

LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE

DEFINITION

I - FORME TYPIQUE

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

II - FORMES CLINIQUES

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

III- CLASSIFICATION

IV - COMPLICATIONS

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

V - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

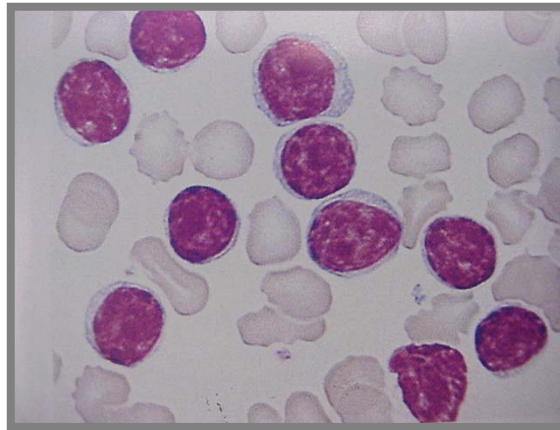
VI - TRAITEMENT

LEUCEMIE LYMPHOÏDE 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.



➤ 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 ggl très localisées → maladie + agressive.

➤ Maladie clonale

- ↪ 95 % clone lymphocytes B avec Iglo surface toutes la même chaîne légère et la même chaîne lourde
- ↪ 5 % clone lymphocytes T??????? discuté

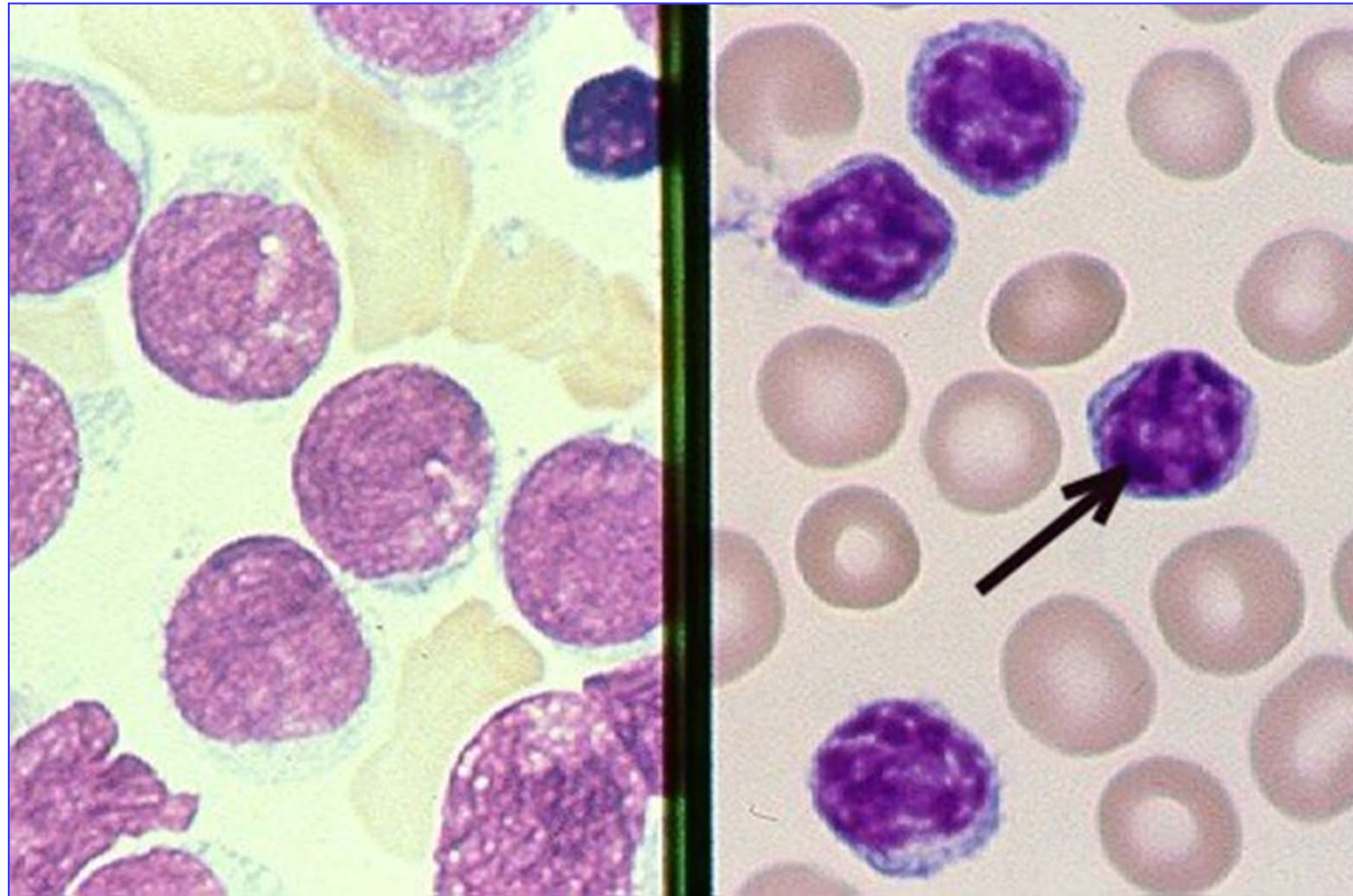
➤ Maladie lymphocytaire : lymphocytose $> 4.10^9$ /L

