

Leucémie lymphoïde chronique

La LLC est une hémopathie lymphoïde chronique définie par l'accumulation, dans le sang et la moelle osseuse, de petits lymphocytes B d'aspect mature et d'origine monoclonale, qui présentent un phénotype caractéristique.

Elle évolue très lentement.

Caractérisée par trois grandes particularités :

- défaut d'apoptose
- grande prévalence des phénomènes auto-immuns
- déficit immunitaire sévère

I. Epidémiologie

C'est la plus fréquente des leucémies dans les pays occidentaux.

Incidence de 5/100 000 après 50 ans, et de 30/100 000 après 80 ans.

Très rare avant 40 ans.

65% d'hommes et 35% de femmes.

Des facteurs génétiques jouent un rôle : Japon 2,5% et Danemark 38%.

Prédisposition familiale, risque accru de 2 à 7 fois pour la famille au premier degré, avec un phénomène d'anticipation.

II. Circonstances de découverte

Le plus souvent lors d'un hémogramme systématique : lymphocytose sanguine chez un sujet en bonne santé. Parfois découverte d'adénopathies superficielles ou d'une splénomégalie.

Beaucoup plus rarement, devant une complication infectieuse ou une complication auto-immune, essentiellement une AHAI ;

Une AEG, une fièvre ou des sueurs nocturnes doivent faire rechercher une surinfection, un cancer associé ou une transformation en lymphome de haut grade de malignité (Syndrome de Richter)

Il est important de rechercher des hémogrammes antérieurs, même très anciens pour renseigner sur l'évolutivité de la maladie.

Interroger sur l'existence d'autres lymphopathies dans la famille.

III. Signes cliniques = syndrome tumoral

- **ADP** : 70% des cas et précoces.

Classiquement bilatérales, symétriques, indolores, mobiles. De taille modérée.

L'importance de l'atteinte des différents territoires a une valeur pronostique importante dans la classification de Binet.

Attention : l'augmentation rapide de la taille d'une ADP ou l'apparition de signes de compression doivent faire suspecter un syndrome de Richter.

- **SMG** : 20% des cas

Prise en compte dans les classifications pronostiques. De taille modérée

- **HMG** : 5 à 10% des cas

Comptabilisée comme un territoire ganglionnaire dans la classification de Binet

IV. Diagnostic biologique

1. Hémogramme

Comporte systématiquement une étude des lymphocytes sur frottis et le compte des réticulocytes.

Attention :

- les petits lymphocytes faussent la mesure des réticulocytes en CMF → compter les réticulocytes au bleu.
- Si la lymphocytose est supérieure à $200 \times 10^9/L$, les constantes sont fausses : pour la numération, garder le chiffre des leucocytes et des plaquettes. Puis laisser sédimenter 30'-1h, enlever le plasma et le mesurer, rajouter une quantité équivalente de soluté isotonique et mesurer l'Hb vraie et les constantes réelles.

- Lignée rouge

Anémie dans 8 à 10% des cas, constantes normales et Hb < 100g/L.

Normochrome normocytaire

→ numération des réticulocytes renseigne sur le mécanisme.

Arégénérative par insuffisance médullaire ou érythroblastopénie

Régénérative par AHAI

- Les plaquettes

Thrombopénie dans 10% des cas, centrale ou auto-immune

- Lignée blanche

Parfois une neutropénie.

Faire la numération leucocytaire très rapidement car les cellules de LLC se lysent très rapidement pour donner les ombres de Gümprrecht.

- Lymphocytose

Signe constant de la maladie, indispensable au diagnostic

Seuil : $4-5 \times 10^9/L$. Peut aller jusqu'à $200 \times 10^9/L$

- Aspect cytologique des lymphocytes

Petits lymphocytes très proches des lymphocytes normaux

Dans 90 à 99% des cas, le rapport NC est élevé, le noyau et le cytoplasme sont de profil régulier, la chromatine est dense et le nucléole est non visible.

Sur le frottis : cellules altérées et des noyaux nus appelés « ombres de Gümprécht ».

Il est fréquent d'observer des prolymphocytes (grande taille et nucléolées, chromatine plus claire). Ils sont en très faible contingent dans la LLC à cellules classiques.

Il existe également la LLC mixte qui compte 20 à 30% de prolymphocytes et la LLC à inclusions cytoplasmiques (précipité de chaînes d'Ig).

2. Examens immunophénotypiques

Sur sang frais.

- affirmer la LLC
- permettre la reconnaissance et le suivi

Indispensable pour porter le diagnostic de LLC.

Existence de cellules B (CD19, CD20), exprimant les antigènes HLA de classe I et II.

- monoclonales, exprimant de faibles taux d'Ig de membrane avec restriction dans les chaînes légères.
- CD79b faiblement exprimé, ainsi que CD22.
- coexprimant CD5 (marqueur T) et CD23.

Ces cellules tumorales expriment fortement la protéine anti-apoptotique bcl2 (activation des caspases)

Score de Matutes :

Antigène	1	0
Ig de membrane	Pas beaucoup	Beaucoup
CD5	+	-
CD23	+	-
CD79b	Faible ou -	+
FMC7 (activation lymphocytaire)	-	+

LLC typique : score 4 à 5.

La cellule B de la LLC ressemble au petit lymphocyte trouvé dans la zone du manteau des follicules lymphoïdes secondaires. Souvent impliqués dans la production d'auto anticorps.

