probabiliste à large spectre, au moins jusqu'à 24 heures après la sortie de la neutropénie
- Hospitalisation si mauvaise tolérance ou patient fragile
- Avis spécialisé au moindre doute

● Anémie

- Informer les patients des symptômes évocateurs d'une anémie : fatigue, essoufflement à l'effort, palpitations, pâleur, étourdissements, vertiges
- Identifier et traiter toute autre cause possible (carentielle, hormonale, hémolytique, dysplasique, etc.)

● Thrombopénie

- Si syndrome hémorragique cutané et a fortiori muqueux (bulles intrabuccales), informer sans délai l'hématologue

● Hyperlymphocytose

- Lors de l'initiation du traitement, augmentation immédiate prévisible et attendue de l'hyperlymphocytose qui va ensuite diminuer progressivement et se normaliser en 8 à 18 mois

■ Toxicité digestive : diarrhées possibles en début de traitement, transitoires

- Alimentation adaptée
- Importance d'une hydratation suffisante
- Prescription si nécessaire d'antidiarrhéiques

■ Fatigue

- Rechercher systématiquement la fatigue lors des consultations et le cas échéant évaluer son intensité et rechercher des facteurs contributifs pouvant être traités (dépression, perturbation du sommeil, douleur, etc.)
- Conseiller aux patients de pratiquer une activité physique quotidienne adaptée régulière, d'organiser et adapter leurs activités, de se divertir, de limiter les siestes à une heure et d'éviter les écrans dans l'heure qui précède l'endormissement

■ Toxicité du système nerveux : céphalées en début de traitement (et surtout avec l'acalabrutinib)

■ Toxicité cutanée : éruption, rash, troubles des ongles (onychoclasie¹¹, onychomycose, ongle incarné), parfois photosensibilité

- Conseiller aux patients de limiter l'exposition au soleil et de se protéger

■ Toxicité musculosquelettique : arthralgies pouvant nécessiter un avis hématologique pour une réduction de la posologie, crampes

- Conseiller aux patients une bonne hydratation orale pour prévenir les crampes

VÉNÉTOCLAX (INHIBITEUR DE BCL2)

■ Syndrome de lyse tumorale biologique ou clinique (avec insuffisance rénale aigüe)

- Risque de survenue pendant le 1^{er} mois de traitement
- Importance de l'hydratation durant cette période
- Éviter les diurétiques et les médicaments néphrotoxiques
- Surveillance du ionogramme sanguin

■ Toxicité hématologique

● Neutropénie fébrile

- Voir la conduite à tenir dans la partie sur les inhibiteurs de BTK, ci-dessus

● Thrombopénie

- Peut conduire à un ajustement de la posologie du vénétoclax par l'hématologue

11. Rupture d'un ou plusieurs ongles

PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES PRÉCOCES DES TRAITEMENTS DE LA LLC ET CONDUITE À TENIR

IMMUNO-CHIMIOTHÉRAPIE (8) (9)

FLUDARABINE / CYCLOPHOSPHAMIDE / RITUXIMAB (FCR)

CHLORAMBUCIL / OBINUTUZUMAB (CLBO)

BENDAMUSTINE / RITUXIMAB (BR)

■ **Toxicité hématologique** pouvant être aggravée chez les patients avec une insuffisance rénale

● **Neutropénie fébrile**

- Voir la conduite à tenir dans la partie sur les inhibiteurs de BTK, en page 17

● **Thrombopénie – bulles hémorragiques** (situation d'urgence thérapeutique)

- Informer les patients des symptômes évocateurs : bulles hémorragiques intrabuccales, purpura, gingivorragie, rectorragie, hématomes, épistaxis, hématurie, etc.

- Prescription d'AINS à proscrire et injections intramusculaires formellement contre-indiquées

- Si syndrome hémorragique cutané et a fortiori muqueux : information sans délai de l'hématologue

■ **Infections**

● Voir tableau sur les complications en page 14

■ **Toxicité digestive (nausées, vomissements, diarrhées)**

● Prévention par des antiémétiques et des antidiarrhéiques prescrits lors des cycles et des périodes d'intercycle à domicile

● Importance d'une hydratation suffisante

● Hospitalisation en urgence en cas de diarrhées ou vomissements persistants ou associés à une fièvre et/ou à une neutropénie

■ **Fatigue**

● Voir la conduite à tenir dans la partie sur les inhibiteurs de BTK, en page 17

■ **Stomatite (13)**

● En prévention, recommander les soins buccodentaires standard : bilan dentaire et examens réguliers, brossage régulier des dents avec brosse à dents chirurgicale souple et dentifrice au fluor sans menthol, nettoyage régulier des appareils dentaires amovibles

Éviter : sodium lauryl sulfate, bains de bouche avec alcool, antifongiques ou antiseptiques (en l'absence d'infection documentée), alcool et tabac

● Bains de bouche au bicarbonate 1,4 % 5 à 6 fois/jour

● Antalgiques locaux ou systémiques

● Antifongiques en cas de surinfection mycotique

● Hospitalisation parfois nécessaire si la toxicité est importante



▶ Les professionnels de santé ont l'obligation de déclarer tout effet indésirable suspect (en ligne via le portail dédié solidarites-sante.gouv.fr, informations également disponibles sur le site de l'ANSM) (9).



