

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.

DIAGNOSTIC POSITIF

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

1.1 LES CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE

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

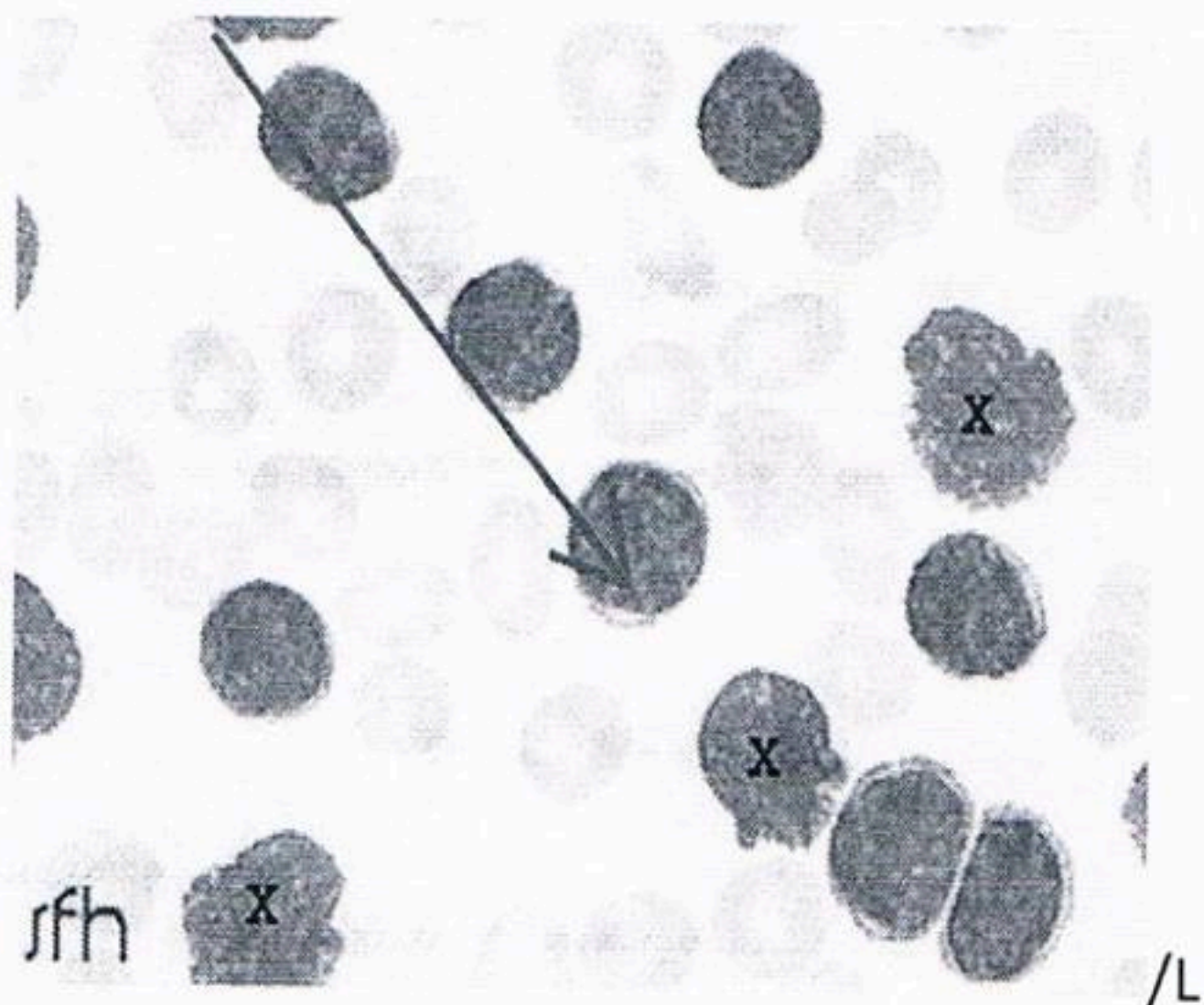
1.2 LES ÉLÉMENTS DU DIAGNOSTIC

1.2.1 La numération formule sanguine met en évidence une hyperlymphocytose

Elle est suffisante pour évoquer fortement le diagnostic dans la majorité des cas. Elle montre une hyperlymphocytose le plus souvent isolée, d'importance variable (parfois très élevée),

