

**Groupe d'étude de la Leucémie Lymphoïde Chronique**

**Mise à jour du référentiel de prise en charge de la  
Leucémie Lymphoïde Chronique 2022**

**Coordonnatrice :**

**Pr Kacem Karima**

**Service d'Hématologie Clinique - Hôpital Aziza Othmana**

**Groupe d'étude de la Leucémie Lymphoïde Chronique :**

**Pr Zriba Sami**

**Service d'Hématologie Clinique – Hôpital Militaire - Tunis**

**Pr Medhaffer Moez**

**Service d'Hématologie Clinique – Hôpital Hédi Chaker - Sfax**

**Pr Ag Regaïeg Haïfa**

**Service d'Hématologie Clinique – Hôpital Farhat Hached – Sousse**

**Pr Ag Boukhris Sarra**

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

**Pr Ben Salah Naoual**

**Service de biologie- Hôpital Régional de Ben Arous- Tunis**

**Pr Safra Ines**

**Service d'hématologie biologique – Institut Pasteur de Tunis**

**Dr Jabr Dorra**

**Service d'Hématologie Clinique - Hôpital Aziza Othmana**

**Pr Ag Frikha Imene**

**Service d'Hématologie Clinique – Hôpital Hedi Chaker - Sfax**

**Pr Ag Louati Nour**

**Centre régional de transfusion sanguine- Sfax**

## I- Critères diagnostiques :

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

Une lymphocytose B monoclonale  $\geq 5000/\text{mm}^3$ , 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  $< 55\%$ .

### Modèle commun pour le résultat de FS

Le compte rendu du frottis sanguin doit préciser :

- % de la population lymphocytaire : (ombres de Gumprecht exclus)
- Description de la population lymphocytaire prédominante :
- Taux de prolymphocytes (<10%, 10-55%, >55%)
- Autres anomalies morphologiques
- Ombres de Gumprecht : présentes /absentes  
Si présentes : % (par rapport aux lymphocytes)

### Modèle commun pour le résultat d'immunophénotypage

Le compte rendu de l'immunophénotypage lymphocytaire doit préciser :

- Cytomètre en flux : type
- Nombre de fluorochromes utilisés : 4, 6, 8 couleurs
- Pourcentage des lymphocytes analysés/ total des cellules
- Taux de Lymphocytes B monoclonaux (% et en valeur absolue)
- Le panel doit comporter au minimum : CD19, CD5, CD23, CD79b, chaînes légères kappa et lambda (en surface, intensité) et CD20 (intensité)
- Taux de Lymphocytes T (taux CD4 et CD8)
- Taux de Lymphocytes NK
- Autres marqueurs recommandés : CD200, CD43, chaînes légères kappa et lambda (en intracytoplasmique), CD10

Pourcentage des lymphocytes analysés: % des cellules totales	
Taille /structure : .....	
<i>Ag: Panleucocytaire</i>	
CD45 :	
<i>Ag: Lymphoïdes</i>	
<i>Lymphocytes B: CD19+ % ( /mm<sup>3</sup>)</i>	<i>Lymphocytes T: CD3+CD5+ ( %= /mm<sup>3</sup>)</i>
CD 5 % ( /mm <sup>3</sup> )	CD3+CD4+: % CD3+CD8+: %
CD79b	<i>cellules NK: CD3-/CD56+ ( %= /mm<sup>3</sup>)</i>
CD23	
Kappa intensité/ Lambda intensité	
CD20 intensité	
CD200	
CD43	
CD103	CD123
CD10	
CD11c	
CD25	

**CONCLUSION**

- Prolifération lymphoïde B mature (CD19/CD5/CD23/.....) estimée à ..... % soit à ..... /mm<sup>3</sup> monoclonale .....d'intensité faible.
- Intensité de marquage du CD20 :
- Profil immunophénotypique en faveur .....

