

# LEUCEMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE (LLC)

Dr AF BENDAHMANE/Dr H BELHADEF  
Maitre assistant en hématologie/assistante  
Service d'hématologie - CHU Tlemcen  
2017-2018

## PLAN

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

### I. Introduction:

La leucémie lymphoïde chronique : LLC:

- **hémopathie lymphoïde chronique**
- **accumulation** dans le sang, la moelle osseuse et les organes lymphoïdes II (rate et ganglions) d'un clone malin De lymphocyte B
  - de morphologie **mature**
  - **d'immunophénotype caractéristique**



#### Tableau clinique

- insuffisance sanguine
- et un syndrome tumoral

La leucémie **la plus fréquente**

Atteint des personnes de plus de 40 ans (moyenne de 65 ans).

Hommes > 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+**

LLC est caractérisée par:

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

### III. Etude clinique :

- **Circonstances de découverte :**
- Fortuite (absence des symptômes) hémogramme systématique (lymphocytose)
- Syndrome tumoral : ADP et/ou SPMG (hypertrophie amygdalienne: rare)
- Complication (rare) : infection récidivante, phénomène auto-immune (AHAI, PTAI)

- **Examen clinique :**

- Syndrome tumoral :

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

- SPMG 60 % des cas

- HPMG 1/3 des cas

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

- **Examen para clinique :**

- Hémogramme (+++) :

Lymphocytose > 4000/dl, signe constant 2 fois à 3 mois d'intervalle ou >15 000

Une seule fois

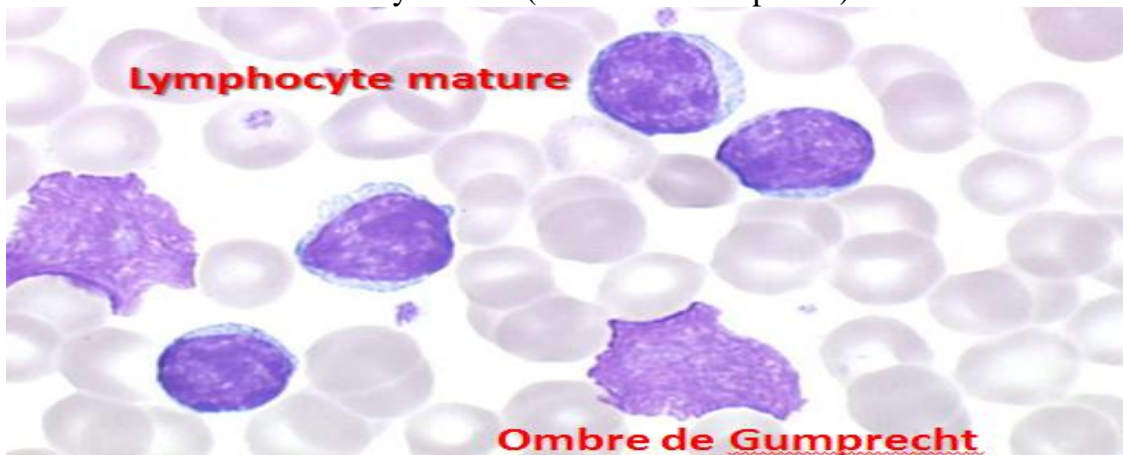
Elle peut dépasser 200 000/dl

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

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

Les lymphocytes de la LLC sont **matures** on peut pas la distinguer des lym normaux.

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



- Immunophénotypage des lymphocytes du sang périphérique(++++)

par **cytométrie en flux** (CMF):

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

- Immunophénotypage : score de Matutes

	1 pt	0 pt
CD5	+	-
CD23	+	-
CD22 (CD79b)	Faible expression	Forte expression
FMC7	-	+
Ig de surface	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.
- BOM : inutile pour le diagnostic, BOM intérêt pronostic
- 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. Diagnostiques :

##### Diagnostic positive :

- Sujet âgé
- Poly adénopathie symétrique, bilatérale
- FNS : Lymphocytes > 4000/dl de façon chronique 2 fois à 3 mois d'intervalle
- 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