- ↪ anomalies Immunoglobulines
- ↪ hypogammaglobulinémie
- ↪ dysglobulinémie

➤ pathologie du sujet de >60ans

- < 10% ont <50ans
- 1-2% seulement ont <40ans

Leucémie Lymphoïde Chronique: aspect cytologique

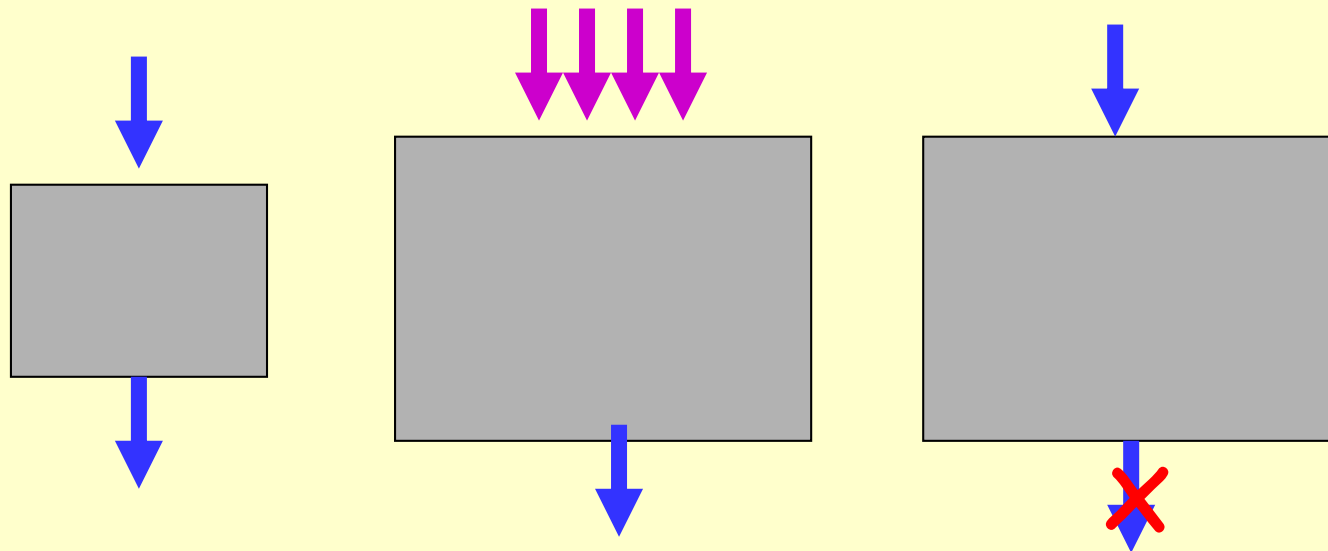


Leucémie aigüe

LLC

➤ Maladie + cumulative que proliférative

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



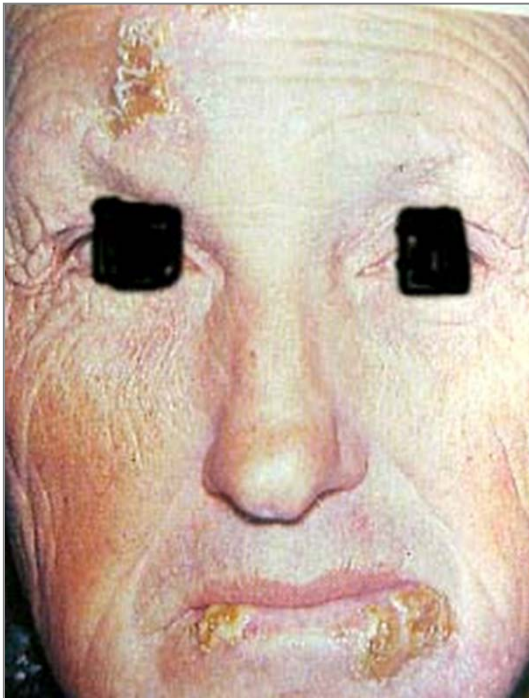
➤ Evolution:

- ↪ 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'adulte de 64 ans

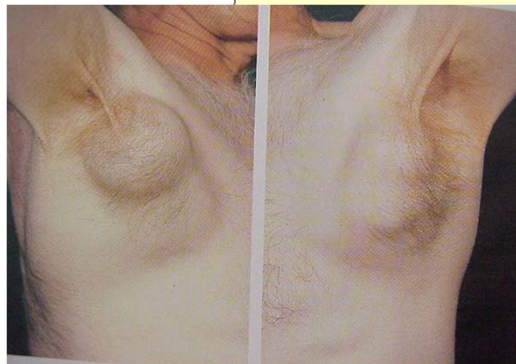
A - CIRCS DIAGNOSTIQUES



➤ début *insidieux*, découverte sur :

- ☞ une NFS systématique = lymphocytose
- ☞ polyadénopathies + splénomégalie
- ☞ 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

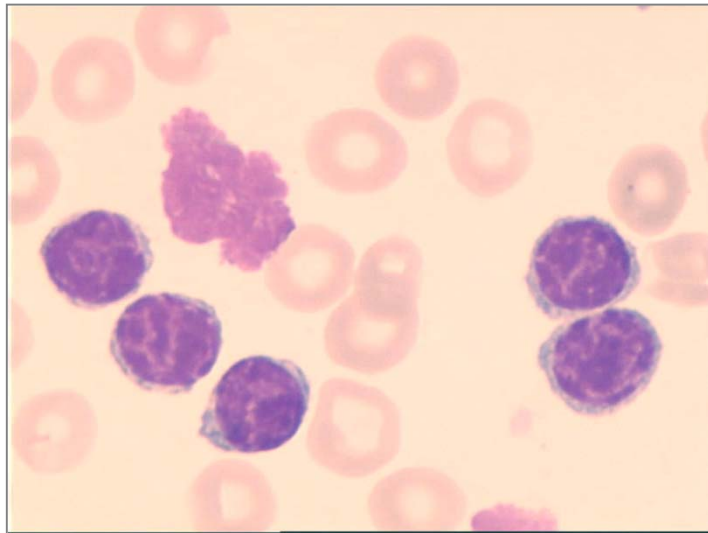
.....le syndrome tumoral est absent au début

C - SIGNES BIOLOGIQUES

a) NFS :

➤ hyperleucocytose :

constante retrouvée sur plusieurs NFS
mais d'intensité variable



☞ $> 4\ 000/\text{mm}^3$ en valeur absolue de
5000 \rightarrow 30 000 \rightarrow 100 000/ mm^3

☞ petits lymphocytes matures monomorphes
morphologiquement normaux 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(+)
co-exprimant de façon anormale un marqueur T CD5+
CD23+ (/ -)

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

qui permet d'affirmer le diagnostic de LLC
par un score de 0 à 5 : score de Matutes >4/5

à savoir +++

*attention
internat
+++*

c) Les autres examens n'ont aucun intérêt diagnostic +++

➤ **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 poussée lymphomateuse.

f) BILAN PROTEIQUE:

☞ 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

III- 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
A	< 3 aires lymphoïdes	Hémoglobine > 10 g/dl Plaquettes > 100000/mm ³	63	idem pop. même âge
B	> 3 aires lymphoïdes atteintes		30	intermédiaire(7 ans)
C	quelque soit le nombre d'aires lymphoïdes atteintes	Hémoglobine < 10 g/dl Plaquettes < 100000/mm ³	7	médiane : 18 mois

