

SYNDROMES LYMPHOPROLIFÉRATIFS CHRONIQUES

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques correspondent à la prolifération maligne d'un clone lymphocytaire mature, en général initialement au sein d'un organe lymphoïde (moelle osseuse, ganglions, rate, MALT...) pouvant disséminer secondairement (sang, MO, ganglions...)

Ils représentent un groupe relativement hétérogène d'hémopathies malignes tant par la nature de la cellule maligne et l'origine des différentes entités qui le composent que par les stratégies thérapeutiques spécifiques ou leur pronostic très variable.

Ces syndromes ont été longtemps classés selon leur aspect morphologique seul. Cependant, le développement des techniques d'immunophénotypage et l'introduction de la cytogénétique et de la biologie moléculaire ont permis de les reclasser.

La dernière classification de l'OMS 2008 des tumeurs hématopoïétiques et des tissus lymphoïdes et sa révision de 2016 distinguent, parmi les hémopathies lymphoïdes matures, les hémopathies B (90% des cas) et les hémopathies T ou NK (10%). Elles regroupent un grand nombre d'entités, avec chacune ses caractéristiques cliniques, biologiques, histologiques, cytogénétiques ou moléculaires.

Les hémopathies-B comprennent notamment la leucémie lymphoïde chronique (LLC), la leucémie prolymphocytaire B (LPLB), le lymphome à cellules du manteau (LCM), le lymphome lymphoplasmocytaire/macroglobulinémie de Waldenström (MW), le lymphome folliculaire (LF), le lymphome de la zone marginale (LZM), la leucémie à tricholeucocytes (LT), et d'autres entités

Les hémopathies T et NK sont représentées par la leucémie prolymphocytaire T (LPLT), la leucémie/lymphome T de l'adulte (ATLL), la leucémie à grands lymphocytes granuleux (LGL), le syndrome de Sézary et de nombreuses autres entités

L'intérêt de les rassembler réside dans la stratégie diagnostique commune conduisant à l'identification de la population maligne à partir de la présentation clinico-biologique. Celle-ci se traduit par des anomalies de l'hémogramme, du myélogramme ou des organes lymphoïdes périphériques.

Le diagnostic est orienté par la clinique, les données de la numération formule sanguine et l'examen des frottis sanguins dans une première étape, qui sera complété par l'immunophénotypage de cellules tumorales et éventuellement l'étude histopathologique qui est souvent indispensable au diagnostic de lymphome ; dans les cas difficiles la cytogénétique et la biologie moléculaire sont nécessaires

L'évolution chronique de ces affections, les rechutes souvent itératives et les complications représentent des éléments de gravité malgré la progression tumorale habituellement faible de ces hémopathies malignes. Les complications les plus fréquentes sont liées au retentissement de l'insuffisance médullaire, aux infections, aux manifestations auto-immunes et à la transformation en un lymphome agressif (syndrome de Richter)

Parmi les hémopathies lymphoïdes matures à dissémination sanguine, la plus fréquente (2/3 des cas) et la mieux caractérisée phénotypiquement est la leucémie lymphoïde chronique (LLC).

LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE

I. INTRODUCTION :

- La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération monoclonale de petits lymphocytes B matures immunologiquement incompétents responsable d'une infiltration médullaire, sanguine et ganglionnaire.
- Le diagnostic repose sur l'immunophénotypage des lymphocytes du sang et permet d'éliminer les principaux diagnostics différentiels que sont les autres hémopathies lymphoïdes chroniques en phase leucémique.
- D'évolution chronique, la LLC reste une maladie incurable mais de progression lente.
- Dans la moitié des cas la prise en charge repose initialement sur une simple surveillance.

II. EPIDEMIOLOGIE :

- La LLC représente 1% des cas de cancers et 12,5% des malignes.
- C'est la plus fréquente des leucémies de l'adulte du moins en Occident.
- L'incidence annuelle est d'environ 5 cas /100.000 habitants. Elle augmente avec l'âge
- L'âge médian de survenue est de 72 ans, le diagnostic de LLC est rare avant 40 ans.
- Le sexe ratio est de 1,22 avec une légère prédominance masculine.

III. ETIOPATHOGENIE/PHYSIOPATHOLOGIE :

- L'origine de la maladie est inconnue
- La LLC se caractérise par trois grandes particularités :
 - ✓ Le défaut d'apoptose : L'accumulation des lymphocytes dans la moelle, le sang et les organes lymphoïdes secondaires est plutôt due à un défaut d'apoptose des cellules (par surexpression de la protéine anti-apoptotique BCL2) qu'à un excès de prolifération (par stimulation antigénique à partir du récepteur BCR=B cell receptor).
 - ✓ La grande prévalence de phénomènes auto-immuns, principalement dirigés contre des cellules hématopoïétiques (anémie et thrombopénie immunologique).
 - ✓ Le déficit immunitaire sévère, notamment l'hypogammaglobulinémie.

