



Item315-Leucémies lymphoïdes chroniques

Objectifs CNCI		
- Diagnostiquer une leucémie lymphoïde chronique.		
Recommandations	Mots-clés / Tiroirs	NPO / A savoir !
- Leucémie lymphoïde chronique / SFH / 2003 - ALD 30: ALD LLC / HAS / 2011 - Polycopié national: Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) - SFH	- Prolifération monoclonale LB matures - PolyADP diffuse chez le sujet âgé - Lymph. > 4000 / matures au frottis - Immunophénotypage des LC +++ (5) - EPP / Coombs / LDH / caryotype ++ - Hypo-γ / AHAI / insuff. / Richter / K - Cl° de Binet: B (Gg > 3) / C (Hb-P) - ChimioT si stade B-C ou L.x2 < 12M - Prise en charge 100% / soutien psy.	- Aires Gg = schéma daté - RCP et PPS

Généralités

Définition

- LLC = prolifération monoclonale de lymphocytes **B matures** (T < 5%)
- !! Hémopathie lymphoïde **chronique** de **bas grade** (≠ lymphome)
- Remarque sur les hémopathies lymphoïdes: cf Lymphomes malins

Epidémiologie

- La plus **fréquente** des hémopathies des pays développés: 2.1 à 3.5 cas /100 000 hab/an
- Age moyen = 72 ans / rare avant 40ans → hémopathie du **sujet âgé**
- Sex Ratio: **H** > F = x2 / Pas de facteur de risque acquis démontré

Diagnostic

Examen clinique

- Interrogatoire
 - Terrain: sujet âgé (!! aux tares chroniques) / atcd familiaux / performance status
 - Anamnèse: date de la 1ère lymphocytose (pour estimer temps de doublement)
 - Antécédents personnels : Exposition à des toxiques (Benzène, pesticides) Traitements (chimiothérapie, Hydréa)
 - Signes fonctionnels: asymptomatique: découverte sur ADP ou fortuite (50%)
- Examen physique
 - Syndrome tumoral
 - Polyadénopathies +++ (schéma daté : Taille et nombre)
 - superficielles / multiples / bilatérales / mobiles / indolores
 - non inflammatoires / non compressives (≠ lymphome)
 - Splénomégalie ++ : Mesure du débord splénique (50-75% des cas)
 - Hépatomégalie: Mesure de la flèche hépatique, rare et de mauvais pronostic
 - Syndrome d'insuffisance médullaire
 - Absent ou peu important sauf stade avancé (≠ LA)
 - Si présent: pâleur / infections récentes / hémorragies