BILAN PRONOSTIQUE:

Les stades A peuvent

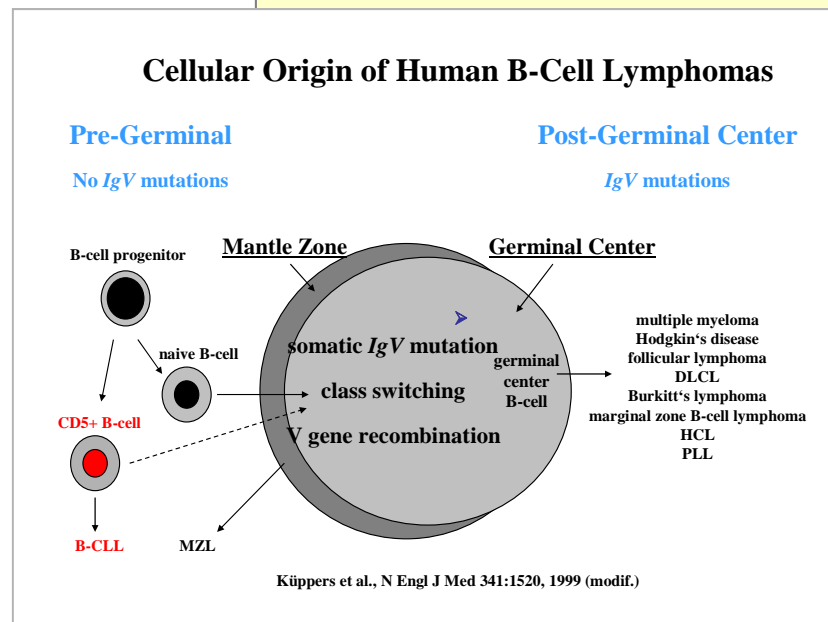
- rester en stade A (50%)
- évoluer en maladie nécessitant un traitement (50%)