Toujours supérieure à 4 G/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



Les autres lignées sont normales, en dehors d'une complication (hémoglobine < 120 g dans 25 % des cas et < 100 g/L dans 10 % des cas, thrombopénie < 100 G/L dans 5-10 % des cas)

I.2.2 L'immunophénotypage des lymphocytes sanguins /est l'examen essentiel pour confirmer le diagnostic. Réalisé par cytométrie de flux, il affirme la nature B (présence des antigènes CD19 et CD20) et la monotypie des lymphocytes (expression d'une seule chaîne légère d'immunoglobuline de faible intensité) et l'antigène CD5 est présent (habituellement marqueur de lymphocytes T).

L'immunophénotypage permet de calculer un score (score de Matutes, de 0 à 5 selon l'expression ou non de divers antigènes). Un score supérieur ou égal à 4 affirme le diagnostic de LLC et élimine les autres causes d'hyperlymphocytose.

I.2.3 Le myélogramme

Le myélogramme n'a pas d'intérêt et ne doit pas être réalisé pour affirmer la maladie.

Il sera réalisé dans les cas de cytopénies mal expliquées (anémie, thrombopénie) pour en affirmer le caractère central ou périphérique.

I.2.4 En cas de syndrome tumoral

La ponction et la biopsie ganglionnaire ne sont pas utiles au diagnostic.

Souvent absent au début de la maladie, le syndrome tumoral est la conséquence d'une infiltration lymphocytaire diffuse pouvant toucher tous les organes. Il se manifeste principalement par des polyadénopathies superficielles, symétriques, non compressives, fermes et indolores. Touchant toutes les aires ganglionnaires, avec ou sans splénomégalie, et plus rarement une hépatomégalie.

I.2.5 Les autres examens (bilan complémentaire)

Une électrophorèse des protéines sérique sera faite. Elle peut :

- Être normale (situation la plus fréquente au moment du diagnostic),
- Montrer une hypogammaglobulinémie (situation la plus fréquente quelques années après le diagnostic, qui favorise les infections à répétition).
- Objectiver un composant monoclonal (10 % des cas), le plus souvent de nature IgM et < 5 g/L.