Si un geste invasif est prévu, l'avis de l'hématologue est nécessaire :

▶ en cas de traitement par un inhibiteur de BTK (qui doit être interrompu 3 à 5 jours avant et repris 3 à 5 jours après le geste, selon sa nature) ;

▶ en cas de thrombopénie.

▶ **Les soins de support**

Le recours aux différentes ressources en soins oncologiques de support, au médecin généraliste, à des équipes spécialisées en soins de support et aux autres professionnels (IDE, kinésithérapeute, tabacologue, diététicien, pharmacien, travailleur social, gériatre, psychiatre/psychologue, etc.) doit être suffisamment précoce et anticipé. Ce souci d'anticipation doit être régulier pour le soulagement des symptômes physiques (douleurs, asthénie, dénutrition (3), troubles de la sexualité (2), etc.), et des souffrances psychologiques (4), socio-familiales et existentielles. Pour les patients en activité professionnelle, le maintien de l'activité est généralement possible, sauf parfois en cas de traitement spécifique ou de complication intercurrente. Dans le cas contraire, la prise en compte des éventuelles répercussions socioéconomiques est importante.

▶ **La douleur (1) (14) (15) (16)**

Généralement, la LLC ne s'accompagne pas de douleurs, mais la recherche d'une symptomatologie douloureuse liée aux traitements doit être systématique, car ces douleurs altèrent la qualité de vie. Elles doivent être traitées précocement et activement, selon les recommandations de l'OMS. Lorsque ces traitements sont peu efficaces et/ou générateurs d'effets indésirables importants, la personne sera orientée vers un médecin algologue ou un centre de la douleur. Un avis auprès de l'hématologue sera demandé en parallèle.

▶ **L'accompagnement au sevrage tabagique (5) (6)**

L'arrêt du tabac est fortement recommandé, car sa poursuite majore le risque de complications des traitements, de cancer pulmonaire secondaire (voir page 14) et a un impact sur la survie. Le médecin généraliste, dans le cadre d'un accompagnement global, intervient pour aider au sevrage tabagique des patients atteints de LLC, quel qu'en soit le stade. Plusieurs substituts nicotiniques sont remboursés par l'assurance maladie sur prescription.

▶ **La pratique d'activité physique (17)**

La pratique d'une activité physique quotidienne adaptée à la personne malade et à ses capacités est à encourager. Elle permet notamment de lutter contre

la fatigue, d'agir sur la condition physique, d'avoir une meilleure tolérance aux traitements et de réduire le risque de perte d'autonomie du patient. Le médecin généraliste adapte la prescription de la pratique d'une activité physique, en lien avec l'hématologue, en fonction des évolutions de la condition physique, de l'état de santé et des risques du patient.

▶ **L'état nutritionnel (3) (13)**

L'état nutritionnel des patients est à évaluer tout au long du parcours, à chaque consultation, pour prévenir et repérer une dénutrition. Les traitements de la LLC peuvent provoquer notamment des troubles digestifs, une stomatite et une asthénie, entraînant une diminution de l'appétit, de la capacité à se nourrir et donc une altération de l'état nutritionnel. Un accompagnement nutritionnel peut être mis en place, avec si nécessaire une orientation vers une personne ressource, médecin nutritionniste ou diététicien.

Il est important de rappeler au patient que la prise de compléments alimentaires n'est pas recommandée du fait des interactions médicamenteuses potentielles.

▶ **La préservation de la santé sexuelle (2)**

La préservation de la santé sexuelle est à intégrer tout au long du parcours de soins, y compris en cas de situation palliative, au titre de la prise en soins globale et des soins de support. Les troubles sexuels et/ou les symptômes pouvant impacter la vie sexuelle ou intime sont à dépister précocement et à réévaluer régulièrement. Ainsi, un traitement et un accompagnement adaptés peuvent être proposés précocement.

▶ **Les pratiques de soins non conventionnelles**

Les pratiques de soins non conventionnelles (PSNC), encore appelées médecines complémentaires, alternatives ou naturelles, regroupent des pratiques très diverses. Le cancer, par les questionnements et inquiétudes qu'il génère chez les patients, constitue une porte d'entrée vers ces pratiques. Ainsi, de nombreux patients y ont recours, pour tenter de mieux supporter les effets indésirables des traitements tels que la fatigue et la douleur ou encore l'anxiété liée à la maladie, mais également à la recherche d'un traitement qui pourrait les guérir.

Beaucoup de ces patients n'osent pas aborder cette thématique avec leur médecin généraliste ou l'hématologue qui les suit. Aussi, instaurer un dialogue à ce sujet va permettre de les informer que, même si certaines peuvent les soulager, les PSNC :

- ne peuvent en aucun cas se substituer aux traitements habituels de la LLC;
- peuvent entraîner un risque de perte de chance liée au retard des soins conventionnels de la LLC ou au non-recours à ceux-ci;
- peuvent avoir des effets indésirables;
- peuvent interagir avec les traitements de la LLC.

Questionner les patients sur la façon dont ils vivent la maladie et les traitements permet de leur apporter les soins de support nécessaires et de les orienter si besoin vers les professionnels spécialisés dans les domaines psychologique, social, nutritionnel, algologique, etc.