*pour ceux qui veulent
en savoir +*

=> nécessité de dépister les formes avec un potentiel évolutif

➤ *LDH, β 2microglobuline, CD23s, CD38*

➤ *Profil mutationnel des gènes VH*



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

=> mauvais PN +++

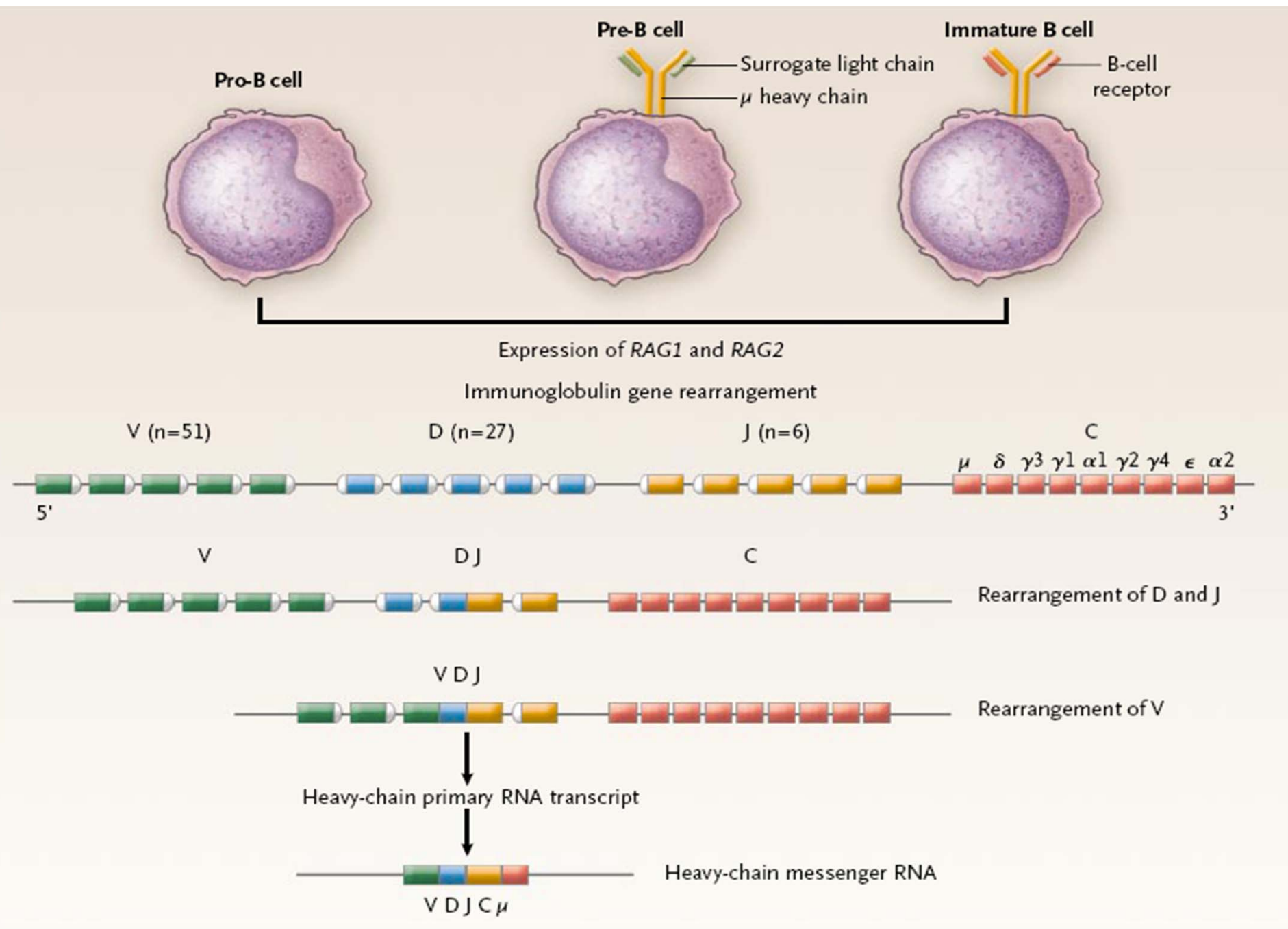
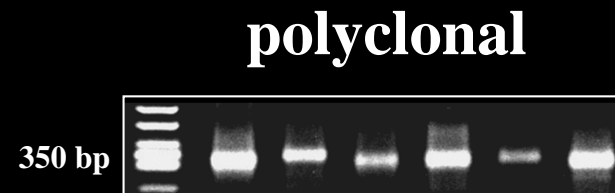
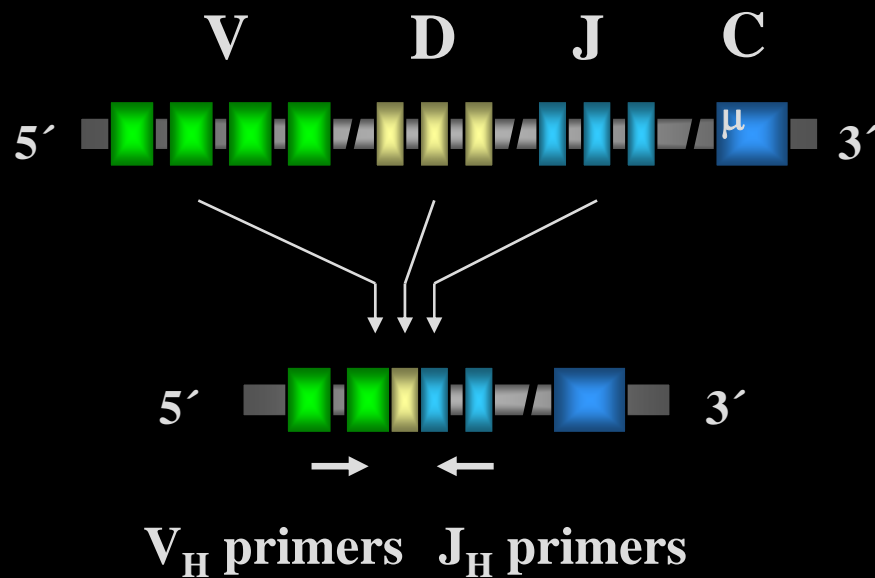


Figure 1. Normal Development of a B Lymphocyte.

