



**UE N° 9**

**Cancéro-onco hématologie**

**Item 315**

**LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE**

D. Bordessoule

# LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE

## DEFINITION

### I - FORME TYPIQUE

- A - Circonstances révélatrices
- B - Signes cliniques
- C - Signes biologiques

### II - CLASSIFICATION

### III- FORMES CLINIQUES

- A - f. cytologiques
- B - f. myélo-sanguines
- C - f. spléniques
- D - leucémie prolymphocytaire de Galton

### IV - COMPLICATIONS

- A - complications hématologiques
- B - complications infectieuses
- C - transformation = syndrome de Richter

### V - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

### VI - TRAITEMENT

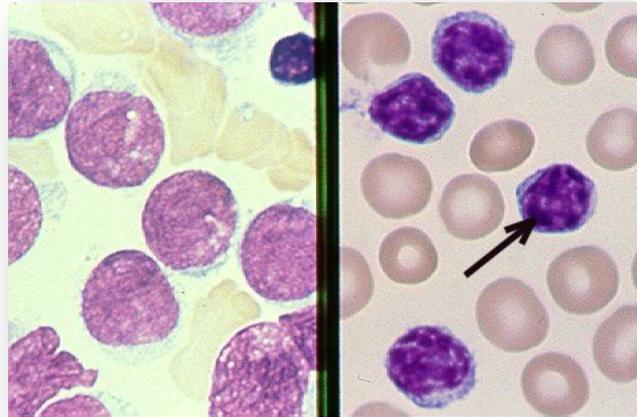
# LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE

## DEFINITION

C'est l'accumulation d'un **clone de lymphocytes mûrs** de phénotype caractéristique, dans le tissu lymphoïde de façon +/- diffuse **issus d'un clone médullaire**.

C'est la plus fréquente des leucémies de l'adulte :

incidences: H=4,4 et F= 2,2 /100000hab/an



Leucémie aigüe

LLC

➤ Point de départ médullaire :

- ↪ moelle est toujours envahie:
- ↪ 40 à 100 % lymphocytes au sein d'une MO riche

➤ Infiltration du tissu lymphoïde diffuse

- ↪ polyadp + SM + HM de façon homogène
- ↪ attention masses ggls très localisées → maladie + agressive.

➤ Maladie clonale

- ↪ 95 % clone lymphocytes B avec Iglo surface toutes la même chaîne légère et la même chaîne lourde

➤ Maladie lymphocytaire : lymphocytose >  $5.10^9$  /L

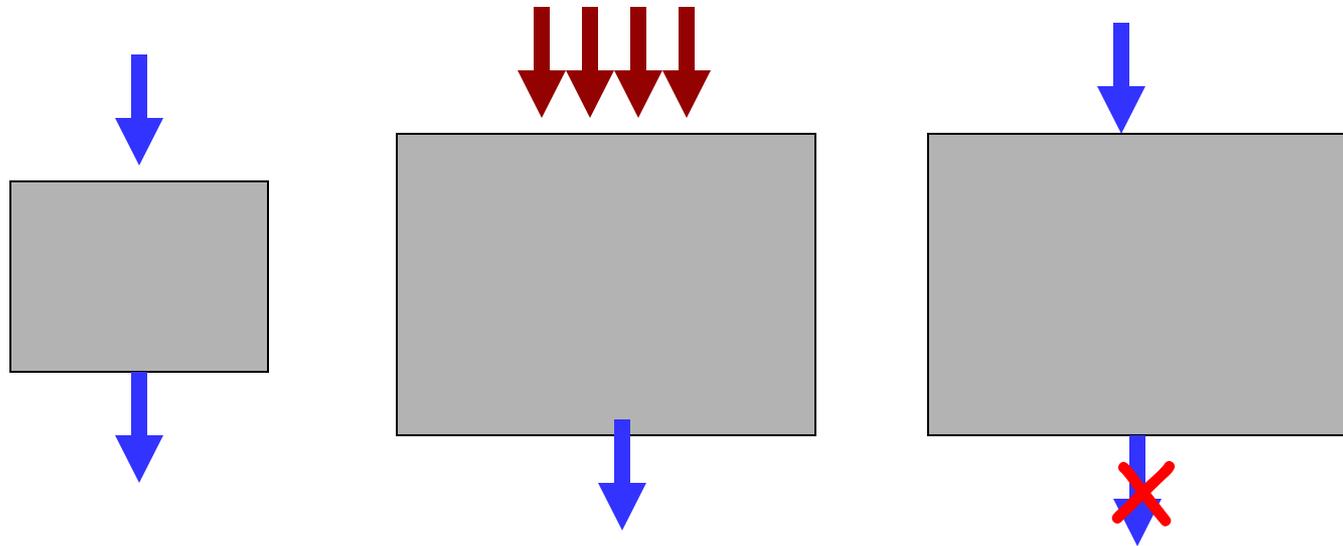
- ↪ anomalies Immunoglobulines
- ↪ hypogammaglobulinémie
- ↪ dysglobulinémie

