

ITEM 315 : LEUCEMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

Leucémie lymphoïde chronique (LLC) = prolifération lymphoïde monoclonale, responsable d'infiltration médullaire, sanguine et ganglionnaire par des lymphocytes matures de petite taille à chromatine mûre et dense de **phénotype B**

- Plus fréquente des leucémies de l'adulte, appartient à la famille des syndromes lymphoprolifératifs chroniques
- Dans 90% des cas après 50 ans, âge médian = 72 ans, prédominance masculine (2/1), **ne touche pas l'enfant**
- **Diagnostic simple** = hyperlymphocytose sanguine persistante + immunophénotypage des lymphocytes (CD5 et CD23 +)
- Evolution variable : **environ 1/3 des patients n'auront jamais besoin de traitement**
- Jamais de guérison définitive
- Progrès thérapeutiques : thérapies ciblées transforment le pronostic de la maladie et permettent de traiter des patients âgés avec des comorbidités.

Diagnostic	C	- Asymptomatique (> 80% cas) : découverte fortuite sur une NFS d'une hyperlymphocytose - Syndrome tumoral (inconstant) : . Polyadénopathies superficielles : symétriques, non compressives, fermes et indolores, atteignant d'emblée toutes les aires ganglionnaires . Splénomégalie (rarement isolée), plus rarement hépatomégalie → <i>Schéma avec dimensions des ADP / splénomégalie pour suivre l'évolution</i> - Plus rare : . Complication infectieuse révélatrice : zona, pneumopathie récidivante... . AHAI . Cytopénie : syndrome anémique et/ou hémorragique - Signes généraux en cas de LLC progressive : fatigue, anorexie, perte de poids, sueurs nocturnes, fièvre (signes à systématiquement recherchés = critères de mise en route du traitement)
	NFS	- Hyper-lymphocytose > 5 G/L, parfois très élevée (> 100 G/L), persistante plusieurs semaines - Frottis sanguin : . Lymphocytes de morphologie normale, aspect monomorphe, de petite taille avec chromatine mûre et dense et ombres de Gumprecht (structure nucléaire éclatée) . ± Possibles atypies cellulaires lymphocytaires (prolymphocytes) ne dépassant pas 10% - Anémie (30% des cas) : centrale par insuffisance médullaire ou hémolytique auto-immune (AHAI) - Thrombopénie (15% des cas) : centrale par insuffisance médullaire ou périphérique auto-immune (PTI) → Toute hyperlymphocytose persistante de l'adulte doit faire éliminer un syndrome lymphoprolifératif
	Bio	Immuno-phénotypage des lymphocytes sanguins = Recherche de l'expression d'Ag de surface par cytométrie de flux sur prélèvement sanguin - Affirme la nature B (CD19+ et CD20+), la monotypie des lymphocytes (1 seule chaîne légère d'Ig sur la membrane) et montre la présence d'Ag CD5 (habituellement présent sur les lymphocytes T) et CD23 - Score de Matutes ou score RMH qui varie de 0 à 5 selon expression ou non de divers Ag : . 4 ou 5 → affirme le diagnostic de LLC . 3 → possible dans 5% des LLC → réaliser un complément de cytométrie . 0 à 2 → élimine une LLC : lymphome non hodgkinien disséminé → L'immunophénotypage des lymphocytes sanguins affirme le diagnostic de LLC en présence de > 5 G/L lymphocytes B de petite taille avec une chromatine mûre et dense
	Autres examens	- Bilan biologique : iono, fonction rénale, bilan hépatique, β_2 microglobuline - EPP : . Hypogammaglobulinémie +/- profonde le plus souvent . Pic monoclonal dans < 10% des cas : de faible abondance, IgM ou IgG - Bilan d'hémolyse (haptoglobine, LDH) - Test de Coombs direct : recherche Ac anti-érythrocytaire ; test qui peut être positif en l'absence d'hémolyse patente ; ces patients sont plus à risque d'accidents hémolytiques
Diagnostic	PC	- Myélogramme et biopsie ostéo-médullaire = inutile au diagnostic : réalisé uniquement en cas de cytopénie mal expliquée (anémie, thrombopénie) pour en affirmer le caractère central ou périphérique - Etude cytogénétique des lymphocytes (caryotype et FISH) sur prélèvement sanguin : facteur pronostique, non nécessaire au diagnostic, à réaliser seulement en cas d'indication de traitement - Imagerie : . Aucune imagerie n'est requise au diagnostic . TDM TAP pré-thérapeutique pour évaluer la réponse thérapeutique et éliminer d'autres pathologies passées inaperçues (cancer du rein, colon, poumon...) . TEP TDM si suspicion de transformation en syndrome de Richter - Biopsie ganglionnaire : inutile devant une LLC typique