Il est également important d'inciter les patients, notamment les plus vulnérables, et leurs familles à la plus grande prudence devant des propositions de méthodes de traitement qui leur seraient faites et présentées comme plus efficaces que les traitements conventionnels et qui pourraient s'avérer dangereuses, coûteuses et inefficaces. En cas de doute, ils ne doivent pas hésiter à interroger leur médecin généraliste, l'hématologue qui les suit ou leur pharmacien.

REMARQUE

En cas de multimorbidité (ACFA, chutes multiples et LLC par exemple), une consultation gériatrique peut avoir une place, idéalement précocement dans le parcours de soin pour évaluer la pertinence d'intervention correctrice en lien avec l'hématologue.



▶ La LLC ne devrait pas faire retarder les interventions sur les morbidités fréquentes des sujets âgés (DMLA, presbycusie, troubles cognitifs, troubles de l'équilibre, etc.). Un avis gériatrique peut être utile dans ces situations.



▶ Contrairement au dispositif du droit à l'oubli, la LLC est à déclarer à l'assureur lors du remplissage du questionnaire de santé.

› Démarches administratives Déclaration de « maladie professionnelle » (18)

La découverte d'une LLC fait rechercher une exposition professionnelle aux pesticides. Tout doute sur une exposition professionnelle doit faire l'objet d'un certificat médical initial établissant le lien possible entre la maladie et son origine professionnelle.

La liste actualisée du tableau du régime agricole des hémopathies malignes provoquées par les pesticides, dont la LLC, est consultable sur le site de l'INRS (inrs.fr).

La déclaration de « maladie professionnelle » (délivrée par la caisse d'assurance maladie du patient ou disponible sur ameli.fr) est ensuite réalisée par le patient lui-même et adressée avec le certificat médical initial à sa caisse d'assurance maladie pour faire la demande de reconnaissance de la LLC en maladie professionnelle.

Accès à l'assurance emprunteur (19)

La LLC fait partie de la grille de référence AERAS (GRA) mise en place dans le but de faciliter l'accès à l'assurance emprunteur pour un certain nombre de pathologies.

Ce dispositif permet l'accès à l'assurance emprunteur dans des conditions d'acceptation se rapprochant des conditions standard (avec une surprime plafonnée, applicable par les assureurs) si la LLC répond à ces critères :

- détection chez une personne dont l'âge est compris entre 25 et 70 ans;
- ne nécessitant aucun traitement à la date de souscription;
- de stade A de la classification de Binet;
- hyperlymphocytose < 15 G/L;
- profil *IGVH* muté.

› Directives anticipées et personne de confiance¹²

La personne malade doit être informée de la possibilité de :

- choisir une **personne de confiance (20)**, qui peut l'accompagner lors des entretiens médicaux, l'aider dans ses décisions et être consultée si elle se trouve dans l'incapacité de recevoir des informations sur son état de santé et d'exprimer sa volonté. La personne de confiance est choisie par la personne malade et désignée par écrit à son entrée à l'hôpital. Elle appartient ou non à sa famille. La personne malade peut revenir sur son choix à tout moment;
- rédiger des **directives anticipées (21)** pour le cas où elle serait un jour hors d'état d'exprimer sa volonté. Ces directives anticipées indiquent les souhaits de la personne relatifs à sa fin de vie concernant les conditions de la limitation ou l'arrêt de traitement. Elles sont révocables à tout moment (disposition de la loi du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie, dite Loi Léonetti, modifiée par la loi du 2 février 2016).

› Soins palliatifs (22) (23)

Les soins palliatifs sont considérés en cas de maladie évolutive et échappant au contrôle des thérapies disponibles. L'accompagnement par une équipe de soins palliatifs peut être également proposé tôt dans l'évolution de la maladie, y compris lorsque les traitements spécifiques sont poursuivis.

Dans cette phase avancée de la maladie, c'est souvent le médecin généraliste qui assure le suivi de la personne malade et l'accompagnement de fin de vie. La personne malade peut se référer à lui en dehors de l'hôpital. Il assure les soins en ambulatoire, en lien avec l'hématologue. Il évalue, en dialoguant avec lui, le moment de l'instauration et les moyens choisis en matière de soins palliatifs, en fonction des ressources locales et des désirs de la personne malade et de son entourage. Il coordonne l'action des soignants et des équipes mobiles auxquelles il peut faire appel.

La place des aidants est déterminante. Leur épuisement doit être dépisté et pris en compte. Des bénévoles formés à l'écoute et à l'accompagnement sont présents dans certaines structures de soins palliatifs ou peuvent se déplacer à domicile.

Un annuaire national des structures de soins palliatifs et des associations de bénévoles d'accompagnement est disponible sur le site Internet de la Société française d'accompagnement et de soins palliatifs (SFAP) (22).

12. Des modèles de directives anticipées et de désignation d'une personne de confiance sont indiqués dans les ressources, page 24.

5 SUIVI CONJOINT DES PATIENTS AYANT ÉTÉ TRAITÉS OU SOUS TRAITEMENT CONTINU

Les objectifs du suivi sont :

- rechercher et traiter les complications liées aux traitements et les séquelles, veiller à la qualité de vie et 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;
- détecter les reprises évolutives de la maladie;
- détecter précocement un éventuel second cancer.