➤ Pathologie de l'adulte de >60ans

- ↪ prépondérance masculine: sex ratio (H/F)= 2
- ↪ âge médian au diagnostic 71 ans chez l'H et 74 ans chez la F
- ↪ < 10% ont < 50ans
- ↪ 1-2% seulement ont < 40ans

➤ Maladie + cumulative que proliférative

- ↪ inhibition de l'apoptose
- ↪ durée de vie longue
- ↪ mais inefficacité des chimiothérapies



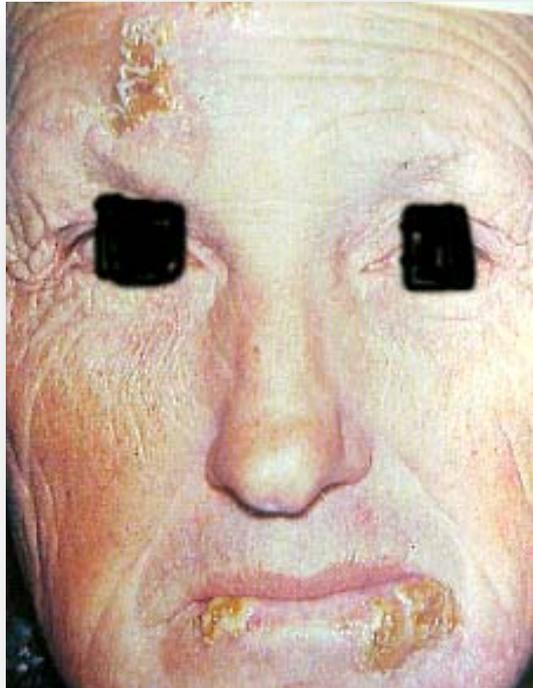
➤ Evolution:

- ↪ 1/3 aucun ttt et décèderont d'autre maladie
- ↪ 1/3 maladie indolente qui progressera ultérieurement
- ↪ 1/3 maladie agressive +++

# I - FORME TYPIQUE :

*LLC non compliquée de l'homme adulte de 70 ans*

## A - CIRCS DIAGNOSTIQUES



➤ début *insidieux*, découverte sur :

- ☞ **une NFS systématique = lymphocytose**
- ☞ polyadénopathies + splénomégalie plus rarement
- ☞ altération modérée EG
- ☞ **complications :**
  - infectieuses :
    - => zona
    - => herpès
    - => pneumopathie récidivante
    - .....
  - immunologiques PTI + AHAI

## B - SIGNES CLINIQUES



### 1) Polyadénopathies :

- ganglions hypertrophiés, indolores, taille variable, non compressifs, fermes, mobiles.
- siège **bilatéral et symétrique +++**
- **atteinte diffuse** : multiples en "chapelet"



- ☞ toutes les chaînes superficielles  
cervicales, axillaires, inguinales
- ☞ les adénopathies profondes
  - médiastinales (RP)
  - abdominales (échographie/TDM TAP).

### 2) Splénomégalie

### 3) Hypertrophie amygdalienne

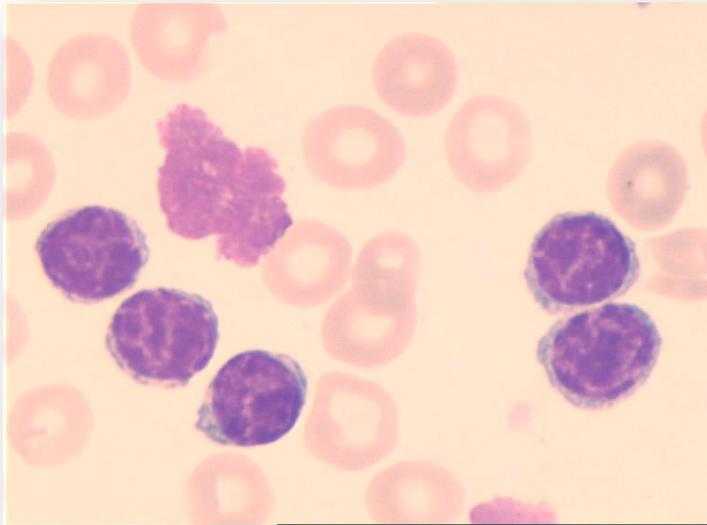
.....le syndrome tumoral est absent au début



## C - SIGNES BIOLOGIQUES

### a) NFS :

➤ hyperleucocytose : constante retrouvée sur plusieurs NFS mais d'intensité variable



- ☞  $> 5\ 000/\text{mm}^3$  en valeur absolue de  
5000 -> 30 000 -> 100 000/ $\text{mm}^3$
- ☞ petits lymphocytes matures monomorphes  
morphologie normale sur le frottis sanguin  
cellules de petite taille  
cytoplasme peu abondant  
noyau régulier.
- ☞ associée à des ombres de Gumprecht +++  
reliquats nucléaires de lymphocytes  
fragiles.