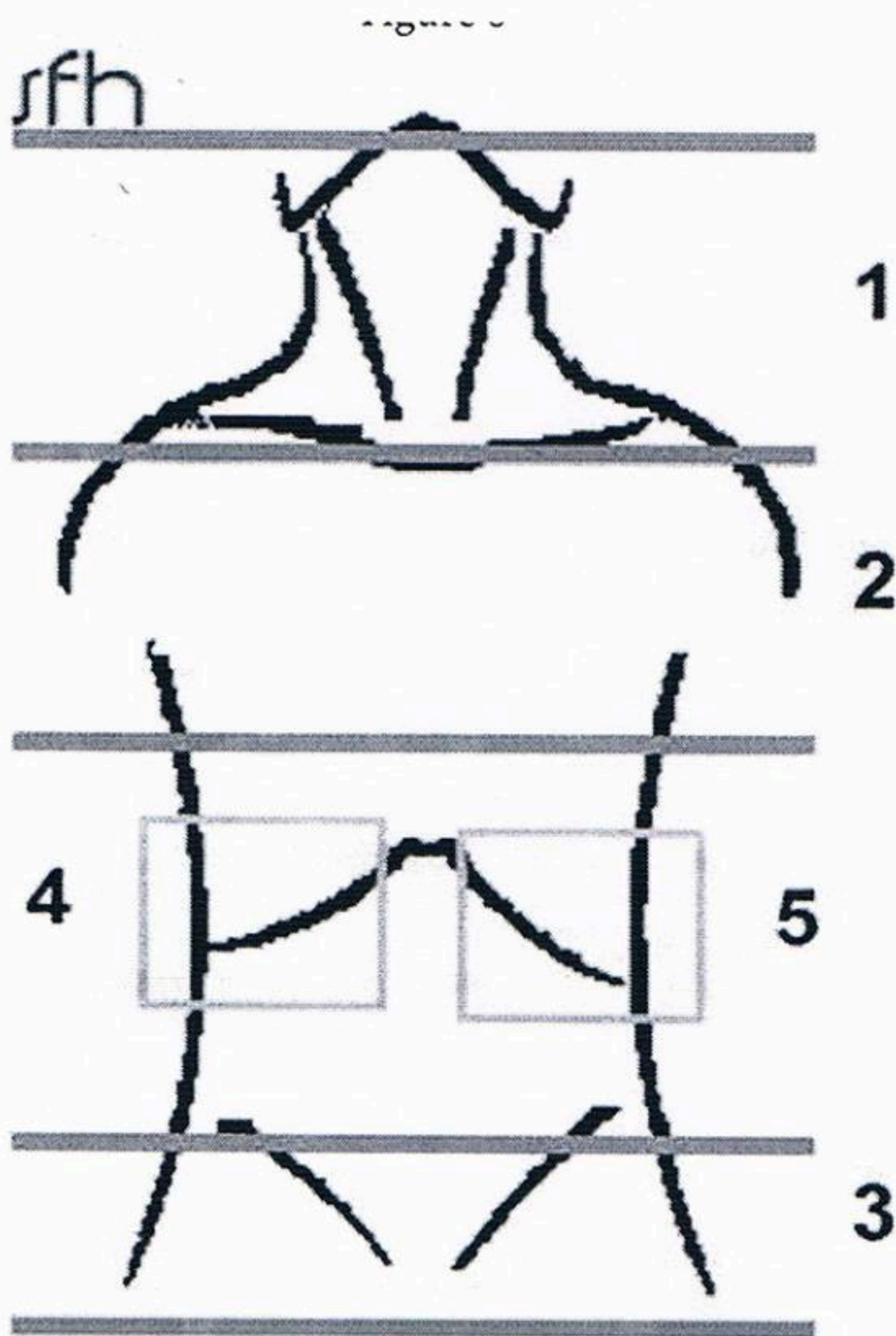
La recherche d'un auto-anticorps anti-érythrocytaire sera systématique par un test de Coombs direct. Sa présence est associée ou non à une hémolyse.

III PRONOSTIC ET ÉVOLUTION

III.1 CLASSIFICATION CLINICO-BIOLOGIQUE DE J.-L. BINET

La classification clinico-biologique de Binet est utilisée en France (et en Europe) pour apprécier le pronostic et participer aux indications thérapeutiques :

- 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).
- Les stades A :
 - resteront pour la moitié d'entre eux en stade A et auront une survie comparable à celle de la population du même âge qui n'a pas la maladie.
 - évolueront pour l'autre moitié d'entre eux vers des stades B ou C.
- À partir du moment où les malades nécessitent un traitement (stades B et C), la survie moyenne devient inférieure à 10 ans.



Dans cette classification, la notion d'aire ganglionnaire est bilatérale : par exemple des adénopathies axillaires droite et gauche constituent une aire ganglionnaire atteinte.

III.2 AUTRES MARQUEURS PRONOSTIQUES

Il existe de nombreux autres marqueurs pronostiques, utiles pour essayer d'anticiper ces possibilités évolutives :

- Temps de doublement de la lymphocytose sanguine,
- Délétion ou non du gène P53,
- Détermination du profil muté ou non des gènes des immunoglobulines.

IV COMPLICATIONS

● Les infections sont les complications majeures. Elles sont le plus souvent bactériennes mais aussi virales (herpes, zona). Elles sont favorisées par la présence d'une hypogammaglobulinémie ou d'une insuffisance médullaire et par certains traitements (immunosuppresseurs, corticoïdes).

La LLC ne constitue pas une contre-indication vaccinale (en particulier pour la grippe et le pneumocoque) sauf pour la fièvre jaune.

- L'insuffisance médullaire exposera le patient aux complications infectieuses, anémiques et hémorragiques.
- La survenue d'une anémie hémolytique auto-immune ou d'une thrombopénie auto-immune impose une prise spécifique. Il existe également des érythroblastopénies auto-immunes (anémie avec réticulocytes effondrés).
- Une évolution rare (moins de 5 % des patients) de la maladie sous la forme d'un **lymphome de haut grade (syndrome de Richter)**, s'accompagne de l'apparition ou de l'augmentation rapide et asymétrique du syndrome tumoral avec aggravation des signes généraux et augmentation des LDH.
- Une augmentation de l'incidence des tumeurs solides est classique.

