

LA LEUCEMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

DEFINITION :

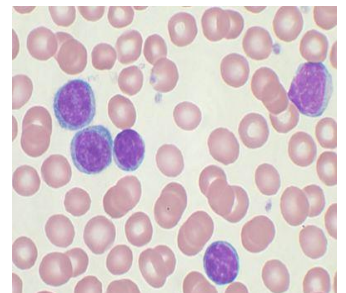
- La LLC est une prolifération lymphoïde monoclonale, responsable d'une infiltration médullaire, sanguine et parfois ganglionnaire par des lymphocytes d'aspect mature et de phénotype B.
- Il s'agit de la leucémie la plus fréquente, touchant de façon préférentielle les personnes âgées de plus de 50 ans.
- En dehors de quelques cas familiaux, on ne connaît pas de facteurs favorisant le déclenchement de la maladie qu'ils soient environnementaux, génétiques ou infectieux.
- C'est une maladie chronique incurable, de progression généralement lente. Le pronostic est extrêmement variable d'un malade à l'autre.
- Plus de 2/3 des patients ne nécessitent pas de traitement, car au stade A ou B asymptomatiques

L'EXAMEN CLINIQUE :

- Il peut être tout à fait normal, notamment en cas de découverte systématique sur un hémogramme.
- Des éléments du syndrome tumoral avec :
Des adénopathies superficielles, symétriques, non douloureuses et généralement non compressives
Une splénomégalie, associée éventuellement à une hépatomégalie, une hyperplasie amygdalienne.
- Des signes d'insuffisance médullaire rare au diagnostic : syndrome anémique, hémorragique ou infectieux.

L'HEMOGRAMME :

- Hyperlymphocytose :
– 5 G/L, persistant ou augmentant à plusieurs semaines sur des examens successifs
– Les lymphocytes sont de morphologie normale le plus souvent, aspect monomorphe au frottis : petits lymphocytes à chromatine mûre et dense, fragiles (« ombres de Gumprecht » = cellules éclatées)
- Anémie (30%) : < 10 g/dL dans 10 % des cas, parfois réticulocytose > 150 G/L
- Thrombopénie (15%) : < 100 G/L dans 5-10 % des cas



Remarque :

Toute hyperlymphocytose (>4G/L) persistante chez un sujet âgé de plus de 60ans doit faire suspecter une LLC et faire réaliser un frottis sanguin et un immunophénotypage des lymphocytes sanguins.

IMMUNOPHENOTYPAGE DES LYMPHOCYTES CIRCULANTS +++ (PAR CYTOMETRIE DE FLUX) :

- Détermine l'origine B de la population lymphocytaire (CD19 , CD20+)
- Confirme le caractère monotypique de la prolifération
 - Grâce à l'analyse des **chaînes légères** du récepteur B sur les LB
 - Expression monotypique kappa ou lambda = caractère monoclonal prolifération
- En cas de population monoclonale B → **score de Matutes** (ou RMH) calculé selon l'expression de 5 Ag:
 - Expression faible des IgM de surface
 - Présence marqueur T : **CD5+** (NON présent sur LB normal)
 - Présence marqueur **CD23+**
 - Expression faible de CD79b/CD22
 - Absence de marqueur FMC7
 - → Score ≥ 4 : **confirme le diagnostic de LLC !!**
 - → Score ≤ 2 : élimine le diagnostic de LLC
 - → Score = 3: possibilité de lymphome du manteau:
 - Réaliser complément de cytométrie et cytogénétique : CD 200 (CD 200 + en faveur de la LLC)
 - **T (11;14)** affirme le diag de lymphome du manteau !!

NFS en faveur + score de Matutes ≥ 4 = diag de LLC

EXAMENS INUTILES AU DIAGNOSTIC DE LLC :

- ✓ Myélogramme:
 - Seulement en cas de cytopénie associée **inexpliquée**
 - Moelle riche avec lymphocytes matures en cas de LLC
- ✓ BOM:
 - Même résultat que myélogramme
- ✓ Cytoponction / biopsie ganglionnaire
 - Seulement si **suspicion syndrome de Richter**

CLASSIFICATION DE BINET :

-Intérêt **pronostique et thérapeutique**

-Aire ganglionnaire = adénopathies cervicales, ADP axillaires, ADP inguinales, HMG, SMG

Stade A (70%)	Stade B (20%)	Stade C (10%)
- < 3 aires ganglionnaires atteintes -50% n'évolueront pas → espérance de vie normale -50% évolueront vers un B ou C	-3 aires ganglionnaires atteintes sans cytopénie -Nécessite un traitement, -survie < 10 ans	-Anémie < 10 g/dL ou -Thrombopénie < 100 G/L -Nécessite un traitement, -survie < 10 ans

MARQUEURS PRONOSTIQUES :

- A > B > C
- Temps de doublement de la lymphocytose sanguine
- Anomalies chromosomiques spécifiques en FISH
- Délétion de p53
- Profil muté des immunoglobulines
- Antigènes de membrane spécifiques

COMPLICATIONS :

- **Infections :**
 - Principale complication
 - Souvent bactériennes (germes encapsulés ++), parfois virales (HSV, zona)
 - Insuffisance médullaire secondaire à l'accumulation clonale de LcB → hypogammaglobulinémie
 - Parfois favorisées par les traitements immunosuppresseurs
- **Insuffisance médullaire :** maladie avancée
- **Anémie hémolytique auto-immune**
- **thrombopénie auto-immune**
- **Syndrome de Richter :**
 - Apparition d'un lymphome de haut grade
 - 5% des patients, dans les premières années
 - Apparition et augmentation rapide et asymétrique du syndrome tumoral
 - Aggravation des signes généraux
 - ↑ LDH
 - Augmentation de l'incidence des tumeurs solides

BILAN PRE-THERAPEUTIQUE :

- Bilan des comorbidités : fonction rénale, bilan cardiaque
- TDM TAP
- Bilan d'hémolyse
- Sérologies HBV, HCV, HIV
- Recherches de facteurs cytogénétiques de mauvais pronostic

PRINCIPES DE PRISE EN CHARGE :

- Uniquement pour les stades B symptomatiques et C de la classification de Binet
- Buts :
 - >>> Allonger la survie des patients
 - >>> Améliorer la qualité de survie
 - >>> Prévenir les complications
- Jusqu'à récemment, le traitement de référence de première ligne consistait en une association d'un anticorps anti-CD20 avec une chimiothérapie : Immuno chimiothérapie (FCR pour Fit et jeunes pts, R-Bendamustines pour unfit)
- Le développement de thérapies ciblées a profondément transformé la prise en charge des patients atteints de LLC et les indications de la chimiothérapie se réduisent rapidement.
 - >>> Inhibiteurs de la BTK : Ibrutinib , Zanubrutinib et Acalabrutinib
 - >>> Inhibiteurs de Bcl2 : Venetoclax