

# Leucémie Lymphoïde Chronique

## Plan:

- I. Introduction
- II. Physiopathologie
- III. Etude clinique
- IV. Diagnostic : Positif et Différentiel
- V. Classification
- VI. Facteurs pronostiques
- VII. Complications
- VIII. Traitement

**AF BENDAHMANE**

Maitre assistant en hématologie  
Service d'hématologie - CHU Tlemcen  
2016-2017

## I. Introduction:

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est **une hémopathie lymphoïde chronique**, caractérisée par une **accumulation** clonale **des lymphocytes B** de morphologie **mature** mais **d'immunophénotype caractéristique** avec **une infiltration médullaire, sanguine** et **ganglionnaire**, responsable d'un tableau clinique : insuffisance sanguine et un syndrome tumoral.

C'est la leucémie **la plus fréquente** ; elle atteint des personnes de plus de 40 ans (moyenne de 65 ans). Elle touche un peu plus d'hommes que de femmes.

Dans la majorité des cas, la LLC a **une évolution chronique** et un nombre important de patients ne seront pas traités, bénéficiant alors d'une simple surveillance.

## II. Physiopathologie :

Les lymphocytes B de la LLC expriment:

- des Ag de membranes de la lignée lymphocytaire B (CD19, CD20.....),
- mais aussi un marqueur exprimé sur les lymphocytes T (**CD5**)

Les lymphocytes B de la LLC sont des **lymphocytes B CD5+**

Au sein des hémopathies malignes la LLC est caractérisée par:

- Un défaut d'apoptose.
- Prévalence des phénomènes auto-immuns
- Les infections à répétition.

## III. Etude Clinique

### 1. Circonstances de découverte :

- Fortuite : en l'absence de tout symptôme et lors d'un hémogramme systématique (lymphocytose)
- Syndrome tumoral : ADP et/ou SPMG plus rarement hypertrophie amygdalienne
- Complication (rare) : infection récidivante, complication auto-immune (AHAI, PTAI)

### 2. Examen clinique :

Syndrome tumoral :

- ADP superficielles (70%), elles sont **généralisées, bilatérales, symétriques, indolores, mobiles, non inflammatoires ni compressives.**

- SPMG parfois HPMG

☐ Syndrome d'insuffisance sanguine : association plus ou moins complète d'un **syndrome anémique**, **syndrome infectieux** et un **syndrome hémorragique**.

### 3. Examen para clinique :

• **Hémogramme** (+++) :

Lymphocytose > 4000/mm<sup>3</sup>, signe constant. Elle peut dépasser 200 000/ mm<sup>3</sup>

Parfois : Une neutropénie et/ou une anémie et/ou une thrombopénie.

**Au frottis de sang** (++++):

Les lymphocytes de la LLC sont **matures** et elles ne peuvent pas être distinguées des lymphocytes normaux.

La présence les cellules altéré et des noyaux nus (Ombre de Gumprecht)

• **Immunophénotypage des lymphocytes du sang périphérique** (+++) réalisé par **cytométrie en flux** (CMF):

Il est nécessaire pour porter le diagnostic de LLC

*(CMF : Les leucocytes portent des Ag différent selon leur lignée d'origine et leurs degrés de maturation, la reconnaissance de ses Ag par l'utilisation des Ac monoclonaux permet une identification précise des cellules impliquées).*

Les lymphocytes de la LLC expriment : les Ag de la lignée Lym B: CD19, CD20 + **CD5 positifs**

• **Immunophénotypage : score de Matutes**

	<b>1 pt</b>	<b>0 pt</b>
<b>CD5</b>	+	-
<b>CD23</b>	+	-
<b>CD22 (CD79b)</b>	Faible expression	Forte expression
<b>FMC7</b>	-	+
<b>Ig de surface</b>	Faible expression	Forte expression

Score = 4-5 : LLC probable; Score = 3 (5% des LLC); Score <3 : pas de LLC

• **Autres examen:**

- Myélogramme: n'a pas d'intérêt, réalisé dans le cas de cytopénie mal expliquées. Montre une lymphocytose >30%
- BOM : inutile pour le diagnostic, BOM intérêt pronostic ; Envahissement par de petits lymphocytes mures
- Cyto ponction et biopsie ganglionnaire : ne sont pas utiles pour le diagnostic : Envahissement par des lymphocytes matures (même aspect cytologique et immuno phénotypique que les cellules objectivées dans le sang)
- Radio pulmonaire et TDM thoraco-abdomino-pelvien : Rechercher des ADP profondes
- Electrophorèse des protéines sérique: normale ou hypogammaglobulinémie
- Bilan d'hémolyse (Bilirubine, LDH) et Test de Coombs direct (évaluer l'état immunitaire)