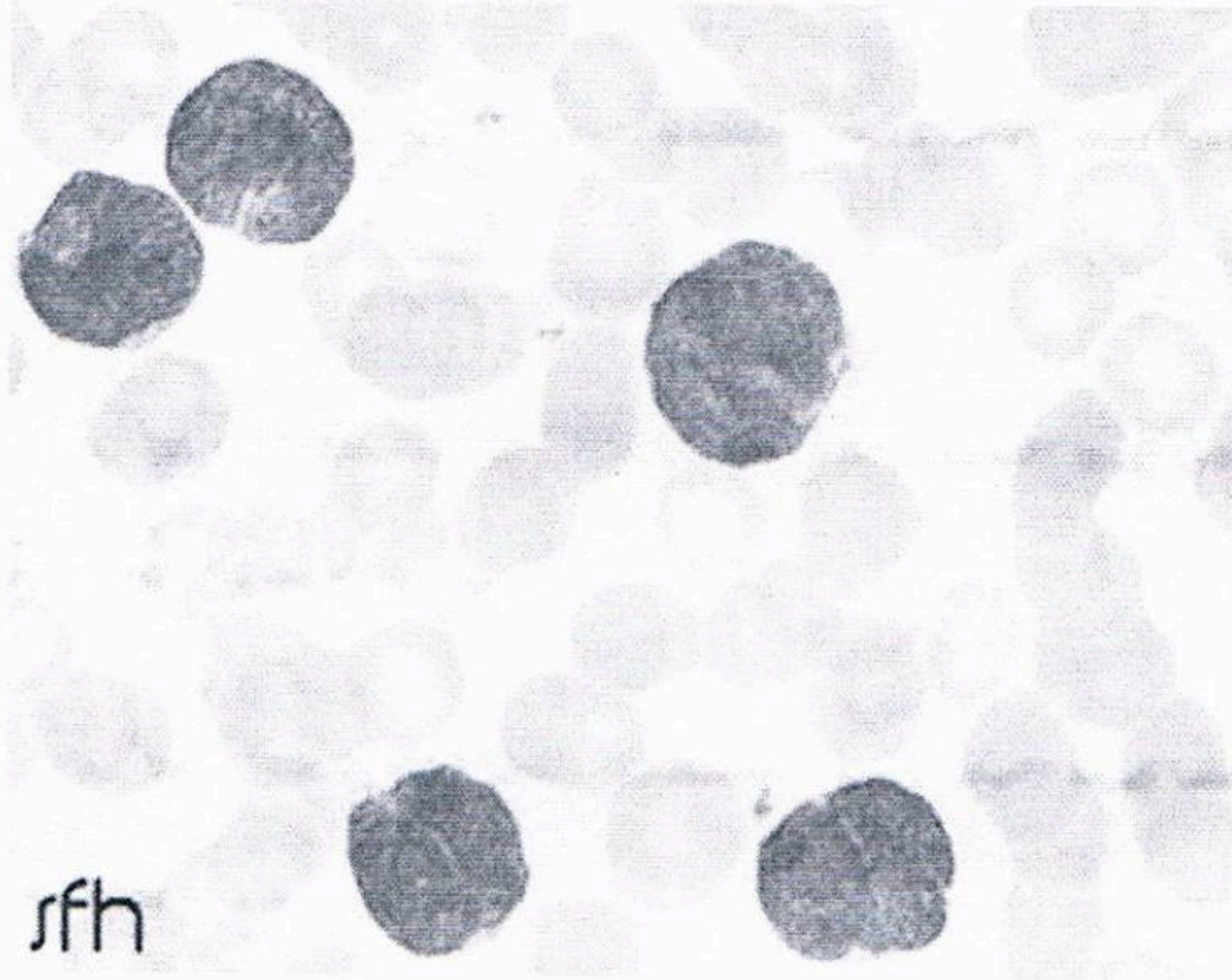
VI DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Chez un adulte, toute hyperlymphocytose sanguine doit être contrôlée.

