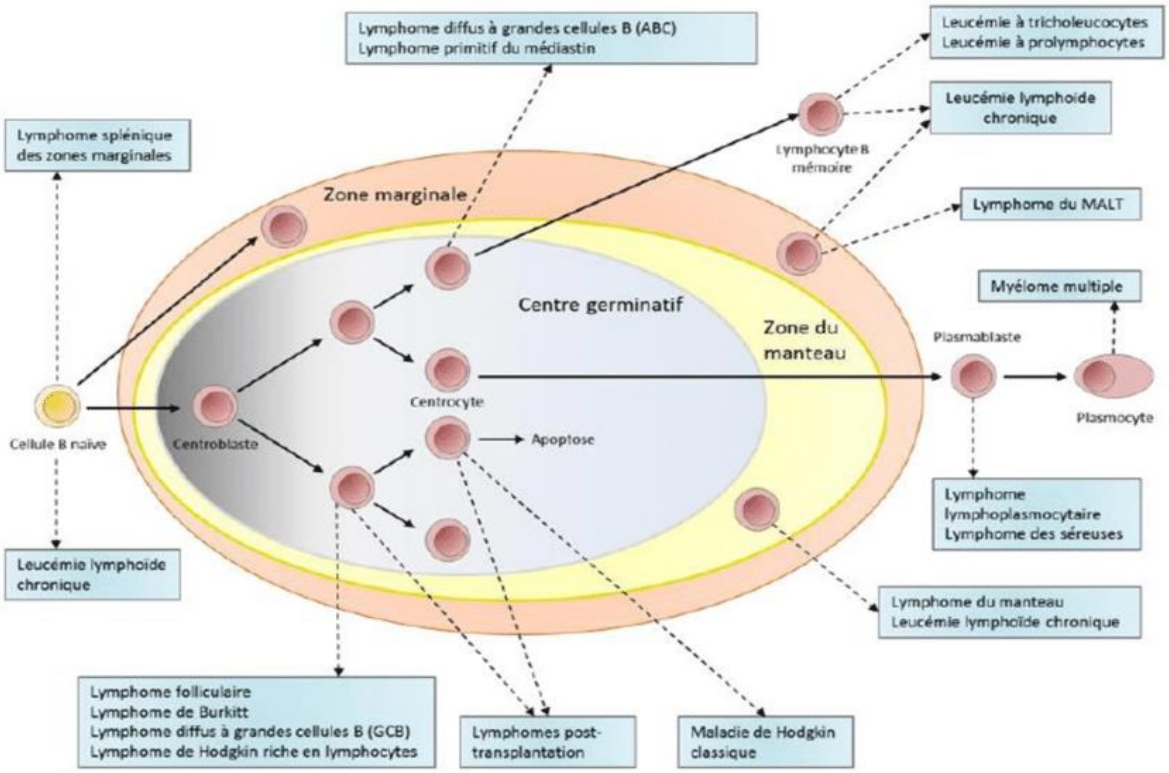
Syndromes lymphoproliferatifs chroniques

prolifération monoclonales malignes de cellules lymphoïdes B matures
• point commun : existence quasi-constante d'un passage leucémique des cellules lymphoïdes anormales
• présentation clinique (généralités)
– hyperlymphocytose ± importante
– ± adénopathies superficielles et profondes
– ± splénomégalie
– ± cytopénies (anémie, thrombopénie)
– ± gammapathie monoclonale



Leucémie lymphoïde chronique

I. **Définition:**

- Hémopathie lymphoïde B
- Prolifération clonale et une accumulation de lymphocytes matures B dans la moelle, le sang, les ganglions lymphatiques et la rate.

Il s'agit de lymphocytes immunologiquement incompétents

- Cause inconnue

II. **Epidémiologie:**

- la plus fréquente des leucémies de l'adulte dans les pays occidentaux
- 1% de tous les cancers et 13% des hémopathies malignes
- Incidence: 5 cas pour 100 000/habitants
- Age moyen au diagnostic : 65 ans , rare avant 40 ans
- Prédominance masculine: 2 H/1F

III. Physiopathologie

• Transformation maligne d'un lymphocyte B immunologiquement immature (expression IgM et/ou IgD) mais morphologiquement mature.

• Accumulation de ces lymphocytes malins dans la moelle , le sang, les ganglions et la rate (défaut d'apoptose) et une prolifération (stimulation du BCR).