IgV_H Mutation Analysis

Multiplex-PCR

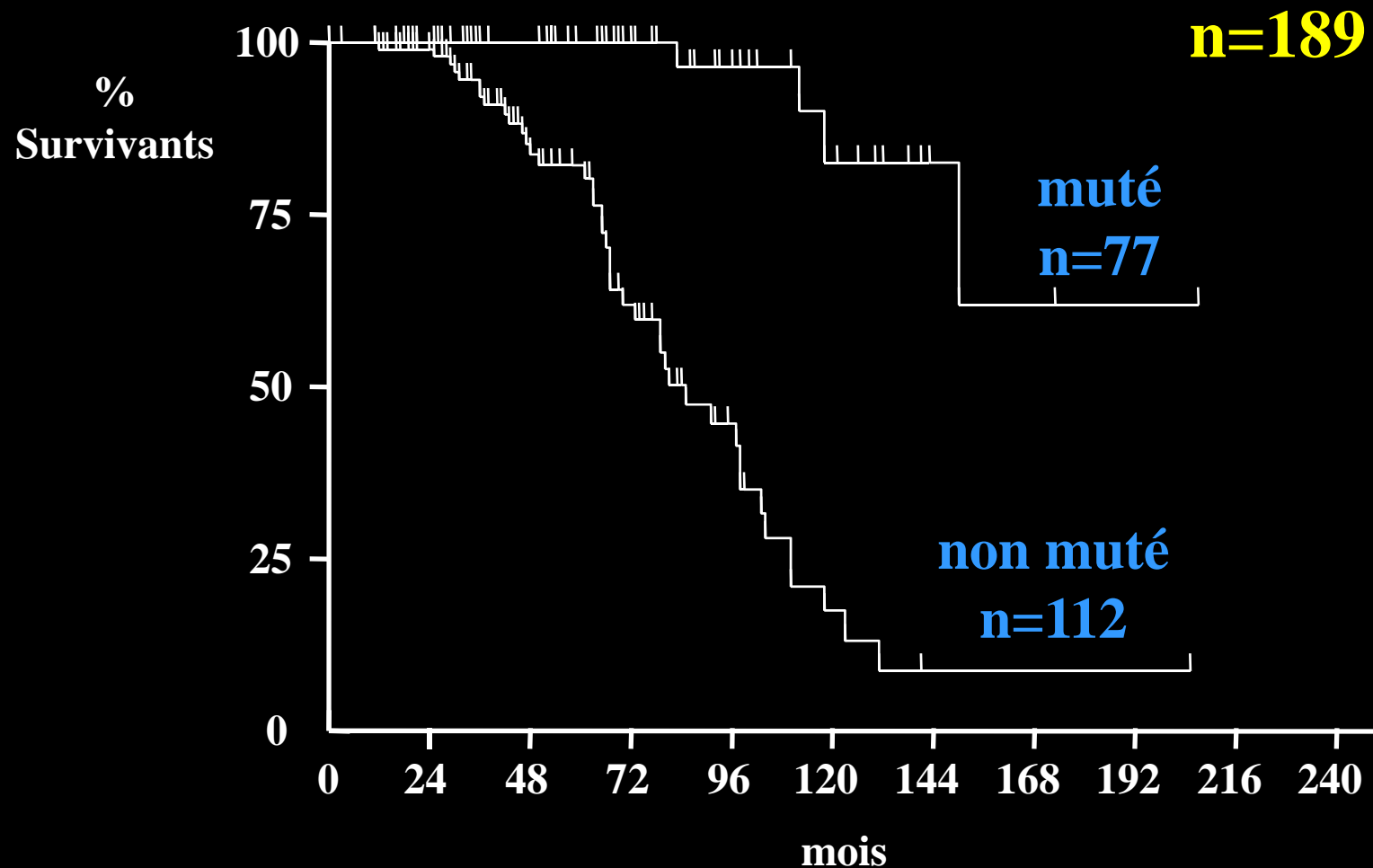


V_H 1 2 3 4 5
6

- direct sequencing
- automatic genetic analyzer

LLC Stade A de Binet :

