

I. Diagnostic

1. Confirmation diagnostique

Frottis sanguin et Immunophénotypage des lymphocytes sanguins

- Immunophénotypage :
 - o La lymphocytose clonale doit être supérieure à 5 G/L
 - o Le score RMH (Matutes) doit être supérieur ou égal à 4
 - o Pour un score RMH à 3, le diagnostic de LLC est retenu si CD5(3), CD23(+), CD43(+), CD20(+ faible), CD200(+ fort), cyclinde D1(-)

2. Facteurs pronostiques (au diagnostic)

Prolifération/masse tumorale :

- Temps de double de la lymphocytose
- B2m
- LDH

L'évaluation cytogénétique du statut mutationnel IGVH peut être faite dès le diagnostic.

Le caryotype, la FISH et la présence d'une mutation TP53 peut varier en fonction du temps. Il n'y a pas d'intérêt à faire ces examens dès le diagnostic en absence d'indication à débiter un traitement.

3. Autres examens à réaliser au diagnostic

Test de Coombs direct (TDA),

Recherche d'une hémolyse (réticulocytes, bilirubine libre, LDH, haptoglobine)

Rechercher une hypogammaglobulinémie : dosage pondéral des immunoglobulines et électrophorèse des protéines sériques

Pas d'indication à la réalisation d'une imagerie en absence de point d'appel

Pas d'indication à la biopsie d'adénopathie en absence d'argument pour un syndrome de Richter

II. Traitement

1. Prévention des risques infectieux

a. Vaccination

A proposer le plus tôt possible au cours de l'évolution

- Vaccin anti-grippale annuelle
- Vaccin anti-COVID
- Vaccin anti-pneumococcique : VPC13 (Pevnar 13) puis VPP23 (pneumovax). Rappel VPP23 tous les 5 ans.
- Vaccin anti-haemophilus (ACT-HIB)

b. Antibio prophylaxie

Intérêt de l'azithromycine chez les patients porteurs de bronchectasies

Prophylaxie des infections opportunistes selon le traitement

c. Substitution en immunoglobulines polyvalentes

Indications : si dosage pondéral des IgG < 4 g/l et infections à répétition ou une infection grave (hospitalisation)

Doit être validée en RCP

2. Classification de Binet

Stade de Binet	Syndrome tumoral	Hémogramme
A	Une ou deux aires ganglionnaires atteintes	Hb \geq 10 g/dl ET plaquettes \geq 100 G/L
B	Au moins 3 aires ganglionnaires atteinte	Hb \geq 10 g/dl ET plaquettes \geq 100 G/L
C	Peu importe le nombre d'aires atteintes	Hb < 10 g/dl OU plaquettes < 100 G/L

3. Indication à débiter le traitement

Le traitement doit être débuté :

- pour les Stade A ou B de Binet si temps de doublement de lymphocytose < 6 mois et/ou si splénomégalie symptomatique)
- et pour tous les stades C

Pour les stades C, il est nécessaire de déterminer l'étiologie de l'anémie : AHAI ? Insuffisance médullaire ?

4. Bilan pré thérapeutique

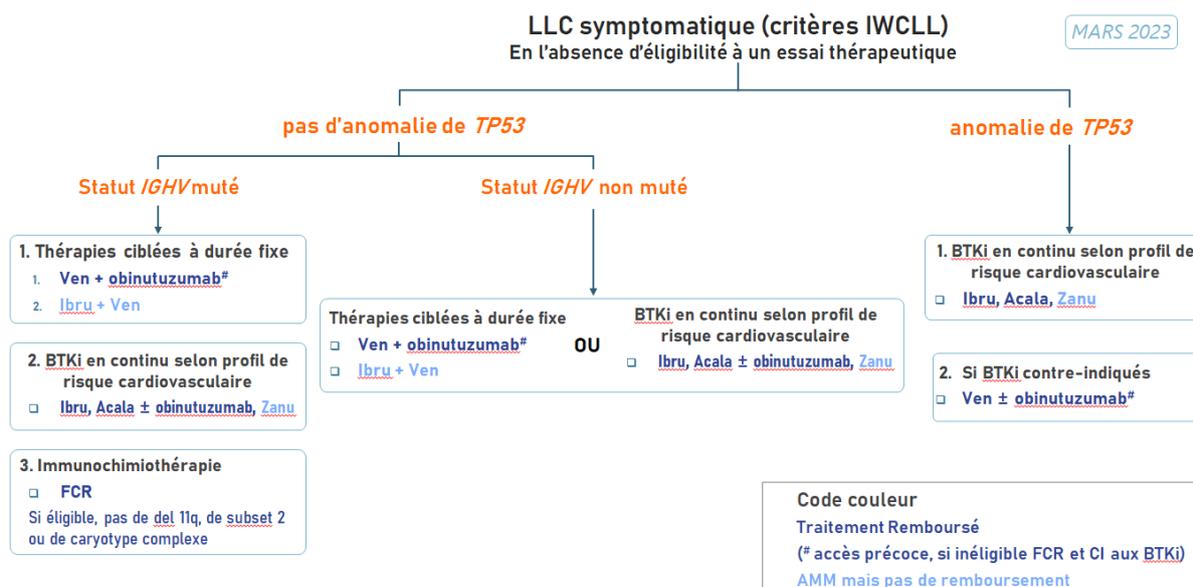
Examen	Obligatoire	Recommandé	Non recommandé
B2m	X		
Caryotype	X		
FISH			
- Del11q	X		
- Del13q		X	
- Tri12		X	
- Del17p	X		
Statut mutationnel IGVH	X		
Mutation T53	X		
NGS ciblé			X
TDM TAP		X	