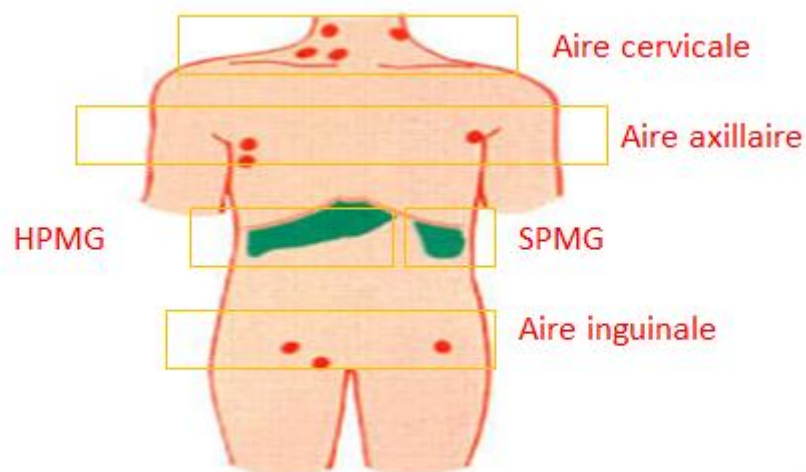
#### V. Classification :

##### 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

1

## VI. Facteurs Pronostiques :

- **Temps de doublement des lymphocytes** il est de mauvais pronostic < à 12 mois.
- **Bêta-2 microglobuline** > normale → mauvais pronostic
- **Anomalies cytogénétiques :**

délétion 13q → bon pronostic

délétions 11q ou 17p (gène TP53) → mauvais pronostic

- **Classification de Binet**

## VII. Complications :

- **Infectieuses** : (1ère cause de mortalité)
  - hypogammaglobulinémie globale
  - déficit immunitaire cellulaire portant sur les lymphocytes T
- **immunologiques** :  
AHAI (15% des cas)  
PTAI
- **Hématologiques** :
  - Hypersplénisme (SPMG volumineuse)
  - Insuffisance médullaire : en rapport avec une infiltration médullaire par des lymphocytes tumoraux.
- **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** :
  - analogues des purines (fludarabine) ;
  - agents alkylants (chlorambucil, cyclophosphamide) ;
  - Bendamustine (association des deux principes précédents) ;
  - AC monoclonaux (rituximab, alemtuzumab, obinutuzumab, ofatumumab)
  - Thérapie ciblée : ibrutinib, Idelalisib

La chimiothérapie peut être administrée par voie :

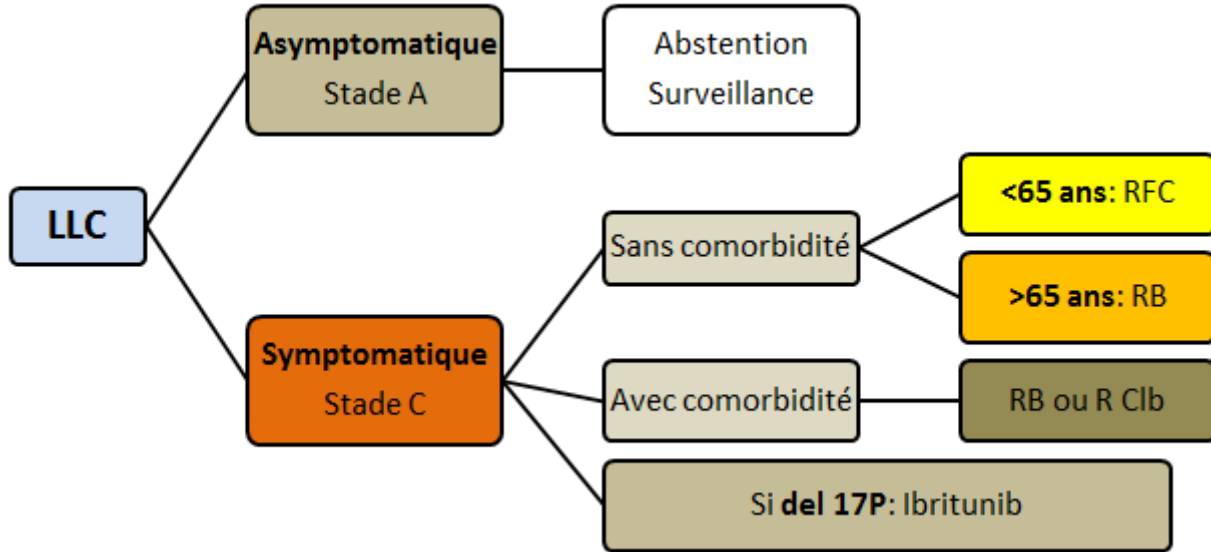
orale (fludarabine, cyclophosphamide et chlorambucil) ;

intraveineuse (rituximab, bendamustine) ;

sous-cutanée (alemtuzumab)

**Indication :** prend en considération :

- Age du patient, comorbidité, état général
- Anomalie chromosomique
- Stade Binet



- **RFC:** Rituximab, Fludarabine, Cyclophosphamide
- **RB:** Rituximab, Bendamustine
- **R Clb** (Rituximab, Chlorambucil)