➤ les autres lignées sanguines normales au début,  
y compris les neutrophiles en VA.

## b) L' étude du phénotype des lymphocytes périphériques:

- immunophénotype B CD19+, CD20+,  
CD5+ co-expression anormale d'un

à savoir +++

CD23+

FMC7 et CD79b faibles

- monotypie des Immunoglobulines de surface  
mêmes chaînes légère et lourde  
faiblement exprimé

score de Matutes de 0 à 5 qui permet d'affirmer sur les 5

attention  
Internat

+++ marqueurs

le diagnostic de LLC si >4/5

### c) Bilan immunitaire:

☞ à faire systématiquement:

à savoir +++

- **étude des protides sériques:** par électrophorèse + immuno-fixation
  - ☞ hypogammaglobulinémie (30 à 70%)  
= risques infectieux possibles +++
  - ☞ pic monoclonal (10 %) IgM
  
- **test de Coombs direct**  
avec ou sans AHAI (15%)  
avec les LDH, haptoglobine et la réticulocytose

#### ➤ **divers :**

- ☞ VS normale en absence de complications.
- ☞ Hyperuricémie

## d) Les autres examens inutiles sf dans des cas complexes+++

### ➤ MOELLE car

- moelle riche ++
- infiltration > 30 à 80 %
- de petits lymphocytes idem à ceux du sang

=> **intérêt uniquement en cas de cytopénie**  
(origine centrale ou périphérique)

*pas d'intérêt diagnostic +++*

### ➤ *ponction ou biopsie ganglionnaire :*

- ☞ nappe dense de lymphocytes mûrs effaçant l'architecture normale du ganglion
- ☞ indiquée **si doute pour une pousse**

**lymphomateuse**

**Sd de Richter.**

## II- CLASSIFICATION et PRONOSTIC:

=>2 classifications RAI et Binet selon la clinique et la NFS

### CLASSIFICATION de BINET

*à savoir +++*

Stade	Syndrome tumoral	Hématopoïèse	%	Espérance de vie
<b>A</b>	< 3 aires lymphoïdes	Hémoglobine > 10 g/dl Plaquettes > 100000/mm <sup>3</sup>	75	idem pop. même âge
<b>B</b>	> 3 aires lymphoïdes atteintes		20	intermédiaire(7 ans)
<b>C</b>	quelque soit le nombre d'aires lymphoïdes atteintes	Hémoglobine < 10 g/dl Plaquettes < 100000/mm <sup>3</sup>	10	médiane : 18 mois

*pour ceux qui veulent  
en savoir +*

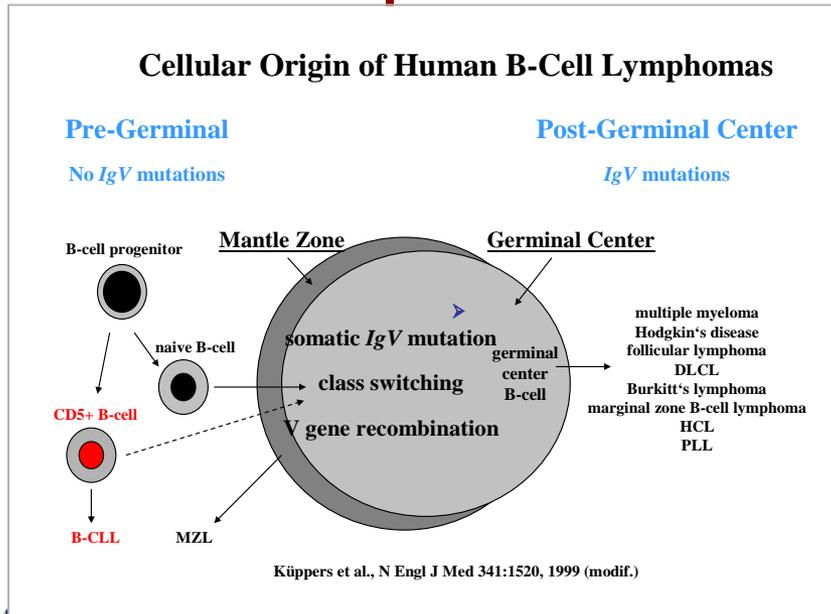
BILAN PRONOSTIQUE:

