

Groupe d'étude de la Leucémie Lymphoïde Chronique
Mise à jour du Référentiel Leucémie Lymphoïde Chronique
2017

Coordonnatrice :

Pr Ag Kacem Karima

Service d'Hématologie Clinique - Hôpital Aziza Othmana

Groupe d'étude de la Leucémie Lymphoïde Chronique :

☐ **Pr Ben Romdhane Neila**

Laboratoire d'Hématologie – La Rabta

☐ **Pr Ag Zriba Sami**

Service d'Hématologie Clinique – Hôpital Militaire - Tunis

☐ **Pr Ag Medhaffer Moez**

Service d'Hématologie Clinique – Hôpital Hedi Chaker - Sfax

☐ **Dr Regaïeg Haïfa**

Service d'Hématologie Clinique – Hôpital Farhat Hached – Sousse

☐ **Dr Boukhris Sarra**

**Service d'Hématologie Clinique – Hôpital Fattouma Bourguiba -
Monastir**

☐ **Pr Ag Ben Salah Naoual**

Service de biologie- Hôpital Régional de Ben Arous- Tunis

☐ **Pr Ag Safra Ines**

Service d'hématologie biologique – Institut Pasteur de Tunis

I- Critères diagnostiques :

La LLC est définie selon les critères du groupe de travail international de la LLC "IWCLL" par :

Une lymphocytose B $\geq 5000/\text{mm}^3$, persistante pour plus de 3 mois et exprimant CD5, CD19 et CD23 avec une expression faible du CD20 et de l'immunoglobuline de surface.

L'étude cytologique, confirme la présence de petits lymphocytes matures avec un taux de prolymphocytes $< 55\%$.

II- Classification :

Basée sur la classification de Binet :

Stade A < 3 aires ganglionnaires atteintes

Hb ≥ 10 g/dL et

PLQ $\geq 100\,000/\text{mm}^3$

Stades B ≥ 3 aires ganglionnaires atteintes

Hb ≥ 10 g/dL et

PLQ $\geq 100\,000/\text{mm}^3$

Stades C Hb < 10 g/dL et/ou PLQ $< 100\,000/\text{mm}^3$

Quel que soit le nombre d'aires ganglionnaires atteintes

Définition des aires ganglionnaires: Annexe 1

III- Les indications du traitement :

Selon l'IWCLL:

- Stade C
- Stade A ou stade B avec au moins un signe d'activité Annexe 2

Devant l'indication au traitement, deux bilans sont à réaliser :

- Le bilan du patient
- Le bilan de la maladie

IV- Bilan du patient :

Evaluation des comorbidités : **score CIRS** Annexe 3

On distingue 2 groupes de patients :

- **Patients Fit** : CIRS <6
- **Patients Unfit** : CIRS ≥ 6

V- Bilan de la maladie :

1- Caryotype : à réaliser pour les patients Fit

Prélèvement sanguin

Méthode conventionnelle + Méthode par FISH en utilisant 1 sonde : 17p

2- EPP, TCD, LDH, β_2 microglobuline.

3- CD38.

4- Myélogramme devant une cytopénie non expliquée

5- TDM CTAP lorsque l'objectif thérapeutique étant l'obtention d'une réponse complète.

VI- Bilan pré-thérapeutique :

- GS + phénotypage
- Calcul de la clairance de la créatinine :
- ✓ selon la formule de Cockcroft :

$$Cc \text{ (ml/mn)} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)}}{\text{Créatininémie } (\mu\text{mol/l)}} \times k$$

Où $k = 1,23$ chez l'homme et $1,04$ chez la femme

- ✓ selon la formule MDRD pour les sujets obèses et âgés
- Bilan hépatique
- Sérologies :
 - Hépatite B : Ag Hbs, Ac anti Hbc, Ac anti Hbs
 - Hépatite C : Ac anti HCV
 - HIV
- Typage HLA : pour un patient jeune ≤ 50 ans, Fit avec une délétion 17p ou des anomalies complexes.

VII- Le choix du traitement :

- Age : < 65 ans vs $\geq$ 65 ans
- Score CIRS
- L'existence d'une délétion 17p

VIII- Traitement de 1^{ère} ligne :

A- Patient fit sans délétion 17p :

A.1- Patient $\leq$ 65 ans

L'association FCR est le gold standard

6 cycles de 28 jours

Schéma FCR : Annexe 4

Adaptation des doses en fonction de la clairance de la créatinine :
Annexe 5

Adaptation des doses selon la toxicité hématologique : Annexe 6

Traitement adjuvant: Annexe 7

A.2- Patient > 65 ans:

L'association Bendamustine et Rituximab (BR) : Annexe 8

Ou 4 FCR +2 R

B. Patient fit avec délétion 17p :

B.1- Age < 50 ans :

B.1.1 En présence d'un donneur géno-identique :

Ibrutinib (Annexe 9)

Envisager l'allogreffe après l'obtention d'une réponse.