Survie globale IgV Muté vs. Non muté



➤ *étude cytogénétique des lymphocytes:*

•
☞ à la recherche d'anomalies non aléatoires

☞ délétion 17 p- (perte du p53)

prédiction d'une résistance à la fludarabine

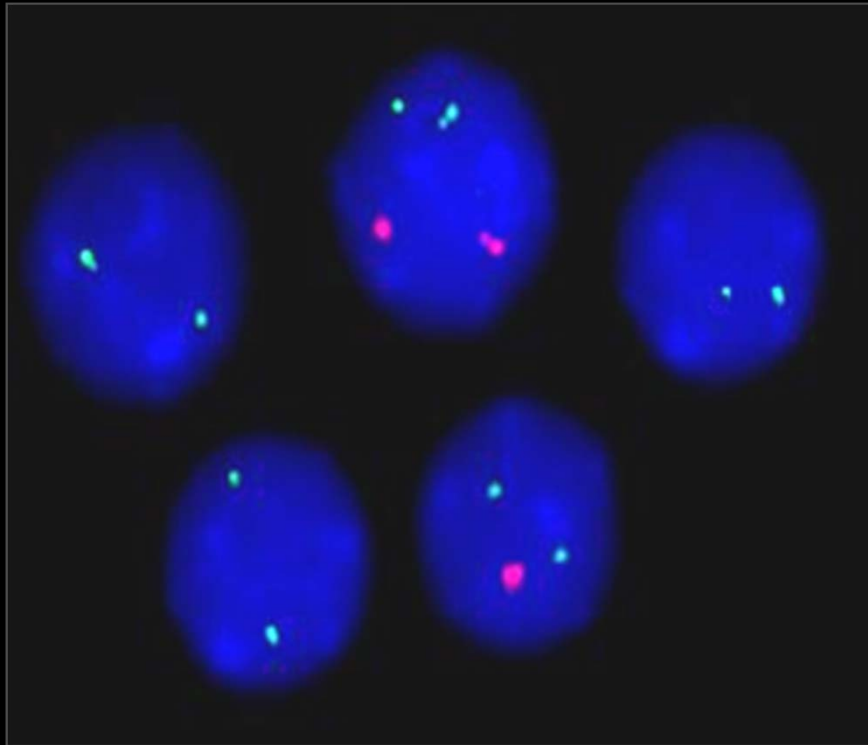