Les stades A peuvent

- rester en stade A ( 50%)
- évoluer en maladie nécessitant un traitement ( 50%)

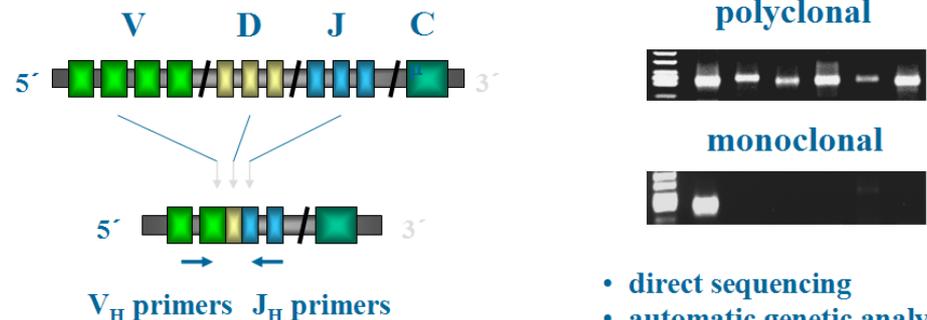
=> nécessité de dépister les formes avec un potentiel évolutif

- LDH,  $\beta$ 2microglobuline, CD23s, CD38
- Profil mutationnel des gènes VH

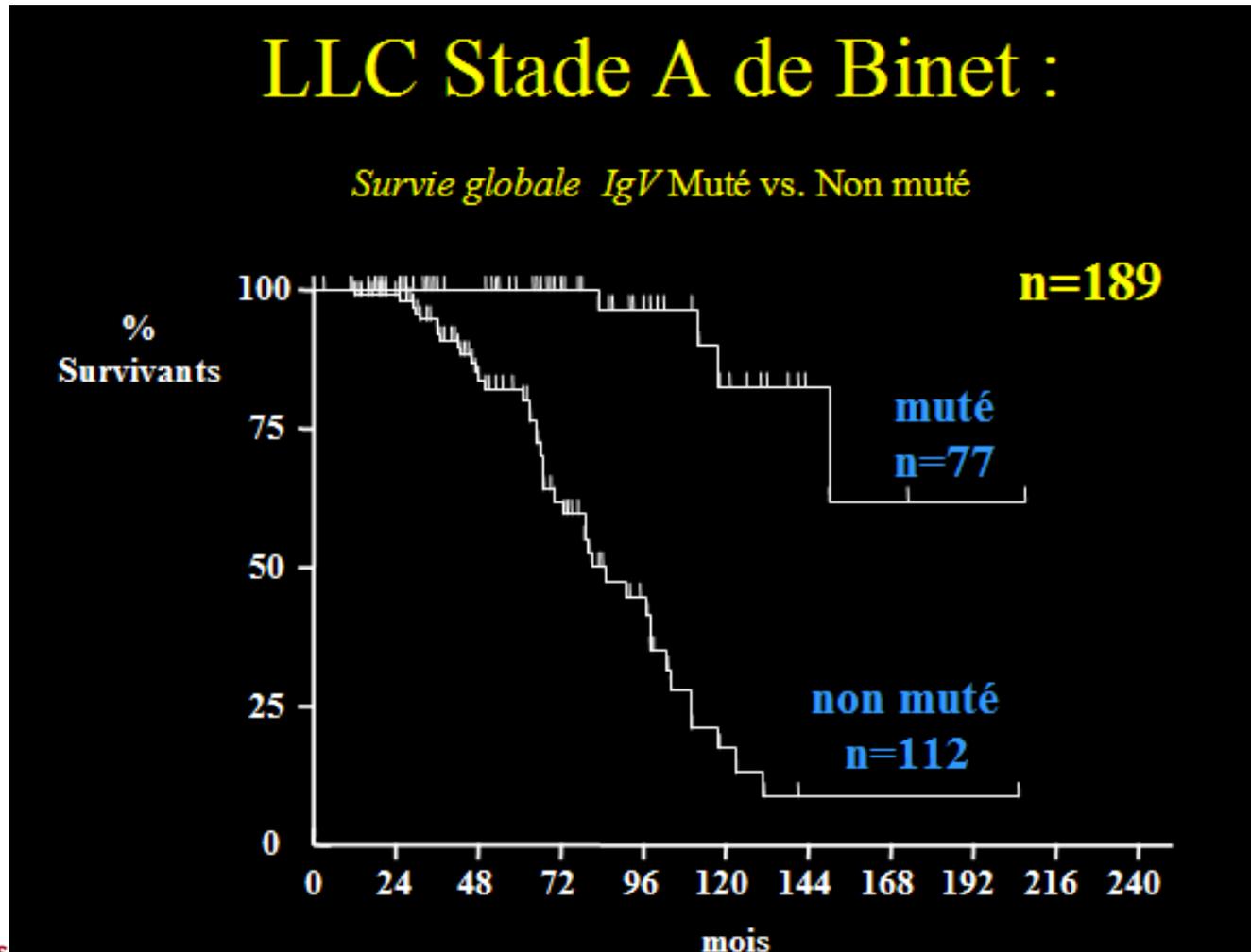


LLC B « naïve » non différenciée  
gène H sans mutation somatique

=> mauvais PN +++

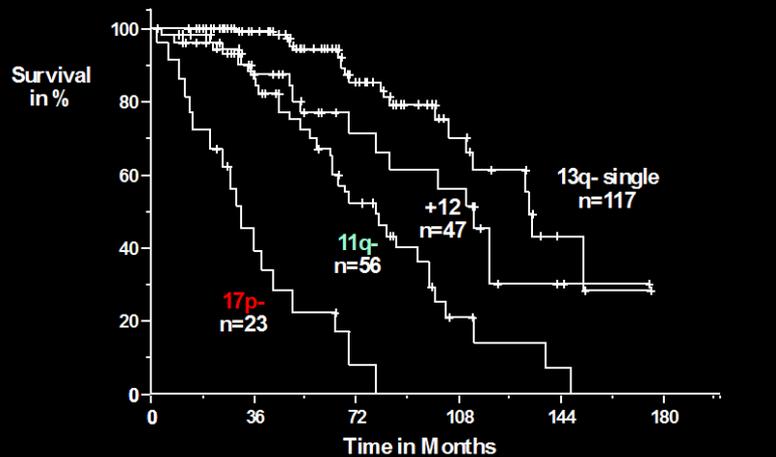