IV. DIAGNOSTIC POSITIF :

A. Circonstances de découverte :

- Le plus souvent une hyperleucocytose avec lymphocytose à l'hémogramme.
- Parfois : Syndrome tumoral =adénopathies superficielles, splénomégalie
- Plus rarement au cours d'une complication : cytopénies, infections récidivantes

B. Examen clinique :

- L'état général est le plus souvent conservé, parfois présence de signes généraux
- Les adénopathies sont présentes dans 80% des cas, intéressant souvent tous les territoires superficiels. Elles sont de volume modéré et ont un caractère le plus souvent bilatéral, symétrique, indolore, non compressif et non inflammatoire.
- Une splénomégalie se voit dans 50% des cas, le plus souvent de taille modérée.
- L'hépatomégalie est rare.

C. Examens complémentaires :

- Formule numération sanguine (FNS) :
 - ✓ Hyperleucocytose (GB >10000) à hyper lymphocytose (durable plus de 3 mois) avec un taux de lymphocytes monoclonaux >5000/mm³.
(En deçà et en l'absence de signes cliniques on parle de lymphocytose B monoclonale LBM=stade pré-LLC « classification OMS 2008 »)
 - ✓ Anémie et thrombopénie peuvent exister au diagnostic.

- Frottis sanguin :
 - ✓ Petits lymphocytes au noyau arrondi et à la chromatine mottée, au cytoplasme peu abondant.
 - ✓ Présence d'ombres de Gumbrecht correspondant à des noyaux de cellules écrasées lors du frottis (fragilité cellulaire).
- Immunophénotypage des lymphocytes circulants par cytométrie en flux :
 - ✓ C'est l'examen essentiel pour confirmer le diagnostic.
 - ✓ Il montre la co-expression du CD5 (marqueur aberrant habituellement exprimé à la surface des cellules T) et 3 marqueurs B (CD19 ; CD20 ; CD23)
 - ✓ La détection des chaînes légères kappa ou lambda permet d'affirmer la monotypie, et la diminution de leur expression reflète la diminution de la densité antigénique du récepteur de cellules B=BCR qui joue un rôle très important dans cette hémopathie. .
 - ✓ Les marqueurs membranaires négatifs : CD10 et FMC7
 - ✓ L'immunophénotypage permet de calculer un score, appelé score de Matutes qui varie de 0 à 5 selon l'expression ou non de divers antigènes.
 - ✓ Un score de 4 ou de 5 affirme le diagnostic de LLC (sIg faible densité, CD5+, CD23+, CD22 ou CD79b faible densité ou négatif, FMC7 négatif)
 - ✓ Un score à 3 peut correspondre à une LLC atypique et un score inférieur à 3 doit écarter le diagnostic de LLC.
- Myélogramme, biopsie ostéo-médullaire et biopsie ganglionnaire :
 - ✓ Ils sont inutiles au diagnostic et ne doivent pas être réalisés.
- Autres examens complémentaires
 - ✓ Electrophorèse des protéines plasmatiques : à la recherche d'une hypogammaglobulinémie /immunoglobuline monoclonale (10 % des cas)
 - ✓ Test de Coombs direct : recherche d'une anémie hémolytique auto-immune
 - ✓ LDH et uricémie (reflet de la masse tumorale).
 - ✓ Un bilan morphologique (TDM, écho abdominale) n'est pas systématique

V. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

1. Hyperlymphocytoses polyclonales réactionnelles :
 - Elles se rencontrent lors d'infections virales.
 - Il s'agit d'hyperlymphocytoses habituellement transitoires.
 - L'examen du frottis sanguin permet une distinction rapide en montrant des lymphocytes hyperbasophiles (syndrome mononucléosique).
2. Hémopathies lymphoïdes B :
 - Plus rares, leur aspect cytologique et immunphénotypique est caractéristique, :
 - ✓ Leucémie prolymphocytaire B
 - ✓ Leucémie à tricholeucocytes
 - ✓ Lymphome folliculaire leucémisé
 - ✓ Lymphome à cellules du manteau leucémisé
 - ✓ Lymphome de la zone marginale leucémisé
 - ✓ Lymphome lymphoplasmocytaire leucémisé

3. Hémopathies lymphoïdes T :

- Très rares, l'aspect immunologique les distingue rapidement de la LLC. On cite :
 - ✓ La leucémie prolymphocytaire T (LPLT)
 - ✓ La leucémie à grands lymphocytes granuleux (LGL).
 - ✓ L'ATLL (adult T leukemia/lymphoma) liée au virus HTLV-1.
 - ✓ Le syndrome de Sézary : forme leucémique d'un lymphome T épidermotrope
 - ✓ Le lymphome T périphérique leucémisé.