Examens complémentaires

- Pour diagnostic positif

- NFS-plaquettes
 - **Hyperlymphocytose** (lymphocytes > 4000/mm³) persistante (> 3 mois)
 - Recherche cytopénie associée (anémie / thrombopénie / neutropénie)
 - Frottis sanguin
 - Lymphocytes **matures**: petite taille / peu de cytoplasme / monomorphes
 - Ombres de Gumprecht (= lymphocytes éclatés car fragiles)
 - Numération des réticulocytes : Origine centrale de l'anémie
 - Immunophénotypage des lymphocytes **circulants+++**
 - Par cytométrie de flux / confirme le diagnostic (score de Matutes ≥ 4)
 - **Caractéristiques en faveur de la LLC (5)**
 - Marqueurs B positifs: CD19+ / CD20+ (CD10 / CD22 inconstants)
 - **Monoclonalité** = restriction des chaînes légères (κ ou λ seul)
 - Score de Matutes (≥ 4/5):
 - Marqueurs augmentés: CD5+ (normalement < 5%) ; CD23+
 - Expression faible des IgM de surface (d'où déficit immunitaire)
 - Expression faible de CD79b / absence d'expression de FMC7
 - **Pour évaluation du retentissement / du pronostic**
 - **Electrophorèse des protéines plasmatiques (EPP)**
 - Hypo-γ-globulinémie (60% des cas) → dosage pondéral des Ig
 - Pic monoclonal en gamma (10% des cas) → immunofixation
 - **Bilan d'hémolyse: hapto-bilirubine / Coombs direct +/- test d'élution**
 - Recherche d'une anémie hémolytique auto-immune (cf **Anémie chez l'adulte et l'enfant**)
 - AHAI à Ac chaud (hémolyse intra-tissulaire): agglutination à 37°C
 - Test d'élution détermine la spécificité des auto-Ac: anti-Rhésus ++
 - **Dosage LDH / β2-microglobuline**
 - Pour avoir un taux basal (suivi évolutif et transformation)
 - **Caryotype lymphocytaire**
 - Pour recherche d'anomalies génétiques (présentes dans > 50% des cas)
 - Les plus fréquentes: délétion **11q** / délétion **17p** / délétion 13q / trisomie 12q
 - **Bilan pré-thérapeutique**
 - Bilan du terrain: iono-créatinine / ECG-ETT / BHC-VHB-VHC
 - Bilan pronostique: caryotype pour cytogénétique
 - Scanner thoracoabdominal et pelvien (pas de TEP)
 - **!! Examens inutiles dans la LLC**
 - Myélogramme: montrerait une moelle riche avec lymphocytes matures
 - BOM: même résultat que le myélogramme + disparition des adipocytes
 - Biopsie ganglionnaire: envahissement diffus par lymphocytes circulants
- Diagnostics différentiels = ceux d'une hyperlymphocytose**
- **Hyperlymphocytoses bénignes**
 - → réactionnelles donc **polyclonales**
 - **Hyperlymphocytoses T**
 - Syndrome mononucléosique: MNI / CMV / toxo / VIH (cf **Syndrome mononucléosique**)
 - Autres infections: tuberculose / VHB-VHC / coqueluche
 - **Hyperlymphocytoses B**
 - « syndrome des lymphocytes binucléés »
 - → commun chez la femme jeune et fumeuse
 - **Hyperlymphocytoses malignes**
 - → prolifératives donc **monoclonales**
 - **Hémopathies B**
 - LNH en phase leucémique (folliculaire ou manteau / pas grandes cellules)
 - Leucémie prolymphocytaire B (plus agressive que LLC)
 - **Hémopathies T**
 - Leucémie pro-lymphocytaire T, Sd de Sezary, Lymphome HTL-V1, etc.

Evolution

- **Evolution naturelle**
 - !! LLC est une maladie **non curable**: évolution toujours défavorable à terme
 - Mais évolution **chronique**: le patient peut rester stable pendant de nombreuses années +++
 - Rémission complète sous Tt = disparition du syndrome tumoral + NFS N (mais rechute..)
 - **Histoire typique**
 - **Si Binet A**: 50% restent A et survie normale / 50% évoluent vers stades B ou C
 - **Si Binet B ou C**: survie moyenne < 10ans

- **Complications**
 - **Complications infectieuses +++**
 - !! 1ère cause de mortalité: infections récurrentes chez 80% des patients
 - **Hypogamma** = déficit humoral → infections à germes encapsulés (pneumocoque)
 - Le plus souvent: pneumopathies, infections ORL, BK, infections opportunistes, etc.
 - **ID multifactorielle**: déficit humoral / cellulaire + insuffisance médullaire + iatrogénie
 - **Complications auto-immunes**
 - Anémie hémolytique auto-immune (**AHAI**): Ac chauds / anti-Rhésus (cf [Anémie chez l'adulte et l'enfant](#))
 - Thrombopénie auto-immune (**PTAI**; cf [Thrombopénie chez l'adulte et l'enfant](#)), érythroblastie auto-immune, etc.
 - Cryoglobulinémie monoclonale de type I (cf [Pathologies auto-immunes : aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement.](#))
 - **Insuffisance médullaire**
 - cf envahissement de la MO: pancytopénie: anémie / neutropénie / thrombopénie
 - !! Anémie multifactorielle en pratique: auto-immune + insuff. médullaire + iatrogénie
 - **Transformation: syndrome de Richter**
 - = transformation en **lymphome** non hodgkinien (à grandes c. B): cf [Lymphomes malins](#)
 - **Clinique**: AEG / fièvre / ADP modifiées (asymétriques et compressives)
 - **Paraclinique**: biopsie-exérèse ganglionnaire: l'anapath confirme le diagnostic
 - **Pronostic**: sombre: cf chimiorésistance → décès rapide
 - **Augmentation du risque de cancer solide**
 - Carcinome baso-cellulaire, cancer pulmonaire, CCR, rein...
 - **Hypersplénisme / iatrogénie / décès**