**II- Classification :**

Basée sur la classification de Binet :

**Stade A** < 3 aires ganglionnaires atteintes

Hb ≥ 10 g/dL et

PLQ ≥ 100 000/mm<sup>3</sup>

**Stades B** ≥ 3 aires ganglionnaires atteintes

Hb ≥ 10 g/dL et

PLQ ≥ 100 000/mm<sup>3</sup>

**Stades C** Hb < 10 g/dL et/ou PLQ < 100 000/mm<sup>3</sup>

Quel que soit le nombre d'aires ganglionnaires atteintes

Définition des aires ganglionnaires : Annexe 1

### III- Les indications du traitement :

- Stade C

- Stade A ou stade B avec au moins un signe d'activité [Annexe 2](#)

NB : Un Temps de doublement lymphocytaire court ne constitue pas à lui seul une indication au traitement

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  $\leq 6$
- **Patients Unfit** : CIRS  $> 6$

### V- Bilan de la maladie :

1- Caryotype : à réaliser pour tous les patients en indication au traitement

Prélèvement sanguin

Méthode par FISH en utilisant 1 sonde : 17p  $\pm$  Méthode conventionnelle

2-Statut mutationnel IGHV : non disponible en Tunisie

3- Mutation TP53 : non disponible en Tunisie

## 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

- EPP, TCD, LDH,  $\beta_2$  microglobuline.

- Echo cœur, ECG

- Typage HLA : la recherche d'un donneur est indiquée cas de del (17p) chez un patient âgé de moins de 50 ans.

## **VII- Le choix du traitement :**

- Age : < 65 ans vs ≥ 65 ans
- Score CIRS
- L'existence d'une délétion 17p/ Mutation TP53

## **VIII- Traitement de 1<sup>ère</sup> ligne :**

### **A- Patient Fit sans délétion 17p :**

#### **A.1- Patient < 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 Unfit sans délétion 17p ou mutation TP 53 :**

Les associations suivantes peuvent être proposées selon l'appréciation du médecin traitant :

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

Rituximab + Chloraminophène: 6 cycles de 28 jours [Annexe 9](#)

## **C - Présence de délétion 17p ou mutation TP 53**

- 1- Ibrutinib en continue jusqu'à progression ou intolérance [Annexe 10](#)
- 2- Si contre-indication à l'ibrutinib : R- Vénétoclax [Annexe 11](#)
- 3- Allogreffe proposée pour les patients Fit et âgés de moins de 50 ans, disposant d'un donneur géno-identique et en réponse au traitement.

## **D- Patient Frail (fragile CIRS>12)**

Chloraminophène, Traitement symptomatique

## **E - Cas particuliers :**

LLC + AHAI :

- AHAI simple (LLC non active) :

Corticothérapie seule

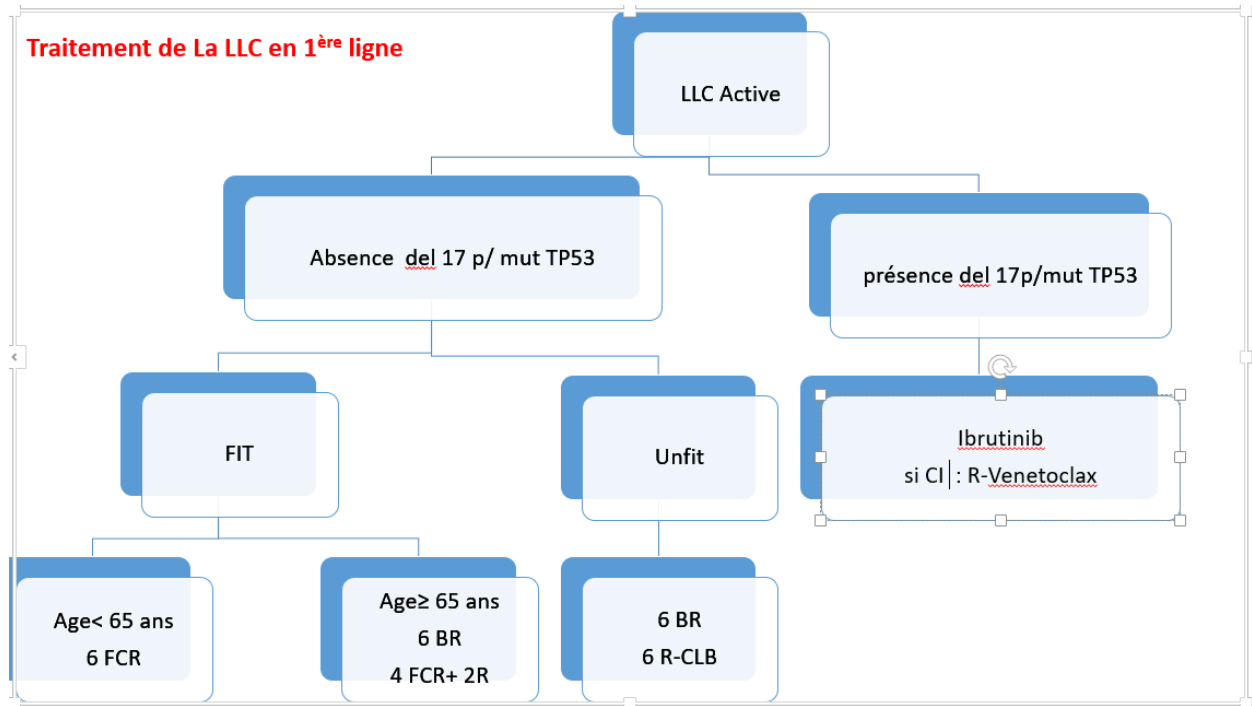
En cas de cortico-résistance ou dépendance, une association de type RCD peut être envisagée [Annexe 12](#)