B.1.2- en l'absence de donneur géno-identique :

Ibrutinib jusqu'à progression (Annexe 9)

B.2-Age > 50 ans :

Ibrutinib jusqu'à progression (Annexe 9)

C- Patient Unfit:

Les associations suivantes peuvent être proposées :

Rituximab+ Bendamustine : 6 cycles de 28 jours [Annexe 8](#)

GA101 + Chloraminophène : 6 cycles de 28 jours [Annexe 11](#)

Rituximab + Chloraminophène: 6 cycles de 28 jours [Annexe 10](#)

D- Patient Frail (fragile)

Traitement symptomatique

E - Cas particuliers :

☐ 10<Cl Créat<30 mL/mn :

Rituximab+ Bendamustine : 6 cycles de 28 jours [Annexe 8](#)

Rituximab + Chloraminophène [Annexe 10](#)

☐ LLC + AHAI :

- AHAI simple (LLC non active) :

Corticothérapie seule

En cas de cortico-résistance ou dépendance, une association de type RCD peut être envisagée [Annexe 12](#)

- Complexe (AHAI + LLC active) :

Il faut un traitement spécifique de la LLC (la fludarabine est contre-indiquée en cas d'AHAI évolutive) : Bendamustine + Rituximab

IX- Evaluation de la réponse au traitement :

A réaliser 2 à 3 mois après la dernière séquence de traitement :

- Examen clinique
- Hémogramme
- Scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien*
- BOM*

* lorsque l'objectif thérapeutique est l'obtention d'une réponse complète

X- Critères de réponse :

Selon l'IWCLL Annexe 13

XI- Traitement de 2^{ème} ligne :

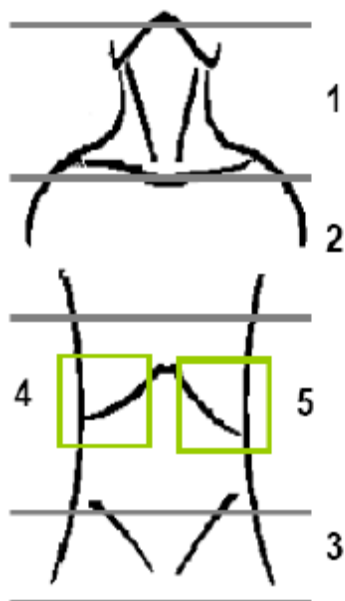
Dépend de :

- Age
- Existence de signes d'activité
- CIRS
- Délai de rechute ou de progression
- Type de traitement initial
- Cytogénétique au moment de la rechute (del 17p)

A- Rechute tardive (≥ 2 ans après fin FCR) : reprendre le même traitement

B- Rechute précoce (< 2 ans après fin FCR) : A traiter en dehors des recommandations de ce référentiel.

Annexe 1 : Définition des aires ganglionnaires



5 aires ganglionnaires définies :

Aires ganglionnaires cervicales (1), axillaires (2), ou inguinales (3) comptées chacune globalement comme une seule aire quel que soit le nombre d'adénopathies et que l'atteinte soit uni ou bilatérale, foie (4) et rate (5)

Les aires ganglionnaires profondes sont non prises en considération dans cette classification.

Annexe 2 : Critères d'activité

- Une insuffisance médullaire se manifestant par le développement ou l'aggravation d'une anémie et/ou d'une thrombopénie.
- Une splénomégalie (SMG) importante (> 6cm du rebord costal gauche) ou symptomatique ou progressive.
- Une adénopathie volumineuse (le plus grand diamètre > 10cm) ou progressive ou symptomatique.
- Une lymphocytose progressive avec une augmentation de plus de 50% en 2 mois ou un temps de doublement des lymphocytes (TDL) de moins de 6 mois (TDL non utilisable si lymphocytose initiale < 30 000/mm³)
- Une AHAI et/ou une thrombopénie immune réfractaire à la corticothérapie et aux traitements standards.
- Au moins un des symptômes suivants :
 - Amaigrissement non intentionnel ≥ 10% dans les 6 derniers mois
 - Fatigue importante (performans status de l'OMS ≥2)
 - Fièvre >38°C pendant au moins 2 semaines sans preuve d'infection
 - Sueurs nocturnes pendant plus de 1 mois sans preuve d'infection

Annexe 3 : Score CIRS

Appareil	Sévérité/Score				
	0 Pas de problème	1 Problème modéré ou insignifiant	2 Morbidity contrôlée par un traitement	3 Morbidity constante, non contrôlée	4 Morbidity très sévère, met en jeu le pronostic vital
Cœur					
Vaisseaux /HTA					
Appareil respiratoire					
Ophtalmo/ORL					
App digestif sup					
App digestif inf					
Foie/Pancréas/voies biliaires					
Rein					
App génito-urinaire					
Téguments/muscles/ Squelette					
Système nerveux					
Glande endocrines/ métabolisme/sein					
Troubles psychiatriques					
Score total					

Annexe 4 : FCR

Rituximab :

375 mg/m² J1 pour le premier cycle (C1)

Puis 500 mg/m² pour les cycles suivants (C2→C6)

Fludarabine 10mg :

Per os : 25 mg/m²/j x 5j de J2 à J6

Cyclophosphamide 50mg :