Le plus souvent, le suivi peut être effectué par le médecin généraliste, en lien avec l'hématologue. Le rôle du médecin généraliste est essentiel et un échange régulier d'informations est indispensable.

Le suivi des patients ayant été traités ou sous traitement continu dure tout au long de la vie et repose sur l'examen clinique et des examens biologiques simples.

MODALITÉS DE SUIVI DES PATIENTS AYANT ÉTÉ TRAITÉS OU SOUS TRAITEMENT CONTINU		
SUIVI	EXAMENS	RYTHME
Clinique	■ Examen clinique avec recherche de critère de maladie active (cf. chapitre 1) et de complication (cf. chapitre 4)	■ Tous les 3 à 6 mois selon les comorbidités
Biologique	■ Hémogramme avec numération des réticulocytes	■ Tous les 3 à 6 mois selon les comorbidités ■ En cas de signes d'anémie et/ou de saignement
	■ Bilan d'hémolyse : haptoglobine, bilirubine libre, LDH, test direct à l'antiglobuline (test de Coombs direct)	■ En cas d'apparition d'une anémie
	■ Électrophorèse des protéines sériques	■ En cas de complication infectieuse

Le rythme du suivi peut être adapté selon les situations. Il sera notamment renforcé si un critère de maladie active apparaît.

Sauf signes d'appel, il n'y a pas lieu de répéter les explorations d'imagerie.

DÉPISTAGES ORGANISÉS D'AUTRES CANCERS
Cancer colorectal chez les patients de 50 à 74 ans
Cancer du sein chez les patientes de 50 à 74 ans
Cancer du col de l'utérus chez les patientes de 25 à 65 ans



- ▶ Il peut y avoir une reprise évolutive (cf. les critères de maladie active dans le chapitre 1) 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'hématologue.
- ▶ Toute symptomatologie présentée par le patient ne relève pas forcément de la LLC et peut être liée à des comorbidités.
- ▶ Les traitements sont tous fortement immunosuppresseurs et induisent un risque infectieux qui persiste après leur arrêt, même en cas de très bonne réponse, et qui s'ajoute au déficit immunitaire secondaire à la LLC. Il est important de sensibiliser les patients à ce risque infectieux.

ANNEXE. BILAN PRÉTHÉRAPEUTIQUE

Ce bilan, prescrit par l'hématologue, est effectué au moment où se pose l'indication du traitement et non systématiquement au diagnostic.

BILAN PRÉTHÉRAPEUTIQUE (éventuellement complété selon les patients)
BIOLOGIE (analyses toutes réalisées à partir d'un prélèvement sanguin)
■ Hémogramme avec numération des réticulocytes
■ Bilan d'hémolyse : haptoglobine, bilirubine libre, LDH, test direct à l'antiglobuline (test de Coombs direct)
■ Électrophorèse des protéines sériques (recherche d'une hypogammaglobulinémie pouvant favoriser des complications infectieuses)
■ Créatinine sérique et débit de filtration glomérulaire estimé
■ Bilan hépatique
■ Sérologies hépatites B (risque de réactivation virale) et C, HIV
■ Examens complémentaires à visée pronostique et thérapeutique
● Cytogénétique
- Recherche d'une délétion 17p (médiocre sensibilité aux chimiothérapies, notamment aux analogues des purines)
- Recherche d'une délétion 11q
● Biologie moléculaire
- Recherche d'une mutation TP53
- Statut mutationnel IGHV
■ Bêta-2 microglobuline sérique (de mauvais pronostic si supérieure à la normale, mais d'interprétation difficile en cas d'insuffisance rénale)
IMAGERIE
■ TDM chez les patients symptomatiques, a fortiori avant un traitement par vénétoclax pour évaluer la masse tumorale et le risque de syndrome de lyse tumorale
AUTRE
■ Évaluation gériatrique (24)
● Pour les patients âgés : dépistage de la fragilité gériatrique en utilisant les outils disponibles validés de pré-screening avant la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP)
● Selon les résultats, évaluation gériatrique avant de valider un traitement
■ Évaluation cardiologique avant un traitement par inhibiteur de BTK

RESSOURCES (DOCUMENTS, SITES INTERNET, PLATEFORMES TÉLÉPHONIQUES)