- Complexe (AHAI + LLC active) :

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



## Traitement de La LLC en 1<sup>ère</sup> ligne



Algorithme 1 : Prise en charge de la LLC en 1<sup>ère</sup> ligne

## **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 2018 Annexe 13**

## **XI- Traitement de 2<sup>ème</sup> ligne :**

Le traitement de deuxième ligne est proposé aux patients :

N'ayant pas répondu ou ayant rechuté au traitement de 1<sup>ère</sup> ligne.

Rechute : survenu de critères de progression chez un patient en RC ou en RP dans un délai  $\geq 6$  mois.

*Rechute précoce* :  $< 36$  mois

Progression : Présence d'au moins 1 critère de la progression dans un délai  $< 6$  mois

Maladie réfractaire : maladie stable, ou progression

## **1-Indication :**

LLC active (au moins un critère pour le traitement)

## **2-Bilan pré-thérapeutique :**

-Refaire FISH si négative initialement : dél17p, recherche de la mutation TP53 si possible

-Score de co-morbidité CIRS

-Evaluation cardiaque, de la fonction rénale.

- Sérologies :

- Hépatite B : Ag Hbs, Ac anti Hbc, Ac anti Hbs
- Hépatite C : Ac anti HCV
- HIV

### 3-Traitement :

#### a/Absence de la del17p

- Ibrutinib (jusqu'à progression)

Ou

- R-Venetoclax (AMM) (durée fixe de 24 mois)

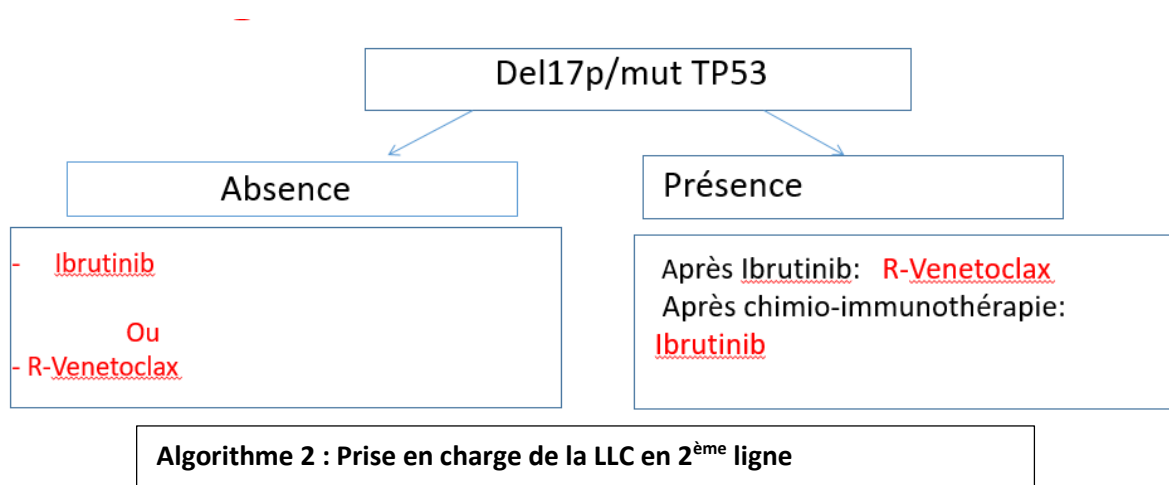
- Refaire une Chimio-Immunothérapie (type : FCR ; R-B ou R-Clb) en cas de rechute tardive ( $\geq 3$  ans) reste une option thérapeutique laissée au jugement du médecin traitant.

