
Leucémie lymphoïde chronique

Généralités

- Définition
 - **hémopathie lymphoïde B monoclonale**
 - accumulation dans le sang et la moelle de lymphocytes B d'aspect mature
- Terrain
 - maladie du sujet âgé
 - sexe masculin prédominant
 - prédisposition familiale possible
- Physiopathologie
 - **défaut d'apoptose**
 - phénomènes auto-immuns
 - déficit immunitaire sévère
 - humoral : hypogammaglobulinémie
 - cellulaire : défaut d'opsonisation, neutropénie

Diagnostic

- Clinique
 - 30% des cas aucun signe clinique
 - **Syndrome tumoral**
 - **adénopathies superficielles**
 - cervicales et sus-claviculaires
 - axillaires
 - inguinales
 - **splénomégalie**
 - **hépatomégalie**
 - Signes traduisant une **insuffisance médullaire**
 - Anémie
 - Asthénie
 - Dyspnée
 - Souffle systolique fonctionnel
 - Thrombopénie
 - Hémorragies muqueuses
 - Syndrome hémorragique grave
 - Leucopénie
 - Infections sévères
 - Infections récidivantes
- Paraclinique
 - Numération de formule sanguine (NFS)
 - **Hyperlymphocytose** > 5000/mm³
 - Anémie
 - Insuffisance médullaire
 - Anémie hémolytique auto-immune
 - Erythroblastopénie (arégénérative)
 - Hypersplénisme

- Thrombopénie
- Plus rarement : leucopénie
- Frottis sanguin
 - **petits lymphocytes d'aspect matures**
 - rapport nucléo-cytoplasmique élevé
 - pas de nucléole
 - chromatine dense
 - prolymphocytes
 - cellules plus grandes
 - présence d'un nucléole
 - toujours inférieurs à 10% des cellules nucléées dans la LLC
 - sinon leucémie mixte entre 10 et 55%
 - au dessus : leucémie à prolymphocytes
- immunophénotypage
 - cellule B CD19,20+
 - **critères de Matutes** pour diagnostiquer la LLC :
 - faible expression des Ig de membrane (1)
 - CD79b d'expression faible voire négative (2)
 - pas d'expression de FMC7 (3)
 - coexistence CD5+ (4) (marqueurs T) et CD23+ (5)
 - et moins de 10% de prolymphocytes pour diagnostiquer une LLC
- Bilan complémentaire
 - Complications
 - **Electrophorèse des protéines sériques**
 - avec dosage pondéral des Ig
 - immunofixation si pic
 - **Coombs direct**
 - **Réticulocytes**
 - Elevés : AHAI
 - Bas : insuffisance médullaire, erythroblastopénie
 - Métaboliques
 - Ionogramme plasmatique, urée, créatinémie, calcémie, phosphorémie, **uricémie**, glycémie
 - Bilan hépatique complet (Bilirubine libre et conjuguée)
 - **Masse tumorale**
 - **LDH**
 - Imagerie : radio de **thorax** et échographie abdominale
 - Sur point d'appel :
 - Recherche d'une cryoglobulinémie
 - Facteur rhumatoïde
 - Recherche d'anticorps anti-nucléaires
 - Le myélogramme n'a pas d'intérêt diagnostique et un très faible intérêt pronostic : **pas de myélogramme**
 - Les biopsies ganglionnaires ou ostéo-médullaire ne sont nécessaires qu'en cas de doute diagnostique majeur
- Certains examens peuvent se demander dans le cadre de protocole évaluant leur intérêt :
 - Beta2-microglobuline

- CD 23 sérique
- caryotype du clone
- **profil mutationnel des gènes VH des Ig**
- activité génomique sur puce à ADN
- Proposer une congélation du serum/des cellules du patient avec son accord pour d'éventuelles études ultérieures

Formes cliniques rares

- Phénotype T
 - 5% des cas
 - la neutropénie est évocatrice
- Leucémie prolymphocytaire : pronostic catastrophique

Diagnostic différentiel

- Hyperlymphocytose
 - origine infectieuse
 - virale
 - bactérienne (coqueluche)
 - hématologiques
 - leucémie à tricholeucocytes
 - lymphome à lymphocytes villeux
 - lymphome lymphocytaire
 - phase leucémique des lymphomes du manteau ou folliculaire
- Devant les adénopathies
 - hémopathies
 - maladie de Hodgkin
 - lymphome non hodgkinien
 - maladie de Waldenström
 - LAM
 - LAL
 - infectieux
 - Etiologies bactériennes : **tuberculose**
 - Étiologies virales : VIH, EBV, CMV
 - Parasitoses : Toxoplasmose, Leishmaniose
 - Cancers solides métastasés : peu probable

Pronostic

- Deux classifications : Rai (plus ancienne) et Binet (plus récente, utilisation majoritaire en Europe)

Binet

| Stade | A | B | C |
|--------------------------------------|--|--|--|
| Aires ganglionnaires | < 3 aires touchées | ≥ 3 aires touchées | ≥ 3 aires touchées |
| Numération de formule sanguine (NFS) | Hémoglobine ≥ 10 g/dl et Plaquettes ≥ 100000 | Hémoglobine ≥ 10 g/dl et Plaquettes ≥ 100000 | Hémoglobine < 10 g/dl Ou Plaquettes < 100000 |

| | | | |
|--------|----------|---------|---------|
| Survie | > 10 ans | 80 mois | 60 mois |
|--------|----------|---------|---------|

- Autres facteurs pronostics parfois utilisés :
 - Critères cliniques d'activité
 - Taux de prolymphocyte
 - Cytogénétique :
 - Del 13q meilleure pronostic
 - T12 plus évolutive
 - Del 17p Del 11q formes graves
 - Caractère muté des gènes des immunoglobulines
 - Expression de ZAP70, utilité des biopuces
 - Marqueurs
 - CD 38+
 - Concentration élevée de thymidine kinase
 - CD 23 soluble et bêta-2-microglobuline
 - Temps de doublement de la lymphocytose sanguine
 - Aspect de l'infiltration à la BOM

Evolutions, complications

- **Complications infectieuses**
 - Germes encapsulés : **pneumocoque** +++
 - Fludarabine
 - pneumocystose justifiant la prise de Bactrim
 - listeriose
 - Herpès
 - fungiques
- Complications auto-immunes
 - **anémie hémolytique auto-immune**
 - type Ig G anticorps chauds
 - thrombopénie auto-immune
 - fludarabine augmente ces complications (NB nécessité de CGR irradiés)
- Hématologiques
 - transformation en lymphome de haut grade = **syndrome de Richter** (médiane de survie = 6 mois)
 - exceptionnellement transformation en leucémie aigüe
 - transformation en leucémie prolymphocytaire
- Iatrogénie
 - Leucémies induites
 - Complications auto-immunes liées à la fludarabine
 - Complications infectieuses liées à la fludarabine
- Risques de **cancers solides accrus**
 - Peau
 - Sein
 - colon