Documents et sites Internet

Pour les médecins généralistes

- (1) Organisation des soins en cancérologie, collection Outils pour la pratique des médecins généralistes, Institut national du cancer (INCa), juillet 2016, disponible sur le site Internet de l'Institut : e-cancer.fr
- (2) Préservation de la santé sexuelle et de la fertilité en cas de cancer, collection Outils pour la pratique des médecins généralistes, INCa, mai 2022, disponible sur le site Internet de l'Institut : e-cancer.fr
- (3) Dossier Dénutrition pendant et après cancer, sur le site Internet de l'Institut : e-cancer.fr
- (4) Repérage de la souffrance psychique des patients atteints de cancer, collection Outils pour la pratique des médecins généralistes, INCa, septembre 2018, disponible sur le site Internet de l'Institut : e-cancer.fr
- (5) L'arrêt du tabac chez le patient atteint de cancer, collection Outils pour la pratique des médecins généralistes, INCa, septembre 2016, disponible sur le site Internet de l'Institut : e-cancer.fr
- (6) Dossier Aide au sevrage tabagique : e-cancer.fr
- (7) Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales du Haut Conseil de la santé publique : hscsp.fr
- (8) Base de données publique exhaustive et gratuite sur les médicaments disponibles en France qui propose toutes les informations disponibles sur les AMM des molécules, leurs effets indésirables, les avis de la Haute Autorité de santé, leurs prix et leurs conditions de prescription : base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr
- (9) Pour déclarer un effet indésirable médicamenteux sur le site Internet de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) : ansm.sante.fr
- (10) Prévenir et gérer les effets indésirables du chlorambucil, fiche médicaments pour les professionnels de santé, janvier 2022, disponible sur le site Internet de l'Institut : e-cancer.fr
- (11) Prévenir et gérer les effets indésirables de la fludarabine, fiche médicaments pour les professionnels de santé, janvier 2022, disponible sur le site Internet de l'Institut : e-cancer.fr
- (12) Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) disponible ici : ansm.sante.fr
- (13) Association francophone des soins oncologiques de support (AFSOS) : afsos.org
- (14) La douleur en cancérologie / Collection fiches repères, INCa, disponible sur le site Internet de l'Institut : e-cancer.fr
- (15) Centre national de ressources de lutte contre la douleur : cnrd.fr
- (16) Ministère des Solidarités et de la Santé : dossier sur les structures spécialisées douleur chroniques, avec annuaire national : solidarites-sante.gouv.fr
- (17) Dossier Accompagnement de l'activité physique pendant et après les traitements, sur le site Internet de l'Institut : e-cancer.fr
- (18) Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS), avec le tableau sur les hémopathies malignes d'origine professionnelle : inrs.fr
- (19) Accès à l'emprunt et droit à l'oubli après un cancer, collection Outils pour la pratique des médecins généralistes, Droits et démarches, INCa, (janvier 2023, disponible sur le site internet de l'Institut : e-cancer.fr)
- (20) Modèle pour la désignation d'une personne de confiance : service-public.fr
- (21) Modèle de directives anticipées : service-public.fr
- (22) Société française d'accompagnement et de soins (SFAP), qui permet notamment de rechercher une structure de soins palliatifs et une association par localisation géographique sur tout le territoire : sfap.org

(23) Conférence de consensus : «L'accompagnement des personnes en fin de vie et de leurs proches» HAS/SFAP : has-sante.fr

(24) Dossier Oncogériatrie, sur le site Internet de l'Institut : e-cancer.fr

Pour les patients et leurs proches

Guides Cancer Info et fiches patients, disponibles gratuitement sur le site Internet de l'Institut national du cancer : e-cancer.fr, dont en particulier :

- Les traitements de la leucémie lymphoïde chronique
- Démarches sociales et cancer
- Participer à un essai clinique en cancérologie
- Douleur et cancer
- Fatigue et cancer
- Vivre pendant et après un cancer
- Le scanner ou tomodensitométrie (TDM)
- La tomographie par émission de positons-tomodensitométrie (TEP-TDM)
- La chambre à cathéter implantable
- Le cathéter central à insertion périphérique ou PICC
- Les soins palliatifs en fin de vie

Association de patients ELLyE (Ensemble Leucémie Lymphomes Espoir), née de la fusion des associations FLE (France Lymphome Espoir) et SILLC (Soutien, Information à la Leucémie Lymphoïde Chronique et Maladie de Waldenström) : ellye.fr

• «Lymphocytez vous», Association SILLC, 2020, téléchargeable et disponible gratuitement à la commande : ellye.fr

Plateformes téléphoniques

• **Tabac Info Service** : 3989 (appel non surtaxé) : un spécialiste répond aux questions. Possibilité de bénéficier d'un suivi personnalisé et gratuit par un tabacologue. tabac-info-service.fr

• **Ligne Cancer Info** (service proposé par l'Institut national du cancer en partenariat avec la Ligue contre le cancer) au **0805 123124** (service et appel gratuits) : une équipe constituée de spécialistes de l'information sur les cancers répond aux questions d'ordre pratique, médical et social du lundi au vendredi de 9 heures à 19 heures et le samedi de 9 heures à 14 heures. Un service d'écoute animé par des psychologues et une permanence juridique proposés par la Ligue contre le cancer sont également disponibles du lundi au vendredi de 9 heures à 19 heures.

• **Centre national des soins palliatifs et de la fin de vie (CNSPFV)** : plateforme **La fin de la vie, et si on en parlait?** une équipe de professionnels est à disposition pour écouter, informer, orienter au **01 53 72 33 04** du lundi au vendredi de 10 heures à 13 heures et de 14 heures à 17 heures (prix d'un appel local). Des échanges par mail sont également possibles sur parlons-fin-de-vie.fr

LISTE DES PARTICIPANTS

Organismes professionnels et associations sollicités ayant proposé des experts conviés à titre individuel dans les groupes de travail /relecture :

- Collège de la médecine générale (CMG)
- Société française d'hématologie (SFH)
- Groupe « French Innovative Leukemia Organization » (FILO)
- Société française de gériatrie et de gérontologie (SFGG)
- Société francophone d'onco-gériatrie (SoFOG)
- Conseil professionnel de la radiologie française (G4) / Société française de radiologie (SFR)
- Société française de pharmacie oncologique (SFPO)
- Société française de pharmacie clinique (SFPC)
- Société française du cancer (SFC)
- Association française des infirmier(e)s de cancérologie (AFIC)
- Association de patients ELLyE (Ensemble Leucémie Lymphomes Espoir)