Per os : 150 mg/m²/j x 5j de J2 à J6

Annexe 5 : Adaptation des doses en fonction de la clairance de la créatinine

	F	C
≥ 60 mL /mn	25 mg/m ²	150 mg/m ²
51-59	20	150
41-50	15	120
31-40	12	100
≤ 30	Non	Non

Annexe 6 : Adaptation des doses selon la toxicité hématologique pour les cycles 2 à 6

Toxicité hématologique		
Grade	Réduction du taux de PLQ ou d'Hb	PNN
0	≤ 10%	≥ 2000/mm ³
1	11-24	1500-2000
2	25-49	1000-1500
3	50-74	500-1000
4	≥ 75	< 500

1^{er} épisode de toxicité hématologique de grades 3 ou 4	Décaler la cure au plus de 2 semaines Avec réduction de 25% de la dose de fludarabine et de cyclophosphamide
Second épisode	Décaler la cure au plus de 2 semaines Avec réduction de 50% de la dose de fludarabine et de cyclophosphamide
3 ^{ème} épisode	Décaler la cure au plus de 2 semaines Si pas d'amélioration des cytopénies, arrêt du traitement

Annexe 7 : Traitement adjuvant

☐ Prophylaxie des infections à HSV et VZV :

Zelitrex : 1 cp x 2/j ou Aciclovir: 2 cp x 2/j jusqu'à 6 mois de la fin du traitement ou jusqu'à avoir un taux de Lc T CD4+ >200/mm³.

☐ Prophylaxie de la pneumocystose (pneumocystis jiroveci):

Bactrim (400mg/80 mg) : 1 cp tous les jours ou 2 cp/j 3 fois/semaine jusqu'à 6 mois de la fin du traitement ou jusqu'à avoir un taux de Lc T CD4+ >200/mm³.

Si insuffisance rénale :

Cl créat > 30 mL/mn : dose normale

15 < Cl créat < 30 : moitié dose

Cl créat < 15 mL/mn : à utiliser en cas d'hémodialyse

En cas d'allergie : Dapsone 100 mg/j

☐ G-CSF à partir de J8

☐ En cas de besoins transfusionnels : produits sanguins labiles irradiés et ceci de façon définitive.

☐ Si hypogamma <5g/l et infections pulmonaires ou ORL récurrentes

IgIV : 0,3 à 0,5 g/Kg/mois ; Objectif : gammaglobulines > 5g/L.

Annexe 8

❑ R- BENDAMUSTINE:

Cycles de 28 jours, 6 cycles

Rituximab :

375 mg/m² J1 pour le premier cycle (C1)

Puis 500 mg/m² pour les cycles suivants (C2→C6)

Bendamustine :

90 mg/m²/j J1et J2

Annexe 9

Ibrutinib 140 mg: 1 cp x 3 /j

Annexe 10

Rituximab + Chloraminophène : cycles de 28j

- Chloraminophène: 10 mg/m²/j x 07 j /mois (au moins 6 cycles) ; les cycles de Chloraminophène sont à poursuivre jusqu'à obtenir une réponse (ne pas dépasser 12 cycles)

- Rituximab : 375 mg/m² pour le premier cycle (C1)

Puis 500 mg/m² pour les cycles suivants (C2→C6)

Annexe 11

GA101-Chloraminophène

Cycles de 28j

GA101 : 1 g à J1, J8 et J15 du Cycle 1 puis à J1 des cycles 2- 6

Chloraminophène : 0,5 mg/kg à J1 et J15 des cycles 1-6

Annexe 12

RCD : 2 schémas

Schéma classique : 6 cycles de 28j

Rituximab : 375 mg/m²

Cyclophosphamide : 750 mg/m²

Dexaméthasone : 12 mg/j x 7j

Schéma abrégé : 6 cycles de 15j

Rituximab : 375 mg/m²

Cyclophosphamide : 1 g (dose totale)

Dexaméthasone : 40 mg

Annexe 13 : Critères de réponse IWCLL

	RC	RP	Progression
A- Masse tumorale			
Lc sanguins	< 4000/mm ³	↓≥50%	↑≥50%
ADP	Aucun gg >1,5 cm	↓≥50%	↑≥50%
HPM	non	↓≥50%	↑≥50%
SPM	non	↓≥50%	↑≥50%
MO	Normocellulaire Lc<30%, pas de nodule lymphoïde B	Réduction de l'infiltrat lymphoïde ≥50% ou présence de nodules lymphoïde B	...
B- Fonction hématopoïétique			
PLQ	>100 000/mm ³	>100 000/mm ³ ou ↑≥50%	↓≥50%
Hb	>11 g/dL	>11 ou ↑≥50%	↓>2 g/dL
PNN	>1 500/mm ³	>1 500 /mm ³ ou ↑≥50%	...

RC : tous les critères A et B (pas de symptômes B)

RP: au moins 2 critères A + un critère B

Progression: un seul critère A ou B

Maladie stable: pas de progression et < RP

CRi (complete response with incomplete marrow recovery): en cas de cytopénie(s) persistante(s) avec moelle hypocellulaire sans signe apparent de MDR