## LLC Stade A de Binet : Survie globale IgV Muté vs. Non muté



## ➤ étude cytogénétique des lymphocytes:

### Aberations Genomiques et Survie ds la LLC



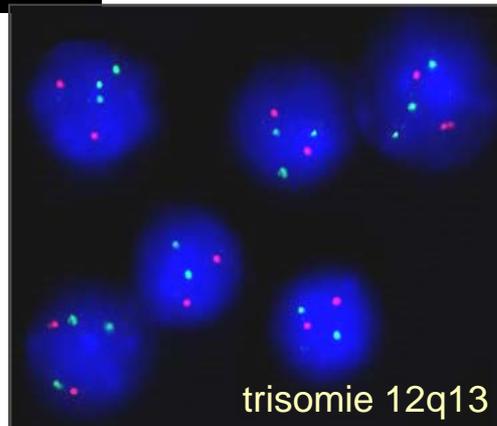
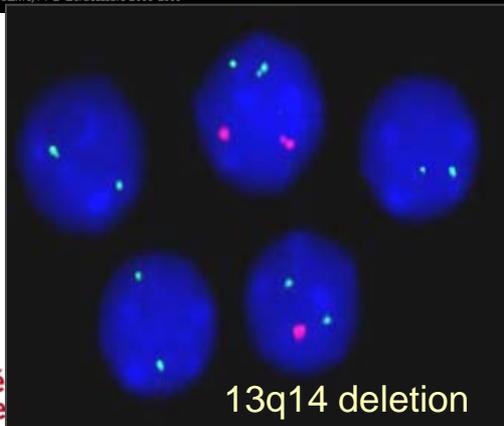
➔ à la recherche d'anomalies non aléatoires:

#### ■ valeur pronostique défavorable:

- délétion 17 p => perte du p53  
prédiction d'une résistance à la fludarabine
- délétion 11q-