#### b/Présence de la del17p et/ou de la mutation TP53

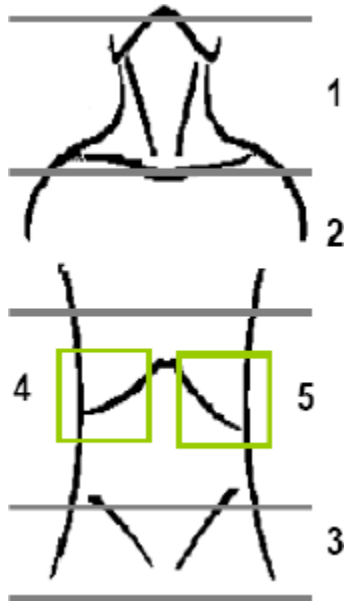
\* Progression après Ibrutinib: R-Venetoclax

\* Progression après chimio-immunothérapie: Ibrutinib jusqu'à progression

\* Allogreffe proposée pour les patients Fit et âgés de moins de 50 ans, disposant d'un donneur géno-identique et en réponse au traitement.



## 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/mm<sup>3</sup>)
- Une AHAI et/ou une thrombopénie immune réfractaire à la corticothérapie et aux traitements standards.
- Une atteinte extra-nodale symptomatique
- 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					
Ophthlmo/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/m<sup>2</sup> J1 pour le premier cycle (C1)

Puis 500 mg/m<sup>2</sup> pour les cycles suivants (C2→C6)

##### **Fludarabine 10mg :**

Per os : 25 mg/m<sup>2</sup>/j x 5j de J2 à J6

##### **Cyclophosphamide 50mg :**

Per os : 150 mg/m<sup>2</sup>/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 <sup>2</sup>	150 mg/m <sup>2</sup>
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 <sup>3</sup>
1	11-24	1500-2000
2	25-49	1000-1500
3	50-74	500-1000
4	≥ 75	< 500

<b>1<sup>er</sup> épisode de toxicité hématologique de grades 3 ou 4</b>	<b>Décaler la cure au plus de 2 semaines</b> <b>Avec réduction de 25% de la dose de fludarabine et de cyclophosphamide</b>
Second épisode	Décaler la cure au plus de 2 semaines Avec réduction de 50% de la dose de fludarabine et de cyclophosphamide
3 <sup>ème</sup> 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/mm<sup>3</sup>.

- 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/mm<sup>3</sup>.

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

### □ BENDAMUSTINE –R :

Cycles de 28 jours, 6 cycles

#### **Rituximab :**

375 mg/m<sup>2</sup> J1 pour le premier cycle (C1)

Puis 500 mg/m<sup>2</sup> pour les cycles suivants (C2→C6)

#### **Bendamustine :**

90 mg/m<sup>2</sup>/j J1et J2

## Annexe 9

### **Rituximab + Chloraminophène : cycles de 28j**

- Chloraminophène: 10 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> pour le premier cycle (C1)

Puis 500 mg/m<sup>2</sup> pour les cycles suivants (C2→C6)

## Annexe 10

**Ibrutinib 140 mg:** 3 cp /j

## Annexe 11

### **Venetoclax**

Phase de titration de dose : 5 semaines

S1: 20 mg/j

S2: 50 mg/j

S3: 100 mg/j

S4: 200 mg/j

S5: 400 mg/j

Puis **Venetoclax** 400 mg/j pendant 2 ans

**Rituximab** : 375 mg/m<sup>2</sup> pour le premier cycle (C1) Puis 500 mg/m<sup>2</sup> pour les cycles suivants (C2→C6)

## Annexe 12

RCD : 2 schémas

**Schéma classique** : 6 cycles de 28j

Rituximab : 375 mg/m<sup>2</sup>

Cyclophosphamide : 750 mg/m<sup>2</sup>

Dexaméthasone : 12 mg/j x 7j

**Schéma abrégé** : 6 cycles de 15j

Rituximab : 375 mg/m<sup>2</sup>

Cyclophosphamide : 1 g (dose totale)

Dexaméthasone : 40 mg

## Annexe 13 : Critères de réponse IWCLL

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

**RC : tous les critères A et B**

RP : au moins 2 critères A + un critère B

Progression : un seul critère A ou B

Maladie stable : pas de progression et < RP