VI. FACTEURS PRONOSTIQUES :

1- Classification clinico-biologique de Binet :

- Utilisée en Europe pour apprécier le pronostic et participer aux indications thérapeutiques :
 - ✓ Stade A : moins de trois aires ganglionnaires atteintes (survie médiane=10 ans)
 - ✓ Stade B : au moins trois aires ganglionnaires atteintes (survie médiane=07 ans)
 - ✓ Stade C : cytopénies (Hb < 10 g/dl et/ou PLQ < 100 G/L) (survie médiane=2 ans)
- Dans cette classification, la notion d'aire ganglionnaire est bilatérale : par exemple des adénopathies axillaires droite et gauche constituent une aire ganglionnaire atteinte. L'hépatomégalie et la splénomégalie constituent chacune une aire.

2- Autres marqueurs pronostiques :

- Temps de doublement de la lymphocytose sanguine inférieur à 6 mois
- Tyrosine kinase ZAP-70 dont l'expression est très souvent associée à l'expression du CD38 et au profil non muté des chaînes lourdes des immunoglobulines IGVH (mauvais pronostic= résistance à la chimiothérapie conventionnelle)
- Cytogénétique moléculaire (FISH = fluorescence in situ hybridization) :
 - ✓ La délétion (17p) est associée à un mauvais pronostic : résistance à la chimiothérapie conventionnelle (agents alkylants et analogues des purines)

VII. EVOLUTION ET COMPLICATIONS :

- L'évolution est très variable traduisant l'hétérogénéité évolutive des LLC.
- Elle s'étale de 1 an (dans les formes gravissimes) à plus de 15 ans.
- Elle peut être émaillée de multiples complications responsables de décès

1- Infections :

- Sont les plus fréquentes et représentent la première cause de mortalité.
- Elles sont liées au déficit immunitaire et à l'insuffisance médullaire.
- Il s'agit d'infections beaucoup plus bactériennes, mais aussi d'infections virales (zona, herpès), parfois de germes opportunistes (candidoses, aspergillose, pneumocystose).

2- Insuffisance médullaire :

- Elle est due à l'évolution de l'infiltration lymphocytaire et/ou à la chimiothérapie.
- Elle est responsable d'un syndrome infectieux, et/ou d'un syndrome anémique, et/ou d'un syndrome hémorragique

3- Les complications auto-immunes :

- Surtout anémie hémolytique auto-immune (10% des cas) et thrombopénie.
- Plus rarement érythroblastopénie et neutropénie immunologique.

4- Syndrome de Richter (5% des cas): transformation en un lymphome à grandes cellules.

5- Cancers secondaires : Une fréquence accrue des cancers solides, sans prédominance d'organe est observée, La survenue de SMD et de leucémies aiguës est rare

VIII. TRAITEMENT :

- 1- But : la LLC étant une maladie incurable le but de traitement est
 - Contrôler la maladie et améliorer la qualité de vie chez le sujet âgé
 - Obtenir une rémission et augmenter la survie chez le sujet jeune
- 2- Moyens :
 - Traitement symptomatique :
 - ✓ Cytopénies immunologiques : corticoïdes
 - ✓ Cytopénies d'origine centrale : transfusions, facteurs de croissance (EPO, G-CSF)
 - ✓ Infections bactériennes et virales: antibiothérapie et antiviraux (aciclovir)
 - Traitement spécifique :
 - ✓ Agents alkylants : Chloraminophène, Cyclophosphamide, Bendamustine
 - ✓ Analogues des purines : Fludarabine
 - ✓ Anticorps monoclonaux : anti-CD20 =Rituximab, Obinutuzimab, Ofatumumab
 - ✓ Inhibiteurs de BCR : ibrutinib, idelalisib
 - ✓ Inhibiteurs de BCL2 : vénétoclax
 - ✓ Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques
- 3- Indications :
 - Stade A de Binet : abstention thérapeutique et surveillance clinique et biologique
 - Stades B et C de Binet ou stade A évolutif: mono ou poly immunochimiothérapie
 - ✓ si pas de délétion 17p :
 - Sujet jeune ≤65 ans : protocole RFC (Rituximab, Fludarabine, Cycloph)
 - Sujet âgé > 65 ans : R Bendamustine, R Chloraminophène, R-mini CHOP
 - ✓ si délétion 17p : inhibiteurs de BCR : Ibrutinib ou R Idelalisib
 - ✓ sujets jeunes réfractaires : allogreffe de cellules souches hématopoïétiques