Le caryotype, la FISH et la mutation T53 (sauf si une mutation TP53 était déjà connue antérieurement) sont à contrôler avant chaque instauration de nouvelle ligne. Ils peuvent varier avec le temps (évolution clonale).

La présence d'un caryotype hypercomplexe (cad ≥ 5 anomalies) est à considérer comme des LLC à haut risque même en l'absence d'anomalie de TP53.

5. Traitement

a. 1^{ère} ligne



Le traitement par Ibru + Ven est à privilégier chez les patients jeunes, fit sans comorbidités cardiovasculaires.

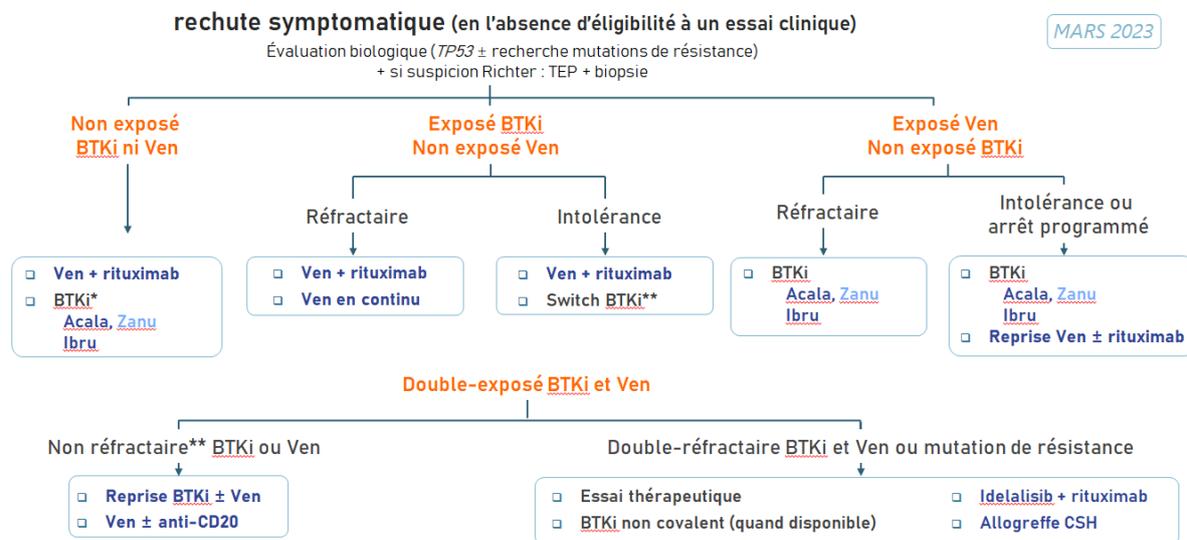
Le traitement par Ven + obinutuzumab est à privilégier en première lignes chez les patients sans anomalie de T53 avec statut IGVH muté et sans caryotype complexe.

b. 2^{ème} ligne

Par rapport à la précédente ligne, il est nécessaire de distinguer

- Les **patients « exposés non réfractaires »** déjà exposés à une thérapie ciblée ayant été arrêtée pour une cause autre que la progression (toxicité ou arrêt programmé)
- Les **patients « réfractaires »** ayant donc progressé sous thérapie ciblée ou porteurs de mutations de résistances.

La possibilité de reprise d'une classe thérapeutique déjà utilisée lors d'une ligne antérieure est possible chez les patients exposés non réfractaires mais un changement de classe thérapeutique semble approprié chez les patients réfractaires.



* Préférentiellement si anomalie de *TP53*

** Faire une recherche de mutation de résistance

c. Patient double-réfractaires

Il faut privilégier les essais thérapeutiques et rechercher une mutation de résistance à l'ibrutinib : PLCG2 et BTK)

Traitement à discuter :

- Si disponible, utilisation du pirtobrutinib serait prometteuse.
- Association idelalisib + rituximab mais toxique et réponse courte
- Association Ibrutinib Ven
- Immuno chimiothérapie, si jamais utilisée et en l'absence d'altération de TP53
- Allogreffe de CSH