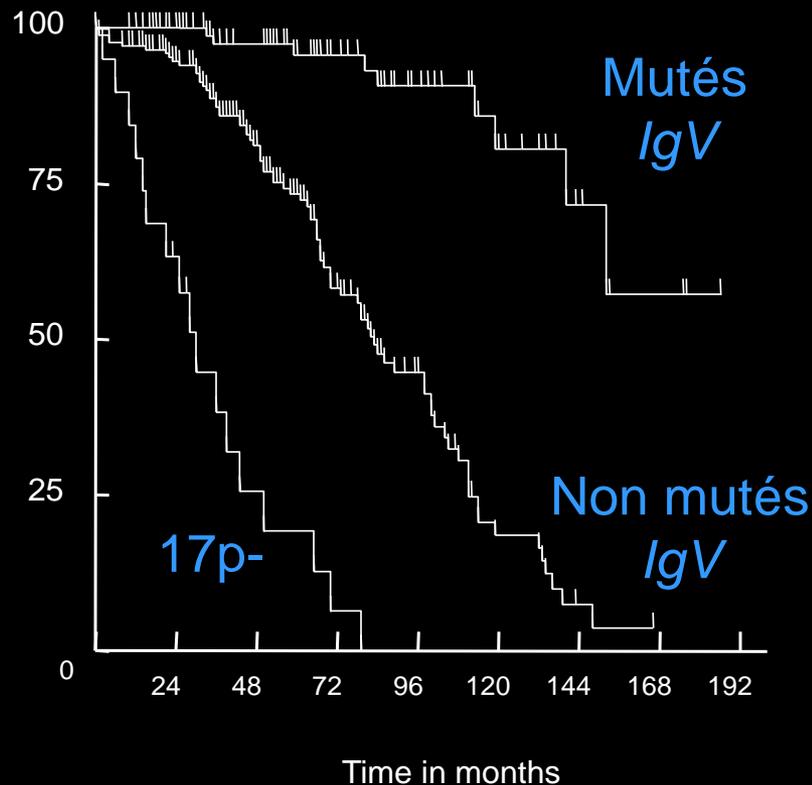
#### ■ valeur pronostique favorable

- délétion q 13-

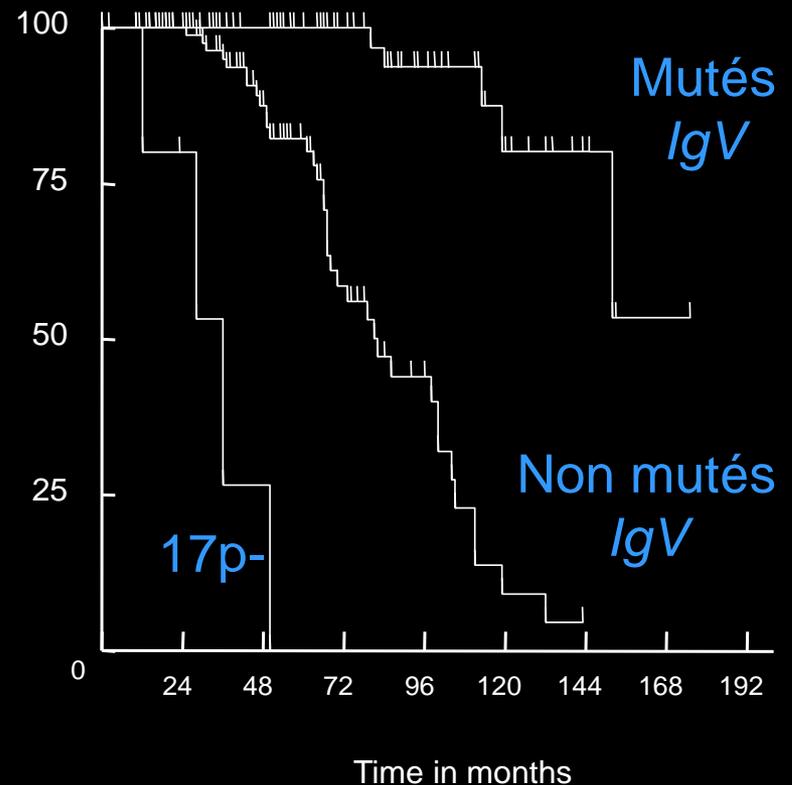


# LLC et survie selon le stade de Binet le statut mutationnel et la 17p:

All Patients (n=300)



Binet A (n=189)



# III - FORMES CLINIQUES

## A - FORMES IMMUNOLOGIQUES ( ou diagnostic différentiel)



\* **LLC B : 85 %** ➤ forme classique

\* **LLC T : < 5 %**

- prépondérance masculine
- clinique : SM isolée sans polyadp  
érythrodermie fréquente.
- L à "grands lymphocytes à grains"  
Lymphocytes T suppresseurs CD8 + CD56+  
associés à des manifestations rhumatologiques  
neutropénie profonde.



## B - LEUCEMIE PROLYMPHOCYTAIRE T DE GALTON

- forme très agressive
- splénomégalie +++, +/- hématodermie + AEG
- forte hyperlymphocytose faite de prolymphocytes B,  
plus immatures, **CD5-**

# IV - COMPLICATIONS

## 1) Complications hématologiques

*attention*

*ecn*

*+++*

### \* **Anémie :**

- a) **AHAI à Coombs direct +** auto AC chauds Ig+C' de spécificité anti rhésus ou agglutininémie froide IgM = C' + spécificité anti.
- b) **anémie centrale = érythroblastopénie**  
réticulocytose effondrée++
  - ☞ par envahissement
  - ☞ par AC anti-érythroblastes
- c) **anémie par carence martiale:**  
**craindre un cancer digestif associé**
- d) **anémie inflammatoire** si complication infectieuse.
- e) **anémie par dilution**
  - ☞ gammopathies monoclonales
  - ☞ SplénoM +++