Persistante au delà de 6-8 semaines, elle évoque en premier lieu une leucémie lymphoïde chronique. L'examen morphologique des lymphocytes sur le frottis sanguin et l'immunophénotypage permettront d'éliminer les autres syndromes lymphoprolifératifs, correspondant souvent à la dissémination sanguine de lymphomes non hodgkiniens

II.1 LE LYMPHOME DU MANTEAU, LYMPHOPROLIFÉRATION B CD5+

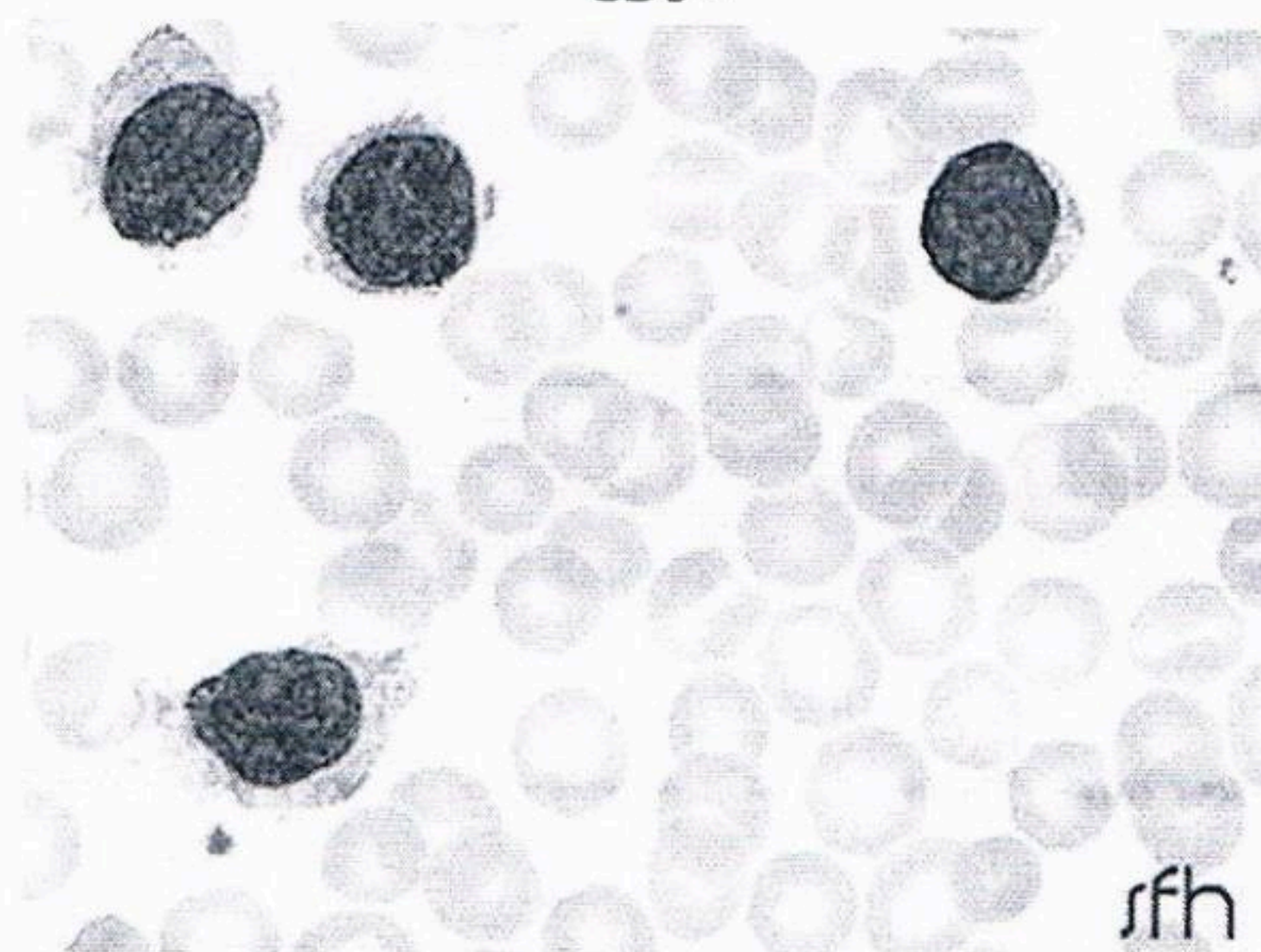
Figure 4 : Le lymphome du manteau, lymphoprolifération B CD5+