• Présence de phénomènes d'auto-immunité (anémie et thrombopénie auto-immune)

• Présence de déficit immunologique(ex: hypogammaglobulinemie)

IV. Diagnostic positif

• Circonstances de découverte:

- Hyper lymphocytose (découverte fortuite sur un hémogramme)
- Adénopathies ou SPM
- Complications: cytopénies, infections à répétition

• Clinique:

- Début progressif
- Etat général est souvent conservé
- Poly adénopathies superficielles bilatérales ,symétriques, de volume modéré ,indolores, fermes , non compressives et sans signes inflammatoires.
- Splénomégalie (50% des cas)
- Hépatomégalie : rare

Examens complémentaires

• **Hémogramme:**

une lymphocytose le plus souvent isolée d'importance variable (parfois très élevée) toujours ≥ 5000/mm3 et persistant plus de 03 mois.

• **Frottis sanguin :**

Petits lymphocytes matures , noyau rond , chromatine motté et cytoplasme peu abondant

Ombres de gumprecht :lymphocyte cassé (fragilité cellulaire)

Immunophénotypage (CMF): examen clé

les lymphocytes de la LLC :

- Expression des AG B(CD19, CD20, CD 23)
- Expression de CD 5 (marqueur T)
- Faible expression de immunoglobulines de surfaces et du CD79b
- Absence d'expression de FMC7)
- Monotypie (expression de K ou lambda): caractère clonal
- Calculer le score de Matutes

Score de Matutes

Antigène	Attribuer 1 si:
CD5	+
CD23	+
CD22 (CD79b)	faible

Un score de 4 ou de 5 affirme le diagnostic de LLC

- Un score à 3 peut correspondre à une LLC atypique
- un score inférieur à 3 doit écarter le diagnostic de LLC.

Myélogramme: inutile au diagnostic

• **Biopsie ganglionnaire** : inutile

• **Autres examens:**

• **EPS**: elle peut être normale ou elle peut être pathologique (hypogamma globuline ou un composant monoclonal le plus souvent de type IgM

• **Test de coombs direct** : positif si AHAI(5-10%)

V. **Diagnostic différentiel**

-Immunophénotypage (Matutes ≤ 2)

- Présentation clinique

- Aspect cytologique des lymphocytes

***Lymphocytose polyclonale**: réactionnelle et transitoire:

MNI, CMV, VIH, coqueluche, brucellose…

* **Autres syndromes lymphoprolifératifs B**:

- Lymphome du manteau leucemisé
- Lymphome de la zone marginale leucemisé
- Lymphome folliculaire leucemisé
- Lymphome lymphoplasmocytaire leucemisé
- Leucémie à pro lymphocyte
- Leucémie à tricholeucocyte

* **Syndrome lymphoprolifératifs T**: très rares

- leucémie à grands lymphocytes granuleux (LGL)
- Leucémie prolymphocytaire T
- Syndrome de sezary

VI. Pronostic

Classification de BINET

Stade A : moins de trois aires ganglionnaires atteintes.

Stade B : au moins trois aires ganglionnaires atteintes.

Stade C : anémie (avec hémoglobine < 100 g/L) et/ou thrombopénie

(avec plaquettes < 100 G/L)

• Autres facteurs de mauvais pronostic:

- Temps de doublement de la lymphocytose < 1 an
- Délétion 17p, mutation P53, délétion 11q
- Immunophénotypage: expression de CD38 et de ZAP70

• Evolution:

Stade A :> 10 ans

Stade B : survie médiane = 5 ans

Stade C : survie médiane = 2 ans

VII. Complications:

• **Infections:**

La plus fréquente des complications

1 ere cause de morbidité et de mortalité

Surtout les infections ORL et bronchopulmonaire

• **Cytopénies:**

Liée à l'insuffisance médullaire, l'hypersplénisme et l'autoimmunité.

- Anémie: centrale par infiltration lymphocytaire médullaire
  périphérique: AHAI (TCD positif)
  plus rarement une érythroblastopénie

- Thrombopénie: centrale (infiltration médullaire) ou périphérique (auto Ac anti plaquettes et hypersplénisme).

• **Complications tumorales**

- Syndrome de Richter:

*transformation de la LLC en lymphome à grandes cellules B.

*Diagnostic suspecté cliniquement devant l'apparition de signes généraux, l'augmentation du volume d'une adénopathie.

*Le diagnostic est histologique: Biopsie ganglionnaire. Mauvais pronostic

- Cancers : sans prédominance d'organe.
- Syndromes myelodysplasiques et Leucemie aigue: rares (liées au traitement)

VIII. **TRAITEMENT**

• But:

Augmenter la médiane de survie en permettant un plus grand confort des patients (maladie incurable).

• Indications:

Stade A:Abstention thérapeutique et surveillance

Stade B ou C:Chimiotherapie et immunotherapie

Protocole de référence : RFC(**R**ituximab **F**ludarabine **D**examethasone)