Groupe de travail

- **Mme Inès BABOUCHE**, infirmière, Gustave Roussy, Villejuif
- **M. Hervé CASANOVA**, association de patients ELLyE, Montel-de-Gelat
- **M. Rémi CHAILLOT**, médecin généraliste remplaçant, Marseille
- **Pr Clément CHARRA**, médecin généraliste, Ladoix-Serrigny
- **Dr Anne-Laure COUDERC**, gériatre, AP-HM, Marseille
- **Pr Florence CYMBALISTA**, hématologue, Hôpital Avicenne, Bobigny
- **Pr Alain DELMER**, hématologue, CHU de Reims
- **Dr Félícia FERRERA BIBAS**, pharmacienne, Allauch
- **Pr Bernard FRECHE**, médecin généraliste, Vaux-sur-Mer et Université de Poitiers
- **Dr Béatrice LOGNOS**, médecin généraliste, Saint-Georges-d'Orques

- **Dr Isabelle MADELAINE-CHAMBRIN**, pharmacienne, Hôpital Saint-Louis, Paris
- **Dr Sébastien MULÉ**, radiologue, Hôpital Henri-Mondor, Créteil
- **Pr Catherine RIOUFOL**, pharmacienne, Hospices Civils de Lyon
- **Dr Marcel RUETSCH**, médecin généraliste, Dessenheim
- **Pr Xavier TROUSSARD**, hématologue, CHU de Caen

Chaque expert du groupe de travail a renseigné une déclaration d'intérêts, publiée sur le site **DPI-SANTE**. L'analyse des liens d'intérêts réalisée par l'Institut n'a pas mis en évidence de risque de conflits d'intérêts.

Relecture nationale : 59 relecteurs, dont un n'ayant pas souhaité être cité

- **M. Christoph AUMULLER**, Vice-Président de l'association de patients ELLyE, Paris
- **Dr Thérèse AURRAN**, hématologue, Institut Paoli Calmettes, Marseille
- **Dr Sébastien BAILLY**, hématologue, CHU de Clermont-Ferrand
- **Dr Sarah BARBIEUX**, hématologue, CH de Dunkerque
- **Dr Antoine BONNET**, hématologue, CH Bretagne Atlantique, Vannes
- **Dr Pascal BOURQUARD**, hématologue, CH d'Alès / CHU de Nîmes
- **Dr Cécile BOURRIER**, pharmacien d'officine, Graveson
- **Dr Mathias BREHON**, hématologue, Médipôle Hôpital Mutualiste, Villeurbanne
- **Dr Annie BRION**, hématologue, CHU Jean Minjot, Besançon
- **Dr Bénédicte BURLET-RAMLA**, pharmacien biologiste, CHI de Fréjus Saint-Raphaël
- **Pr Guillaume CARTRON**, hématologue, CHU de Montpellier

- **Dr Aline CLAVERT**, hématologue, CHU d'Angers
- **Dr Tristan CUDENNEC**, gériatre, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt
- **Pr Gandhi DAMAJ**, hématologue, Institut d'hématologie de Basse-Normandie, Caen
- **Dr Linda DAVID**, médecin généraliste, Marcillat-en-Combraille
- **Dr Marie de CHARETTE**, hématologue, CHU de la Réunion, Saint Denis
- **Pr Laure de DECKER**, gériatre, CHU de Nantes
- **Dr Humbert de FREMINVILLE**, médecin généraliste, Arnas
- **Pr Eric de KERVILER**, radiologue, Hôpital Saint-Louis, Paris
- **Dr Caroline DELETTE**, hématologue, CHU d'Amiens
- **Dr François DUFOSSEZ**, médecin DIM, GHT de l'Artois, Lens
- **Pr Eric FRAMPAS**, radiologue, CHU de Nantes
- **Dr Bruno FRIEDBERG**, biologiste médical, CH de Calais
- **Dr Jean Charles GARDRAT**, médecin généraliste, Remire Montjoly
- **Pr Armelle GENTRIC**, gériatre, CHU de Brest
- **Dr Guillaume GORY-DELABAERE**, pharmacien d'officine, Beaulieu
- **Pr Romain GUIEZE**, hématologue, CHU de Clermont-Ferrand
- **Dr Guillaume GUIRAUD**, biologiste médical, Rillieux-la-Pape
- **Dr André-Laure HERR**, hématologue, Hôpitaux Nord-Ouest, Villefranche-sur-Saône
- **Dr Bénédicte HIVERT**, hématologue, Hôpital Saint Vincent de Paul, Lille
- **Dr Jean-Pierre JACQUET**, médecin généraliste retraité, Saint-Jean-d'Arvey
- **Dr Françoise JEHL-CORTEGGIANI**, médecin généraliste, Calenzana
- **Dr Julien LENGLET**, hématologue, Hôpital Privé d'Antony
- **Pr Vincent LEVY**, hématologue, Hôpital Avicenne, Bobigny
- **Dr Fatiha MERABET**, hématologue, CH de Versailles
- **Dr Anne Sophie MICHALLET**, hématologue, Centre Léon Bérard, Lyon
- **Dr Véronique MIDY**, médecin généraliste, Fayl-Billot
- **Dr Philippe MONTANE de la ROQUE**, médecin interniste, CHI des vallées de l'Ariège, Foix

