

Groupe d'étude de la Leucémie Lymphoïde Chronique
Référentiel Leucémie Lymphoïde Chronique 2016

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 Regaieg Haifa

Service d'Hématologie Clinique – Hôpital Farhat Hached – Sousse

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 par FISH en utilisant 1 sonde : 17p

2- EPP, TCD, LDH, β_2 microglobuline.

3- CD38, CD49d

4- Myélogramme devant une cytopénie non expliquée

5- TDM CTAP pour les patients Fit (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

- 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.

VII- Le choix du traitement :

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

VIII- Traitement de 1^{ère} ligne :

A- Patient < 65 ans, fit sans délétion 17p :

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

B- Patient ≤ 65 ans Fit avec del 17p :

B.1- Si âge ≤50 ans :

Un typage HLA est à réaliser à la recherche d'un donneur géno-identique.

1- En présence d'un donneur géno-identique :

Des associations sont disponibles mais qui peuvent entraîner une réponse transitoire à consolider par une allogreffe:

- Rituximab + Haute Dose MéthylPrednisolone (HDMP) Annexe 8
- RCC : Rituximab + Cyclophosphamide + Cladribine Annexe 8

Le traitement adjuvant est identique à celui utilisé pour la fludarabine.

- FCR Annexe 4
- R-DHAOx Annexe 9

2- en l'absence de donneur géno-identique :

A traiter en dehors des recommandations de ce référentiel.

Mais toute option thérapeutique non suivie d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques n'est que symptomatique d'où l'intérêt de chercher un donneur sur le fichier international.

B.2- Si âge > 50 ans :

A traiter en dehors des recommandations de ce référentiel.

C- Patient < 65 ans et Unfit ou ≥ 65 ans :

Rituximab + Chloraminophène: 6 cycles de 28 jours Annexe 10

D- Cas particuliers :

- 10<Cl Créat<30 mL/mn :

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 11

- Complexe (AHAI + LLC active) :

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

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 12

XI- Traitement de 2^{ème} ligne :

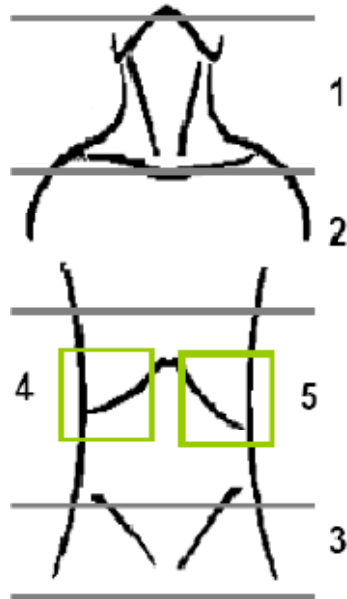
Dépend de :

- 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 : 30 mg/m²/j x 5j de J2 à J6 plutôt Fludarabine per os 25mg/m²/j x 5 j au lieu de 30 mg (sep 2016)*

Cyclophosphamide 50mg :

Per os : 200 mg/m²/j x 5j de J2 à J6 plutôt Endoxan per os 150 mg/m²/j x 5 j au lieu de 200 mg (sep 2016)*

***Suite à la discussion avec Pr Feugier lors de la journée scientifique sur LLC organisée par STH et Roche le 24 sep 2016, et après la vérification des posologies utilisées par les différents groupes de travail de LLC, une rectification des doses de fludarabine et d'endoxan sur le référentiel et le dépliant comme suit:**

Fludarabine per os 25mg/m²/j x 5 j au lieu de 30 mg

Endoxan per os 150 mg/m²/j x 5 j au lieu de 200 mg

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

	F	C
≥ 60 mL /mn	30 mg/m ²	200 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 (taux de Lc T CD4+ >200/mm³)

- Prophylaxie de la pneumocystose :

Bactrim (480 mg) : 1 cp tous les jours ou 2 cp/j 3 fois/semaine jusqu'à 6 mois de la fin du traitement (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, contrôle NFS à J12
- En cas de besoins transfusionnels : produits sanguins labiles irradiés et ceci de façon définitive.
- Si hypo gamma < 5g/l + infections pulmonaires ou ORL récurrentes

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

Annexe 8

❑ R-Haute dose méthylprednisolone :

Cycles de 28 jours, 3 à 4 cycles

Rituximab: $375\text{mg}/\text{m}^2/\text{J1}/\text{J8}/\text{J15}/\text{J22}$

Solumédrol: $1\text{g}/\text{m}^2$ J1 à J3

❑ RCC:

Cycles de 28 jours, 4 cycles

Rituximab : $375\text{ mg}/\text{m}^2$ J1 pour le premier cycle (C1)

Puis $500\text{ mg}/\text{m}^2$ pour les cycles suivants (C2→C6)

Cyclophosphamide : $250\text{ mg}/\text{m}^2/\text{j}$ IV J2-J3-J4

Cladribine : $0,12\text{mg}/\text{kg}/\text{j}$ SC J2-J3-J4

Annexe 9

R-DHAOx : cycles de 21 jours

- Rituximab : $375\text{ mg}/\text{m}^2$ J1 pour le C1 puis $500\text{ mg}/\text{m}^2$ à partir de C2

- Dexaméthasone : $40\text{ mg}/\text{j}$ de J2 à J5

- Oxaliplatine : $130\text{ mg}/\text{m}^2$ à J2

- Aracytine : $2\text{ g}/\text{m}^2 \times 2$ à J3

- G-CSF à partir de J6

Annexe 10

Rituximab + Chloraminophène :

- 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

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 12 : 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