L'examen du frottis sanguin montre que la majorité des cellules ressemble un peu à des lymphocytes avec un noyau encoché, mais la taille cellulaire est plus importante. L'immunophénotype montre la nature lymphoïde B comme dans la LLC mais un profil d'expression d'antigènes particulier orientant vers un lymphome de la zone manteau en phase de dissémination sanguine

II.2 LE LYMPHOME DE LA ZONE MARGINALE OU À LYMPHOCYTES VILLEUX, LYMPHOPROLIFÉRATION B CD5 -

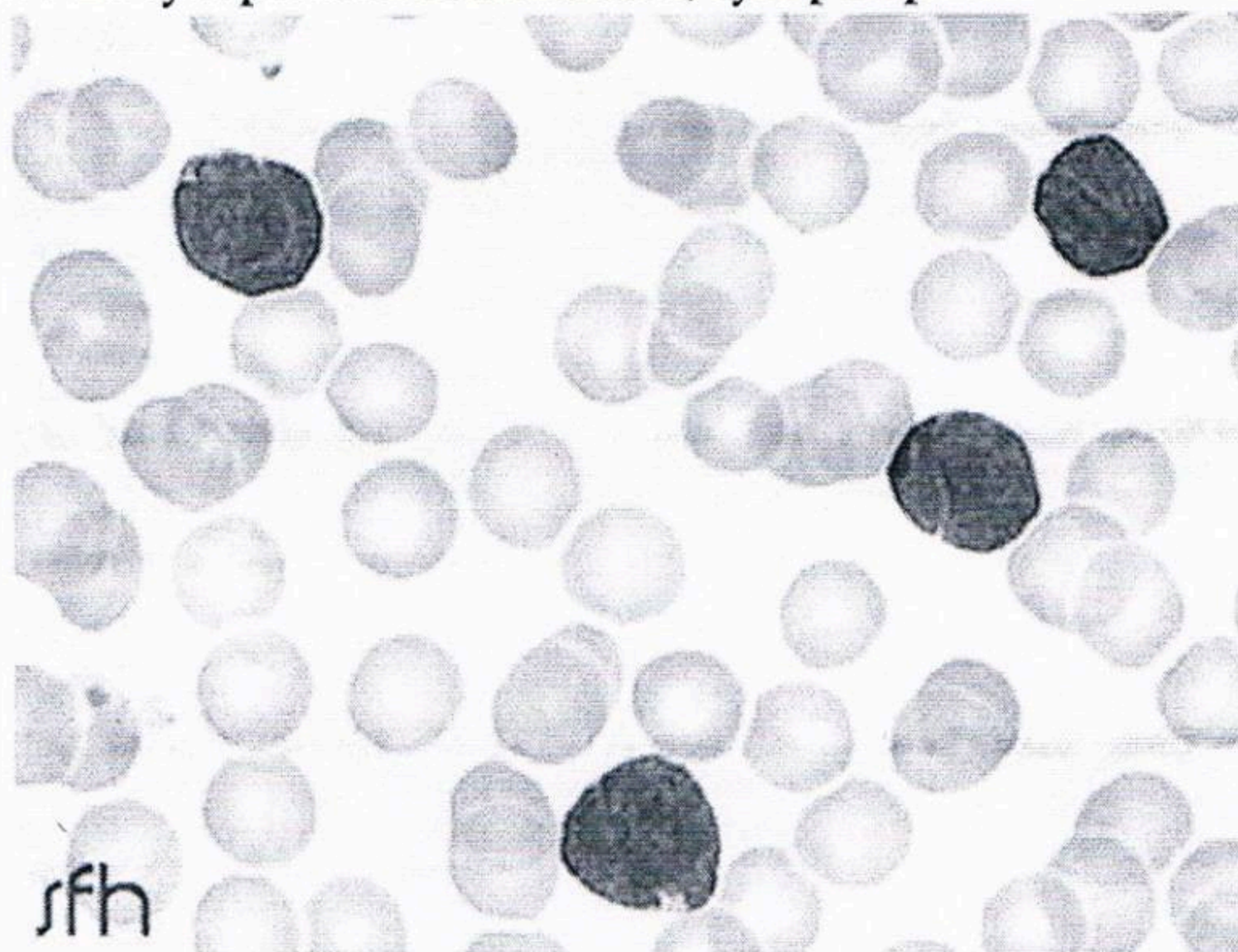
Figure 5 : Le lymphome de la zone marginale ou à lymphocytes vilieux, lymphoprolifération B CD5 -