- **Dr Robin NOEL**, hématologue, Institut Paoli Calmettes, Marseille
- **Dr Grégoire OUDOT**, médecin généraliste, Institut Godinot, Reims
- **Dr Jean-Marc PAULY**, médecin généraliste, Rodemack
- **M. David PIATTI**, association de patients ELLyE, Clermont-Ferrand
- **Dr Lauren RIGOLLET**, biologiste médical, CHU de Saint-Etienne
- **M. Yves ROBERT**, association de patients ELLyE
- **M. Mathieu ROCQUET**, cadre de santé, Hôpital Necker, Paris
- **Pr Marie-Eve ROUGE BUGAT**, médecin généraliste, Toulouse
- **Dr Pauline SAINT-JACQUES**, biologiste médical, CHI des Alpes du Sud, Gap et Sisteron
- **Dr Stéphanie SATGER-APACK**, pharmacien d'officine, Lorient-du-Comtat
- **Dr Florian SLIMANO**, pharmacien hospitalier, CHU de Reims
- **Pr Dominique SOMME**, gériatre, CHU de Rennes
- **Dr Vincent THIBAUD**, hématologue, Hôpital Saint Vincent de Paul, Lille
- **Pr Catherine THIEBLEMONT**, hématologue, Hôpital Saint-Louis, Paris
- **Dr Damien TOMASSO**, médecin généraliste, Groupe Hospitalier Diaconesses Croix Saint Simon, Paris
- **Dr Cécile TOMOWIAK**, hématologue, CHU de Poitiers
- **Pr Olivier TOURNILHAC**, hématologue, CHU de Clermont-Ferrand
- **Dr Malgorzata TRUCHAN-GRACZYK**, hématologue, CH de Saumur
- **Dr Richard VEYRAT-MASSON**, biologiste médical, CHU de Clermont-Ferrand
- **Pr Loïc YSEBAERT**, hématologue, IUCT-Oncopole, Toulouse

Institut national du cancer

- **Dr Marie de MONTBEL**, responsable de projets, département Bonnes Pratiques, direction des Recommandations et du Médicament
- **Marianne DUPERRAY**, Directrice, direction des Recommandations et du Médicament

RÉFÉRENCES

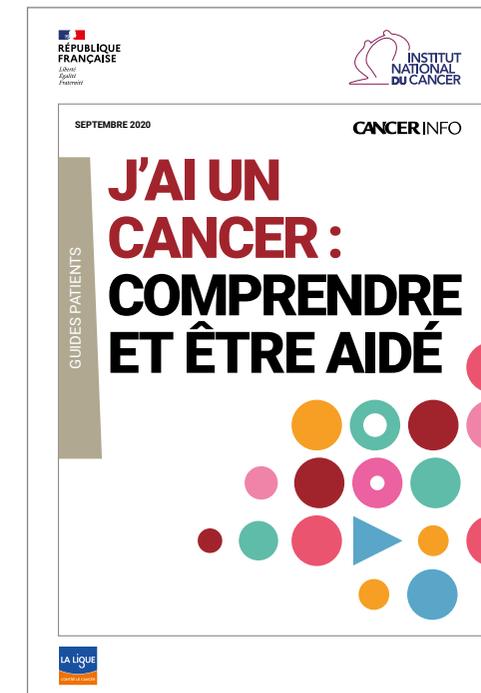
- Estimation du risque de second cancer en France / Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim, les données, avril 2015. Disponible : URL : e-cancer.fr
- European Society For Medical Oncology (ESMO). Chronic lymphocytic leukaemia : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, october 2020 ; Disponible : URL : esmo.org
- French Innovative Leukemia Organization. Diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia : recommendations of the French CLL Study Group (FILO). 2020. Disponible : URL : pubmed.ncbi.nlm.nih.gov
- Haute Autorité de santé (HAS), Institut national du cancer (INCa). Guide ALD – Leucémie lymphoïde chronique [online]. Juin 2011. Disponible : URL : e-cancer.fr
- Institut national du cancer (INCa). Identifier et prévenir les risques de second cancer primitif chez l'adulte, Collection état des lieux et des connaissances, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt. 2013. Disponible : URL : e-cancer.fr
- International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (iwCLL) : guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood 21 June 2018. Volume 131, number 25
- Le Guyader-Peyrou S, Defossez G, Dantony E, Mounier M, Cornet E, Uhry Z, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 2 – Hémopathies malignes. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019. 169 p. Disponible à partir des URL : santepubliquefrance.fr et e-cancer.fr
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) : Chronic lymphocytic leukaemia/Small lymphocytic lymphoma, Version 2-2022, january 2022
- Orazio S, Cornet E, Maynadié M Mounier M, Troussard X, Monnereau A, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 – Leucémie lymphoïde chronique. Boulogne-Billancourt : Institut national du cancer, mars 2021, 12 p. Disponible à partir des URL : e-cancer.fr et santepubliquefrance.fr

UN GUIDE COMPLET POUR ACCOMPAGNER VOS PATIENTS DURANT LEUR PARCOURS DE SOINS ET APRÈS LA MALADIE

Qu'est-ce qu'un cancer ?