Diagnostic	DD	Cause infectieuse	= Virale (surtout) ou bactérienne : syndrome mononucléosique, virose, brucellose, coqueluche - Contexte évocateur, hyperlymphocytose transitoire et polyclonale	
		Autre syndrome lympho-prolifératif	Dissémination sanguine d'un lymphome non hodgkinien B	- Lymphome de la zone manteau : forme d'emblée agressive, dissémination sanguine dans 1/3 des cas, immunophénotypage CD5+, CD23-, possible RMH 3 → si doute sur lymphome manteau, rechercher surexpression cycline D1 présente dans 95% des cellules du manteau ou t(11 ;14) au caryotype ou réarrangement CCND1 en FISH. - Lymphome de la zone marginale (avec ou sans lymphocytes villeux) : hyperlymphocytose chronique avec splénomégalie - Lymphome folliculaire : fréquent, dissémination sanguine dans 5% des cas
			Lympho-prolifération T	Plus rarement : - Leucémie prolymphocytaire T - Lymphocytose à grands lymphocytes granuleux
		Formes particulières	Lymphocytose B monoclonale	= Phénotype de LLC avec lymphocytose B < 5 G/L , sans autre signe de LLC (sans ADP, anémie ni thrombopénie) : 5% des sujets sains → LLC débutantes - Risque de développer une LLC = 1 à 2%/an
			Lymphome lymphocytaire	= Lymphome B à petites cellules de bas grade , de phénotype semblable à une LLC : sans hyperlymphocytose, avec syndrome tumoral prédominant
Prognostic	Classification clinico-biologique de Binet		= Classification pronostique et thérapeutique (traitement des stades B et C uniquement) 5 aires ganglionnaires : cervicale, axillaire, inguinale, splénomégalie, hépatomégalie - Stade A (70-80%) : < 3 aires ganglionnaires cliniquement atteintes - Stade B (< 20%) : ≥ 3 aires ganglionnaires cliniquement atteintes - Stade C (< 10%) : anémie < 10 g/dL et/ou thrombopénie < 100 G/L (quel que soit le mécanisme) → L'atteinte bilatérale d'une même aire ganglionnaire compte pour 1 seule aire	
	Autres marqueurs de mauvais pronostic		- Temps de doublement de la lymphocytose sanguine < 12 mois - Marqueurs de prolifération : β2-microglobuline sérique élevée, CD38 sur les cellules de LLC - Profil non muté du gène de la chaîne lourde d'immunoglobuline (IGHV) - Présence de certaines anomalies chromosomiques (FISH) : notamment la del (11q22 .3) - Age et comorbidités - Mutation du gène suppresseur de tumeur TP53 du chromosome 17 : facteur prédictif de mauvaise réponse au traitement, à rechercher systématiquement au diagnostic, car si présent indication à mettre de l'ibrutinib en première ligne.	
	Evolution		- 50% des patients stade A auront une survie comparable à la population générale - 50% des patients stade A évolueront vers un stade B ou C - Survie médiane < 10 ans aux stades B/C : stade B = 5 ans et stade C = 2,5 ans	
Complication	Susceptibilité aux infections		= 1 ^{ère} cause de décès : déficit immunitaire par hypogammaglobulinémie, neutropénie et iatrogène - Infection bactérienne : à germes encapsulés , notamment à pneumocoque - Infection virale : herpès, zona, réactivation VHB, VHC - Infection opportuniste : candidose, aspergillose, pneumocystose	
	Insuffisance médullaire		- Complication infectieuse, anémique et hémorragique - Traitement : soutien transfusionnel si besoin	
	Cytopénie auto-immune		- Anémie hémolytique auto-immune : souvent à IgG ± complément - Thrombopénie périphérique auto-immune (PTI) - Syndrome d'Evans = AHAI + PTI - Erythroblastopénie auto-immune (rare) : anémie hémolytique avec réticulocytes effondrés	
	Syndrome de Richter		= Lymphome B de haut grade : 5-10% des patients, dans les 1 ^{ère} années - Modification clinique : . Apparition/augmentation rapide et asymétrique du syndrome tumoral . AEG , aggravation des signes B : amaigrissement, fièvre, sueurs nocturnes - Modification biologique : ↗ LDH, hypercalcémie, baisse paradoxale de la lymphocytose - Biopsie ganglionnaire souvent guidée par un PET scanner : affirme le diagnostic - Transformation de très mauvais pronostic	
	Cancer 2 ^{ndr}		- Risque plus élevé de cancer épithélial , notamment de cancer cutané → Surveillance hématologique prolongée	
→ Aucun risque de transformation en leucémie aiguë				

III