



## Item315-Leucémies lymphoïdes chroniques

Objectifs CNCI		
- Diagnostiquer une leucémie lymphoïde chronique.		
Recommandations	Mots-clés / Tiroirs	NPO / A savoir !
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Leucémie lymphoïde chronique / SFH / 2003</li> <li>- ALD 30: ALD LLC / HAS / 2011</li> <li>- Polycopié national: Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) - SFH</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prolifération monoclonale LB matures</li> <li>- PolyADP diffuse chez le sujet âgé</li> <li>- Lymph. &gt; 4000 / matures au frottis</li> <li>- Immunophénotypage des LC +++ (5)</li> <li>- EPP / Coombs / LDH / caryotype ++</li> <li>- Hypo-γ / AHAI / insuff. / Richter / K</li> <li>- Cl° de Binet: B (Gg &gt; 3) / C (Hb-P)</li> <li>- ChimioT si stade B-C ou L.x2 &lt; 12M</li> <li>- Prise en charge 100% / soutien psy.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aires Gg = schéma daté</li> <li>- RCP et PPS</li> </ul>

### 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/mm<sup>3</sup>) 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 **Syndrôme 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 <b>ou</b> 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