Quelles sont les étapes du parcours de soins ?

Comment sont choisis les traitements ?



Qui sont les professionnels qui vont les accompagner au quotidien ?

Que mettre en place pour faciliter la vie quotidienne ?

Quel suivi après le cancer ?

« Grâce aux explications fournies par ce guide sur mon parcours de soins, mes traitements et sur certains mots médicaux, j'ai pu communiquer plus facilement avec mon équipe soignante. »

Michel H., 71 ans.

« La lecture de ce guide, qui a été remis à ma mère lorsqu'elle a appris sa maladie, m'a permis de comprendre ce qu'elle vivait et de l'accompagner au mieux. »

Sandra M., 41 ans.

À TÉLÉCHARGER OU À COMMANDER GRATUITEMENT

@ e-cancer.fr, rubrique « Catalogue des publications ». Accédez à notre catalogue en ligne en quelques clics en scannant le QR code.



UN GUIDE POUR TOUT SAVOIR DES DÉMARCHES, AIDES ET SOLUTIONS, QUELLE QUE SOIT LEUR SITUATION



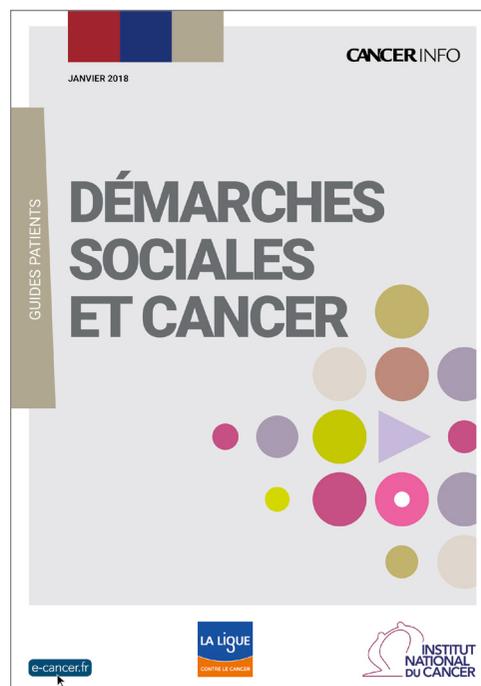
Une collection
GRATUITE
à disposition

Qui sont
les principaux
interlocuteurs
administratifs ?

Quels sont
les droits pendant
l'hospitalisation ?

Quelle prise
en charge financière
des soins ?

Quels sont
les revenus pendant
un arrêt de travail ?



Quels congés
pour le proche
qui l'accompagne ?

Comment s'organise
la reprise du travail ?

Comment contracter
un prêt bancaire après
la maladie ?

Dans quels cas
le cancer est-il reconnu
comme maladie
professionnelle ?

« Ce guide m'a permis d'y voir plus clair
dans les démarches administratives. »

Fabienne K., 65 ans.

« En lisant ce guide, j'ai appris que
j'avais droit à un congé pour accompagner
ma femme malade. »

Laurent V., 54 ans.

À TÉLÉCHARGER OU À COMMANDER GRATUITEMENT

@ **e-cancer.fr**, rubrique « Catalogue des publications ». Accédez à notre catalogue en ligne en quelques clics en scannant le QR code.



Édité par l'Institut national du cancer (INCa)
Tous droits réservés - Siren 185 512 777
Conception : INCa
Réalisation : INCa
Illustrations : INCa

ISBN : 978-2-37219-996-4
ISBN net : 978-2-37219-997-1

DEPÔT LÉGAL MARS 2023

**RETROUVEZ SUR E-CANCER.FR UNE COLLECTION D'OUTILS PRATIQUES
POUR LES MÉDECINS GÉNÉRALISTES**

Disponibles gratuitement en version interactive et à la commande



LES OUTILS POUR LA PRATIQUE PAR LOCALISATION DE CANCER

(comprenant la démarche diagnostique, le bilan initial, les modalités thérapeutiques de première intention, la gestion des effets indésirables et les examens de suivi)

- Cancers du sein
- Cancers bronchopulmonaires
- Cancers des voies aérodigestives supérieures
 - Cancers colorectaux
 - Cancers de l'ovaire
 - Cancers de la thyroïde
 - Cancers du pancréas
- Cancers invasifs du col utérin
- Lymphomes anaplasiques à grandes cellules associés à un implant mammaire (LAGC-AIM)

LES FICHES THÉMATIQUES

- L'arrêt du tabac chez le patient atteint de cancer
- Repérage de la souffrance psychique des patients atteints de cancer
 - Prescription des prothèses externes (capillaires et mammaires) chez les patients atteints de cancer
- Préservation de la santé sexuelle et de la fertilité en cas de cancer
- Prévention et traitement du lymphœdème après traitement d'un cancer
 - Accès à l'emprunt et droit à l'oubli après un cancer

Le guide digital « **ORGANISATION DES SOINS EN CANCÉROLOGIE** »
(décrivant les éléments clés de l'organisation des soins en cancérologie)

**COMMENT SE PROCURER
LES TITRES
DE LA COLLECTION ?**

- Pour commander gratuitement,
rendez-vous sur :
e-cancer.fr



Pour vous informer sur la prévention,
les dépistages et les traitements des cancers,
consultez **e-cancer.fr**

