

**I- Introduction :**

- La Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) est une prolifération lymphoïde monoclonale, Responsable d'une infiltration médullaire, sanguine, parfois ganglionnaire, constituée de Lymphocytes matures de morphologie normale et de phénotype B.
- C'est la plus fréquente des leucémies de l'adulte. Elle ne se rencontre pas chez l'enfant.
- D'évolution chronique, la LLC reste une maladie incurable, mais de progression lente pour une large majorité des patients.

**II- Syndromes lymphoprolifératifs chroniques :**

- Leucémie lymphoïde chronique
- Leucémie à prolymphocytes
- Leucémie à tricholeuocyte
- Lymphome splénique à lymphocytes villeux
- Phases leucémiques de lymphome

**III- Evolution des concepts physio pathogéniques :**

- Les étapes de la transformation d'un lymphocyte B normal en cellule leucémique restent inconnues
- La cellule se présente comme un petit lymphocyte mur exprimant CD5, CD23 et les immunoglobulines IgM et IgD.

**1- Défaut d'apoptose :**

- Surexpression de la protéine anti apoptotique Bcl2 par dégradation des gènes impliqués dans l'apoptose (rôle des micro ARNs, P53 et ATM)

**2- Prolifération cellulaire :**

- Rôle du micro environnement (médullaire mais aussi ganglionnaire)

**3- Stimulation antigénique à partir du récepteur BCR :**

- Il semblerait que la stimulation antigénique, dont la nature reste jusqu'à ce jour inconnue, serait un facteur important dans le déclenchement de la prolifération et dans l'inhibition de l'apoptose
- Les effets de la stimulation antigénique étant différentes selon la LLC, ils aboutiraient à des évolutions cliniques différentes
- La rencontre avec l'antigène est l'évènement majeur dans le développement d'un LB

**IV- Diagnostic :**

- Survenant généralement après 50 ans, le début est souvent insidieux.

**1- Les circonstances de découverte :**

- La numération formule sanguine systématique est la circonstance de découverte la plus fréquente : elle objective une hyper lymphocytose.
- Le syndrome tumoral : poly adénopathies, splénomégalie (rarement isolée)
- Une complication infectieuse révélatrice : zona, pneumopathie récidivante ...
- Plus rarement les conséquences d'une cytopénie : anémie, thrombopénie.

## 2- Les éléments du diagnostic :

a- FNS : hyperleucocytose à prédominance lymphocytaire :

- Elle est suffisante pour évoquer fortement le diagnostic dans la majorité des cas. Elle montre une hyper lymphocytose le plus souvent isolée, d'importance variable (parfois très élevée), Toujours supérieure à 5G/L, persistant sur plusieurs examens au-delà de 6-8 semaines.
- Les lymphocytes sont le plus souvent de morphologie normale et monomorphes sur le Frottis de sang

b- Myélogramme :

- Infiltration de plus de 30% de la moelle par des cellules lymphocytaires d'aspect mature.
- Persistance des lignées érythroblastique, mégacaryocytaire et granuleuse.

c- La Biopsie médullaire n'a pas d'indication

d- Bilan sérique :

- Electrophorèse des protéines
- Test de coombs direct
- Ionogramme avec dosage de créatinine, calcium, acide urique et glycémie
- Bilan hépatique avec bilirubine
- Dosage de LDH
- Il peut exister une IgM monoclonale.
- Test de Coombs positif : attention à l'utilisation des analogues des purines.

e- Diagnostic positif :

- Hémogramme : lymphocytose > 5g/l
- Etude morphologique des lymphocytes sanguins sur frottis
- Etude immunophénotypique des lymphocyte sanguis : score Matutes à 4 ou 5

Molécules	Points	
	1	0
<b>Intensité des IgS</b>	Faible/négatif	moyen/fort
<b>CD5</b>	Positif	négatif
<b>CD23</b>	Positif	négatif
<b>FMC7</b>	Négatif	positif
<b>Intensité CD22 ou CD79b</b>	faible/négatif	moyen/fort

## V- Facteurs pronostics :

- La classification pronostique de Binet et RAI
- Critères d'évolutivité du NCI (1996)
- L'âge, le sexe, LDT
- Les facteurs biologiques : Marqueurs sériques (LDH, B2microglobuline)
- Facteurs pronostiques immunophénotypiques :
  - Expression de CD38
  - Expression de zap70

- Facteurs cytogénétiques-
  - o Délétion 13q14
  - o Trisomie 12 : 20% des cas
  - o Délétion 11q22-23 : 13 à 19% des anomalies ; mauvais pronostic
  - o Délétion 6q : 5% des cas
  - o Mutation ou délétion de p53 sur le chromosome 17

Classification de Binet depuis 1981.

	Critères de définition	% des LLC	Survie médiane (années)
Stade A Bon pronostic	Lymphocytose, Hb > 100g/L et plaquettes > 100*10 <sup>9</sup> /L < 3 aires lymphoïdes atteintes	63%	> 10
Stade B Pronostic intermédiaire	Lymphocytose, Hb > 100g/L et plaquettes > 100*10 <sup>9</sup> /L Atteinte au moins 3 aires lymphoïdes	30%	5
Stade C Mauvais pronostic	Lymphocytose, Hb < 100g/L et/ou plaquettes < 100*10 <sup>9</sup> /L, quel que soit le nombre d'aires ganglionnaires atteintes	7%	2

Problème avec le stade A : formes indolentes de la maladie.

Formes A' et A''

	Critères de définition	% des LLC	Survie médiane (années)
A'	Stade A avec lymphocytose < 30*10 <sup>9</sup> /L et Hb > 120g/L	49%	> 10
A''	Stade A avec lymphocytose > 30*10 <sup>9</sup> /L et/ou Hb < 120g/L	14%	7

- Critères d'évolutivité du NCI : En 1996, le National Cancer Institute (NCI) a proposé une définition des formes agressives de la maladie, Sont considérées agressives les formes comportant au moins un signe suivant :

<b>Perte de poids</b> > à 10 % dans les six derniers mois	<b>Insuffisance médullaire</b> (anémie ou thrombopénie)
<b>Fatigue extrême</b> (incapacité d'assurer les activités quotidiennes)	<b>Anémie auto-immune ou thrombopénie</b> répondant mal aux corticoïdes
<b>Fièvre</b> à 38 °C pendant 15 jours sans infection évidente	<b>Splénomégalie</b> massive (d'au moins 6 cm au-dessous du rebord costal)
<b>Sueurs</b> nocturnes sans preuve d'infection	<b>Augmentation rapide de la lymphocytose sanguine</b> d'au moins 50 % en 2 mois ou temps de doublement inférieur à 6 mois

**VI- Evolution et complications :**

- complications infectieuses : première cause de mortalité dans la LLC : pneumonies à pneumocoques, pneumocystoses, listérioses et infections herpétiques et fongiques (analogues des purines)
- complications auto-immunes : ++ AHAI (type IgG) et les thrombopénies
- survenue d'un lymphome de haut grade malignité (Richter) plus fréquente 3 à 10% des cas.
- Transformations en leucémies prolymphocytaires
- Cancers

**VII- Stratégie thérapeutique :**

- Objectif :
  - o Sujet jeune : réduction maximale et durable de la maladie
  - o Sujet âgé : privilégier le maintien de la qualité de vie plutôt que l'obtention d'une réponse
- Décision thérapeutique :
  - o Caractéristique de la maladie
  - o Conditions physiques du patient permettant d'envisager un traitement intensif :
    - Clearance de la créatinine >70ml/mn
    - Performance statut < 2
    - Score de co-morbidité CIRS (cumulative illness rating scale) <6