### \* **Thrombopénie :**

- PTI => corticothérapie avec une moelle riche en mégacaryocytes
- thrombopénie centrale

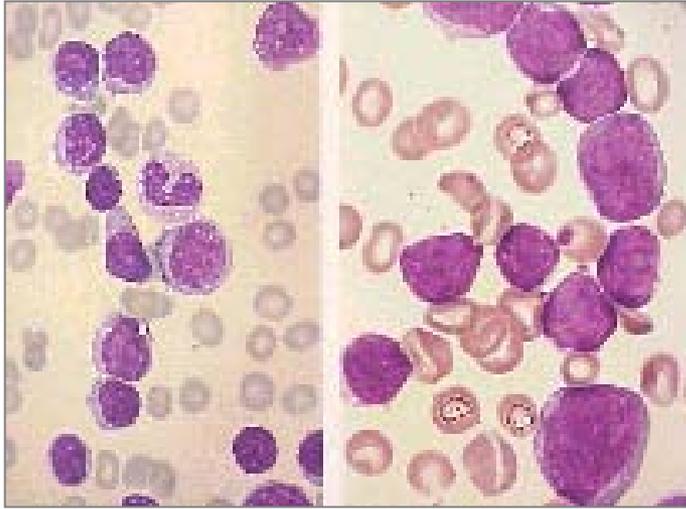
## 2) Complications infectieuses +++



- la cause habituelle de décès
- favorisées par plusieurs causes:
  - hypogammaglobulinémie
  - insuffisance médullaire
  - immunodépression iatrogène +++  
( corticoïde/fluda/campath)
- différents micro-organismes:
  - bactériennes
    - => germes encapsulés, pneumocoque.....
  - virales (herpés, zona,.....)
  - pneumopathies.....
    - => pneumocystis carinii

*attention*  
*ecn*  
*+++*

### 3) Transformation ou sd de Richter+++



- évolution vers un lymphome agressif (10 % des cas)
- évoquée devant:
  - poussée rapide et asymétrique d' une adp
  - signes généraux,
  - élévation des LDH
- diagnostic : biopsie zone lymphoïde instable
- très mauvais pronostic

### 4) Association fréquente à des cancers+++

- car sujets âgés + déficit immunitaire
- digestifs et cutanés

## V - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

### 1) Chez l'enfant : *pas LLC +++*

Toutes les lymphocytoses sont bénignes  
(coqueluche, maladie de Carl-Smith, EBV..)

*Chez l'enfant ->  
lymphocytoses bénignes*

### 2) Chez l'adulte :

*Chez l'adulte ->  
lymphocytoses malignes*

#### a) **lymphocytoses réactionnelles** (rarissimes)

- < 40 ans,
- maladies infectieuses virales, transitoires

#### b) **lymphocytoses B monoclonales MBL ou**

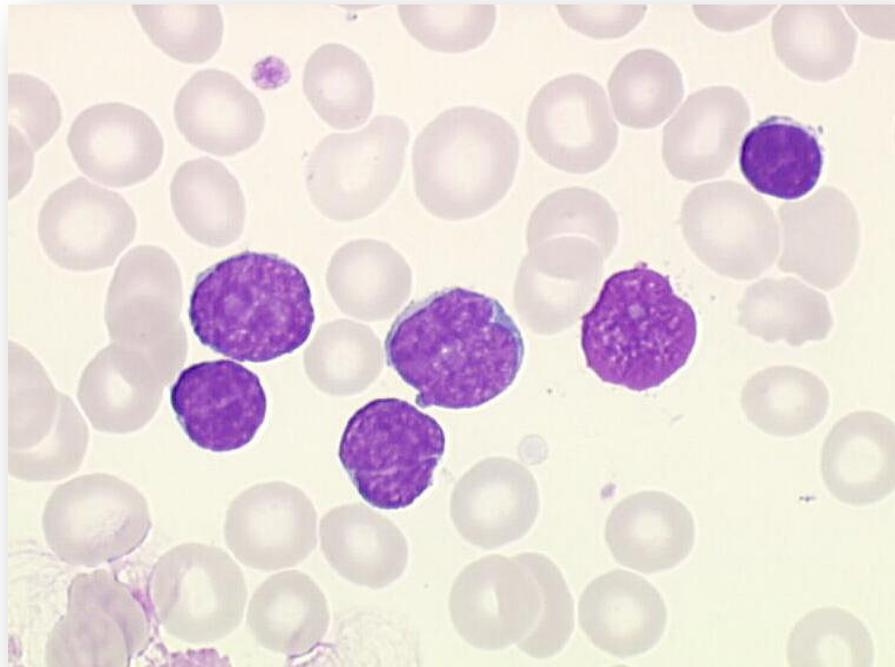
- lymphocytose B <5000/mm<sup>3</sup>
- pas de signes de LLC