Pronostic

- **Classification de Binet +++ (A savoir !)**

Stades	Clinique	Hémogramme	Survie
A	sites Gg < 3	Hb > 10g/dL et P > 100 000/mm3	10-12 ans
B	≥ 3 sites Gg	Hb > 10g/dL et P > 100 000/mm3	5-7 ans
C	indifférent	Hb < 10g/dL ou P < 100 000/mm3	2-4 ans

- ■ **Remarques:**
 - « sites ganglionnaires » = cervical / axillaire / HMG / rate / inguinal (« CAPRI »)
 - !! c'est un critère clinique (pas de TDM: ≠ CI° de Ann Arbor des lymphomes)
 - !! Si Gg bilatéraux ça ne compte que comme un seul site (car hématogène)
- **Facteurs pronostiques**
 - Terrain: âge du patient / comorbidités
 - Stade dans la classification de Binet +++
 - Doublement de la lymphocytose < 12M +++
 - Cytogénétique: del 13q / del 17p (mauvais)
 - Taux de LDH et de β2-microglobuline

Traitement

Prise en charge

- Réunion de concertation pluri-disciplinaire (**RCP**) (**A savoir !**)
- Bilan du terrain (cf sujet âgé) et pré-T si chimiothérapie

Chimiothérapie

- **Si patient stade A**
 - **Abstention thérapeutique +++**
 - Surveillance et traitement que si signes de maladie évolutive :
 - Atteinte médullaire (cytopénie centrale)
 - Splénomégalie > 6cm de débord
 - Adénopathie > 10cm
 - Lymphocytose avec augmentation >50% en 2 mois ou temps de doublement de moins de 6 mois
 - AHAI ou PTAI résistant
 - Signes généraux gênant la qualité de vie
- **Si patient stade B**
 - Traitement des formes tumorales et évolutive

- Absention et surveillance dans les autres cas
- **Si patient stade C**
- **Chimiothérapie**
- Protocole actuel = fludarabine (anti-métabolite: cf [Traitement des cancers : chirurgie, radiothérapie, traitements médicaux des cancers\(chimiothérapie, thérapies ciblées, immunothérapie\). La décision thérapeutique pluridisciplinaire et l'information du malade.](#)) + cyclophosphamide + rituximab (anticorps anti CD20)
- Polychimiothérapie R-CHOP (chloraminophène: obsolète désormais) ou Bendamustine + Rituximab
- Allogreffe si patient < 70 ans et maladie résistante ou rechute précoce

Tt symptomatique des complications

- **Infections**
- Prévention (hygiène, MHD) +/- ABT adaptée au cas par cas
- Prévention des infectins opportunistes si fludarabine par Bactrim + Valaciclovir
- Si hypogammaglobulinémie et infections répétées: perfusion d'Ig
- **Anémie**
- **Corticoïdes** PO 1mg/kg si anémie auto-immune
- !! NPO supplémentation en **folates** pour aider la régénération
- Transfusion de CGR phénotypés **ssi** mal tolérée (angor-ECG) / sinon inutile +++
- **Syndrome de Richter**
- Polychimiothérapie agressive (cf [Lymphomes malins](#))

Mesures associées

(cf [item 142](#))

- Contre-indications des **vaccins** vivants / !! mais faire grippe et pneumocoque
- Prise en charge de la douleur
- Prise en charge psychologique: soutien
- Prise en charge sociale: **100%** (ALD)
- Prise en charge palliative

Surveillance

- **Clinique:** Cs 1x/6M / syndrome tumoral (**Gg** +++) / insuffisance médullaire / AEG
- **Paraclinique:** **NFS-Pet** frottis à chaque Cs / **LDH** (reflet de la masse tumorale)

Synthèse pour questions fermées

Quelles sont les 5 composantes du score de Matute

- CD5+ (normalement < 5%) augmentés
- CD23+ augmentés
- Expression faible des IgM de surface (d'où déficit immunitaire)
- Expression faible de CD79b - Absence d'expression de FMC7

2 causes d'augmentation des LDH en cas de LLC ?

- Anémie hémolytique auto-immune
- Transformation en lymphome de haut grade (syndrome de Richter)

2 hypothèses devant une AEG prolongée avec fièvre chez un patient ayant une LLC non traitée (découverte quelques années auparavant) ?

- Transformation en lymphome de haut grade / Infection

3 hypothèses devant une dyspnée au cours d'une LAM ?

- Anémie
- Pneumopathie infectieuse
- Leucostase pulmonaire

3 éléments biologiques pour le suivi d'une LLC non traitée ?

- Hémogramme
- EPS
- LDH