## IV. Diagnostic :

### Diagnostic positive :

- Sujet âgé
- Poly adénopathie symétrique, bilatérale
- FNS : Lymphocytes > 4000/dl de façon chronique
- FSP : petit Lymphocytes matures, ombre de Gumprecht
- Immunophénotypage des lymphocytes circulants (Score de Matutes > 3)

### Diagnostic différentiel :

- **Mononucléose infectieuse**: Age jeune, FSP confirme le diagnostic
- **Leucémie aigue lymphoblastique** : Tableau aigu, FSP confirme le diagnostic
- **Lymphome Non hodgkinien leucémisé** : FSP + immunophénotypage confirme le diagnostic

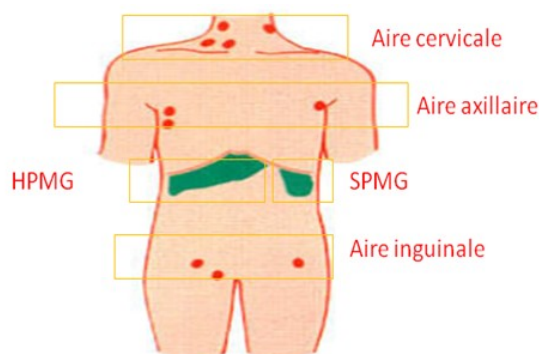
## V. Classification :

### Classification de Binet

Risque	Stade	Adénopathie <sup>b</sup>	Hémoglobine (g/dl)	Plaquettes (/μl)	Survie <sup>a</sup> (années)
Faible	A	< 3	> 10	Normal	> 10
Intermédiaire	B	≥ 3	> 10	Normal	5
Élevé	C	-	< 10	< 100 000	2

<sup>a</sup>Moyenne de survie

<sup>b</sup>Nombre d'aires ganglionnaires atteintes



Les aires ganglionnaires selon la classification de Binet

## VI. Facteurs Pronostiques

• Le temps de doublement des lymphocytes, calculé sur la réalisation de trois hémogrammes sur 6 à 12 mois : il est court et de mauvais pronostic s'il est inférieur à 12 mois.

Il ne peut être calculé que si le taux de lymphocytes est supérieur à 30 000/mm<sup>3</sup> ou s'il n'y a pas d'état infectieux.

- Bêta-2 microglobuline sérique : elle est de mauvais pronostic si elle est supérieure à la normale
- Les anomalies cytogénétiques :
  - la délétion 13q est considérée de bon pronostic
  - les délétions 11q ou **17p** (gène TP53) sont de mauvais pronostic
- Classification de Binet

## VII. Complications :

- **Infectieuses** : C'est la 1<sup>ère</sup> cause de mortalité
  - l'hypogammaglobulinémie globale
  - le déficit immunitaire cellulaire portant sur les lymphocytes T
- **Cytopénies** :
  - Insuffisance médullaire : en rapport avec une infiltration médullaire par des lymphocytes tumoraux.
  - Auto-immunité : AHAI (15% des cas), PTAI
  - Hypersplénisme (SPMG volumineuse)
- **Transformation tumorale en lymphome de haut grade (syndrome de RICHTER)** : 5- 10% des cas pronostic est sombre. Elle est évoquée en cas de croissance rapide d'une ou plusieurs adénopathies volumineuses, asymétriques ou compressives
- **Prévalence des cancers épithéliaux** : peau et bronche

## VIII. Traitement :

**But** : prolongé la survie et améliorer la qualité de vie

**Moyen**:

- Traitement Symptomatique :
  - ATB (infection),
  - Transfusion (anémie ou thrombopénie),
  - Corticothérapie (AHAI ou PTAI).
- Traitement de fond : Chimiothérapie/immunothérapie : Les traitements disponibles sont :
  - ✓ les analogues des purines (fludarabine) ;
  - ✓ les agents alkylants (chlorambucil, cyclophosphamide) ;
  - ✓ la Bendamustine (association des deux principes précédents) ;
  - ✓ et/ou les anticorps monoclonaux (rituximab, alemtuzumab, obinutuzumab, ofatumumab)
  - ✓ Thérapie ciblée : ibrutinib, Idelalisib

Dans certains cas particuliers, notamment de résistance ou de rechute, d'autres médicaments (Anthracyclines par exemple) dans des polychimiothérapies peuvent être justifiés.

La chimiothérapie peut être administrée par voie :

- ✓ orale (Fludarabine, Cyclophosphamide et Chlorambucil) ;
- ✓ intraveineuse (Rituximab, Bendamustine) ;
- ✓ sous-cutanée (Alemtuzumab)

**Les protocoles** :

- ✓ RFC (Rituximab Fludarabine Cyclophosphamide)
- ✓ RB (Rituximab Bendamustine)
- ✓ R Clb (Rituximab Chlorambucil)

**Indication** : prend en considération :

- l'âge du patient, comorbidité, état général
- l'anomalie chromosomique
- et le stade Binet