## b) Lymphocytoses malignes B sanguines

la cytologie et l'immunophénotype éliminent les autres causes d'hyperlymphocytoses +++

=> les phases leucémiques des lymphomes B CD5+

↳ **Lymphomes du manteau** bcl1+  
cytologie à noyau encoché et nucléole  
CD19+ CD5+ **CD23-** contrairement aux LLC **CD23+**



=> les autres lymphomes B leucémisés sont CD5-

↳ *lymphomes folliculaires*

- centrocytiques bcl2+
- masses abdominales souvent volumineuses

↳ *Lymphomes spléniques villeux*

- femmes 70 ans
- splénomégalie
- IgM monoclonale
- lymphocytose B CD5- avec villosités de surface

↳ *lymphomes lymphocytiques*

- formes très proches, l'une à point de départ ganglionnaire et l'autre médullaire.

↳ *Waldenström et les lymphomes lymphoplasmocytaires*

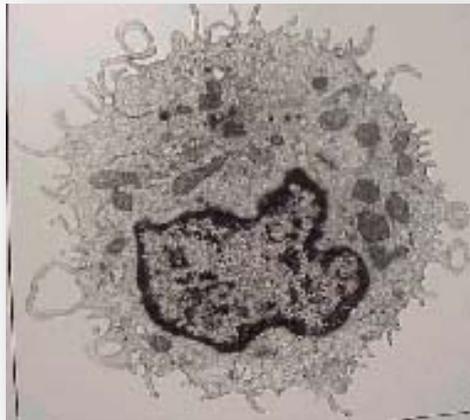
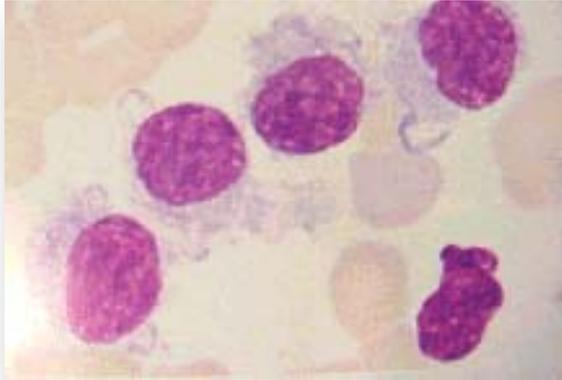
- peut se discuter dans LLC avec IgM
  - infiltration lymphocytaire homogène dans LLC
  - infiltration *lymphoplasmocytaires CD5-* dans W

## c) Leucémie à tricholeucocytes (HCL):

➤ peut se discuter dans les LLC avec splénomégalie

☞ NFS: **pancytopénie + lymphocytes chevelus** (HCL)  
hyperlymphocytose en VA (LLC)

☞ BOM: **myélofibrose** lymphoïde (HCL)  
lymphocytose sans fibrose(LLC)



	LLC	HCL
Clinique	Polyadenopathies Mais forme splénomégalies isolées	Splénomégalie
NFS	Hyperlymphocytose Isolée Ombres de Gumprecht	Pancytopénie Leucocytes chevelus monocytopénie
MO	Prolifération lymphocytaire	Déserte
BOM	Prolifération lymphocytaire sans fibrose	Myélofibrose lymphoïde

## VI - TRAITEMENT

### 1) Objectifs:

- chez les sujets agés:  
contrôler la maladie en respectant la qualité de vie
- chez les sujets jeunes  
objectif plus incisif guidés par les facteurs pronostics

### 2) Moyens :

- stades A non progressifs: **abstention**
- stades A progressifs /B et C sans facteur de risque
  - sujet jeune: **RFC: Rituximab, Fludarabine, Endoxan**
  - sujet agé: **RB: Rituximab+Bendamustine**
- Présence d'une 17p
  - inhibiteurs de Bruton tyrosine kinase: **Ibrutinib** ( Imbruvica)
  - inhibiteurs du PI3K: **Idelalisib** (Zydelig)
- si AHA1 ou PTI associés: **corticothérapie voir Mabthéra**
- prévention du risque infectieux
  - **Bactrim ( ou pentacarina) /Zelitrex**
  - **vaccination sauf vaccins vivants**
- si complications infectieuses et hypogamma<4g/l
  - **gammaglobulines**
- Formes graves: **allogreffes** à conditionnement atténué immunosuppresseur