Mutations somatiques dans la moitié des cas → transformation maligne peut survenir à différents stades de développement du lymphocyte B, avec transformation d'une cellule naïve ou d'une cellule mémoire ayant traversé le centre germinatif.

3. Myélogramme

Il était indispensable au diagnostic.

Est fait à chaque fois aux stades B et C ou si thrombopénie, anémie ou syndrome tumoral.

Moelle de dureté normale, polymorphe.

Infiltration de plus de 30% de la moelle par des cellules lymphocytaires d'aspect mature.

Persistance des lignées érythroblastique, mégacaryocytaire et granuleuse.

Reste une valeur pronostique.

Pas de myélogramme dans le stade A.

4. Anomalies cytogénétiques

Très important au niveau du pronostic.

Sur frottis

Par technique de FISH sur noyaux interphasiques.

- délétion 13q14 : plus fréquente, perte d'un gène suppresseur de tumeur.
- Trisomie 12 : 20% des cas
- Délétion 11q22-23 : 13 à 19% des anomalies ; mauvais pronostic
- Délétion 6q : 5% des cas
- Mutation ou délétion de p53 sur le chromosome 17 : 15% des LLC, toujours dans des formes graves (syndrome de Richter)

5. BOM

Pas indiquée dans tous les cas.

Rares cas de diagnostic difficile ou besoin d'une évaluation complète de la maladie.

Moelle riche, infiltration par petits lymphocytes avec persistance des autres lignées.

Pas de myélofibrose, lame osseuse normale

6. Biopsie ganglionnaire

Pas dans les formes classiques.

Cas de diagnostic difficile ou suspicion de transformation en un lymphome de haut grade.

7. 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.

8. Bilan radiologique : Radiographie du thorax

V. Diagnostic différentiel

Toutes les lymphocytoses

Pas de problème surtout avec le phénotypage cellulaire.

Attention à la coqueluche, mais différence importante de contexte clinique.

- Proliférations polyclonales réactionnelles à des infections : aspect cytologique d'un syndrome mononucléosique.
- LLC T de morphologie différente : cellules plus grandes, noyau plus irrégulier, CD8+
- Lymphopathies B chroniques : différence cytologique avec leucémie à tricholeucocytes.
- LGL = hyperlymphocytes à gros grains NK ou CD8+.

Parfois plus difficile avec les phases leucémiques des lymphomes du manteau ou de lymphomes folliculaires, les leucémies prolymphocytaires.

VI. Pronostic.

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 ⁹ /L < 3 aires lymphoïdes atteintes	63%	> 10
Stade B Pronostic intermédiaire	Lymphocytose, Hb > 100g/L et plaquettes > 100*10 ⁹ /L Atteinte au moins 3 aires lymphoïdes	30%	5
Stade C Mauvais pronostic	Lymphocytose, Hb < 100g/L et/ou plaquettes < 100*10 ⁹ /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 ⁹ /L et Hb > 120g/L	49%	> 10
A''	Stade A avec lymphocytose > 30*10 ⁹ /L et/ou Hb < 120g/L	14%	7

Critères d'agressivité de la maladie : si

- au moins un des signes suivants :
 - o perte de poids > 10% dans les 6 derniers mois
 - o fatigue extrême
 - o fièvre à 38°C pendant 15 jours sans infection évidente
 - o sueurs nocturnes sans preuve d'infection
- insuffisance médullaire (anémie ou thrombopénie)
- anémie auto-immune ou thrombopénie répondant mal aux corticoïdes
- splénomégalie massive
- ADP superficielles très importantes
- Augmentation rapide de la lymphocytose sanguine d'au moins 50% en 2 mois.

Caryotype : délétion 11q22-23, mutations ou délétions de la p53 et trisomie 12 = mauvais pronostic.

CD38, CD23 soluble : mauvais pronostic = accélération.

Ig H_v non mutée = mauvais pronostic.

VII. Evolution et complications :

Grandes variations entre les LLC

Médiane de survie 93 mois, améliorée par un diagnostic plus précoce.

- 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 polymphocytaires
- Cancers

VIII. Traitement

La LLC reste une maladie incurable

- moyens thérapeutiques conventionnels
 - o monochimiothérapies
 - Chlorambucil
 - Corticoïdes : effet de courte durée
 - Cyclophosphamide et busulfan
 - Chloraminophène : augmentation des infections
 - o Polychimiothérapie
COP, MOPP, CHOP
 - o analogues des purines : Fludarabine
- essais d'intensification thérapeutique suivis d'autogreffe ou d'allogreffe de CSH = seul traitement curatif à ce jour.

- anticorps monoclonaux : CAMPATH (CD52) avec surveillance ++ et myélogrammes (ce sont des protocoles) ; rituximab
- irradiation splénique en cas de contre indication à la splénectomie
- splénectomie : AHAI, TAI résistantes aux corticoïdes et aux IS
- autres : ciclosporine, gammaglobulines polyvalentes.

➔ Traitements de plus en plus agressifs nécessitant une compliance totale.

Indications : fonction de l'âge et de l'état du sujet.

- Première intention :
 - Stade A : ne pas traiter
 - Stades B et C : pas de consensus par absence de traitement réellement efficace.
- Rechutes : traitement par les analogues des purines
- Complications :
 - AHAI : corticoïdes
 - Infections : traitement anti-infectieux adapté