II 3 LE LYMPHOME FOLLICULAIRE, LYMPHOPROLIFÉRATION B CD5 -

Les cellules ont une taille réduite, un cytoplasme presque absent, et une encoche semble couper le noyau en deux. L'aspect cytologique se rapproche suffisamment de ce que l'on observe dans la LLC atypique et le lymphome du manteau pour justifier la prescription d'un immunophénotype pour une identification définitive

figure 6 : Le lymphome folliculaire, lymphoprolifération B CD5 -



V NOTIONS DE TRAITEMENT

La prise en charge des LLC a pour buts de :

- contrôler la maladie et de respecter la qualité de vie chez le sujet âgé,
- d'augmenter la survie chez le sujet jeune.

Elle repose, lorsqu'un traitement est nécessaire, sur les alkylants, les analogues des purines

Et les anticorps monoclonaux.

Des intensifications thérapeutiques (greffes de cellules souches hématopoïétiques) viennent

D'être proposées chez les patients jeunes à pronostics péjoratifs.

** Traitement symptomatique :*

- antibiothérapie en cas de syndrome infectieux,
- administrations régulières de gammaglobulines intraveineuses en cas d'hypogamma-globulinémie compliquée d'infections antérieures
- transfusions sanguines en cas d'anémie mal tolérée.

** La chimiothérapie est indiquée dans les formes avec signes cliniques :*

- Chloraminophène (chlorambucil) en cures discontinues (0,3 mg/kg/j pendant 4 jours) : souvent utilisé en association avec les corticoïdes (1 mg/kg/jour - J1 à J4) : ne modifie pas la survie globale. A réserver aux pts âgés.
- dans les formes plus sévères avec forte masse tumorale ou cytopénies, une polychimiothérapie de type mini CHOP peut être utilisée (mini CHOP : adriamycine 25 mg/m², cyclophosphamide, vincristine et prednisone), Mais les rémissions complètes sont rarement observées par ces traitements.
- traitement conventionnel actuel de la LLC : fludarabine, seule ou associée à un anti-CD20. Des rémissions prolongées sont observées
- corticothérapie : en cas de manifestations auto-immunes (thrombopénie, AHAI). Le recours aux immunosuppresseurs est parfois nécessaire.
- la splénectomie peut se discuter dans les formes spléniques (très rares. Attention : Les vaccins vivants sont proscrits (immunodépression).

Autres syndromes lymphoprolifératifs

1) Maladie de Waldenström:

La maladie de Waldenström (MW) est un syndrome lymphoprolifératif chronique caractérisé par une infiltration lymphoplasmocytaire de la moelle osseuse et une immunoglobuline monoclonale sérique de type immunoglobuline M (IgM)

Age median: 50-70ans

Syndrome tumoral: ADP, SPM avec Signes d'hyper viscosité

Biologie: Pic monoclonal IGM, (Pic > 5g/l) VS élevée, Anémie avec trouble auto-immuns

Myélogramme ou BM: infiltration lympho-plasmocytaire

2) Leucémie à tricholeucocytes

Représente 2 % de l'ensemble des leucémies. Le diagnostic repose sur l'identification morphologique des cellules tumorales sanguines et/ou médullaires. Les tricholeucocytes sont des cellules lymphoïdes chevelues B n'exprimant pas la molécule membranaire CD5 mais exprimant le CD103 et le DBA-44. Il n'existe pas d'anomalie chromosomique spécifique

La LT est caractérisée par la présence d'une splénomégalie et l'absence habituelle d'adénopathies superficielles.

EXAMEN MORPHOLOGIQUE

Le diagnostic de la LT repose sur la reconnaissance des tricholeucocytes, cellules lymphoïdes tumorales chevelues.

‡ Hémogramme

Il montre une pancytopenie, parfois seulement une neutropénie, une monocytopenie, une thrombopénie ou une anémie souvent discrètement macrocytaire.

3) Leucémie prollymphocytaire