☞ délétion 11q-

☞ *valeurs pronostic défavorable*

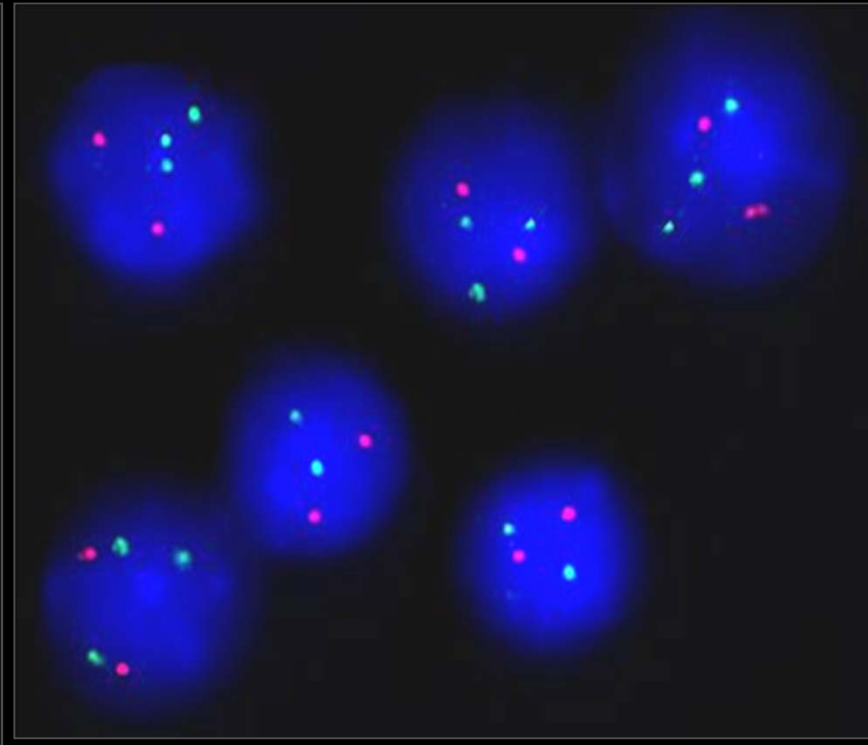
☞ délétion q 13-

☞ *valeurs pronostic favorable*

Molecular Cytogenetics in CLL

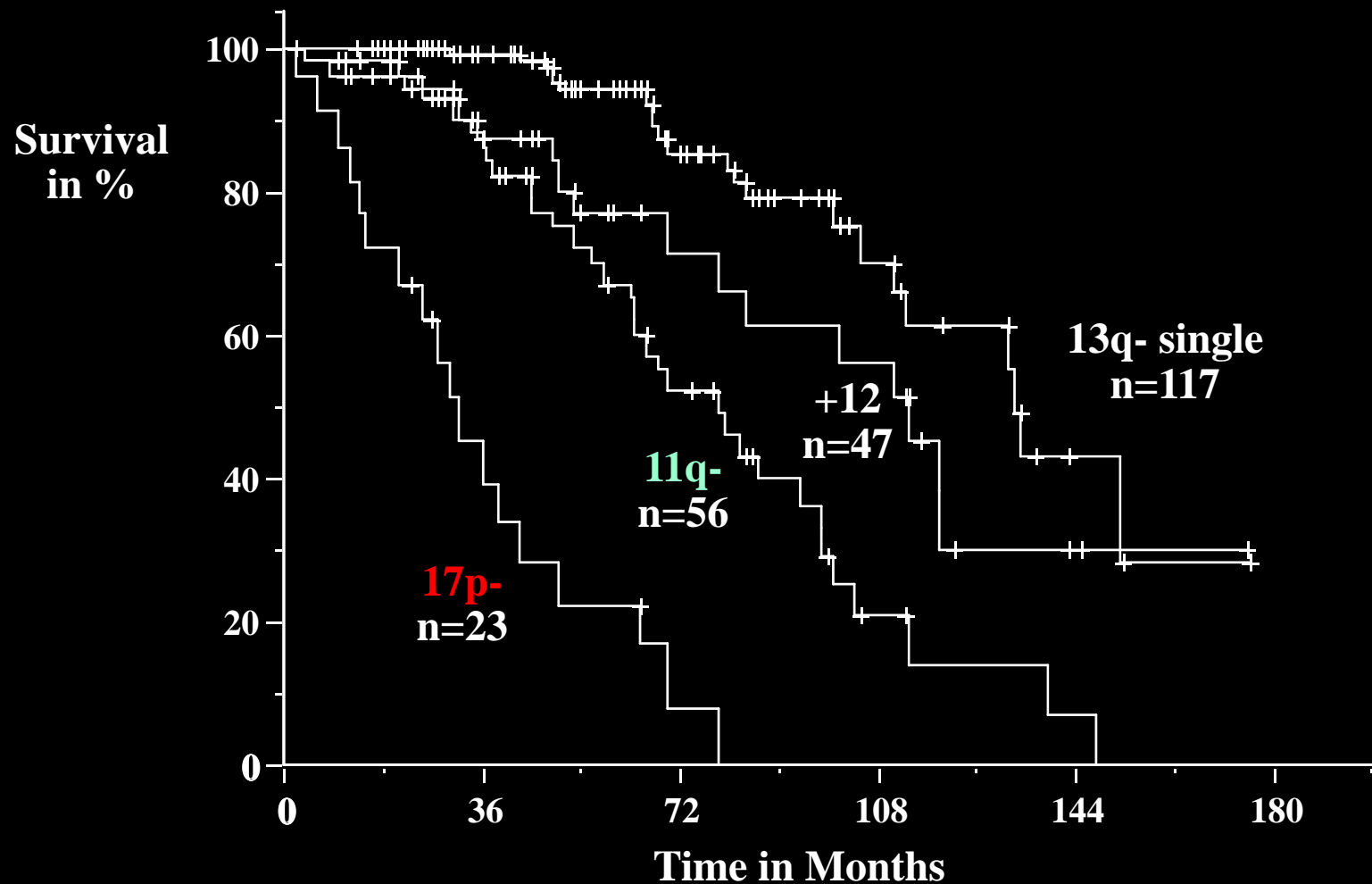


13q14 deletion



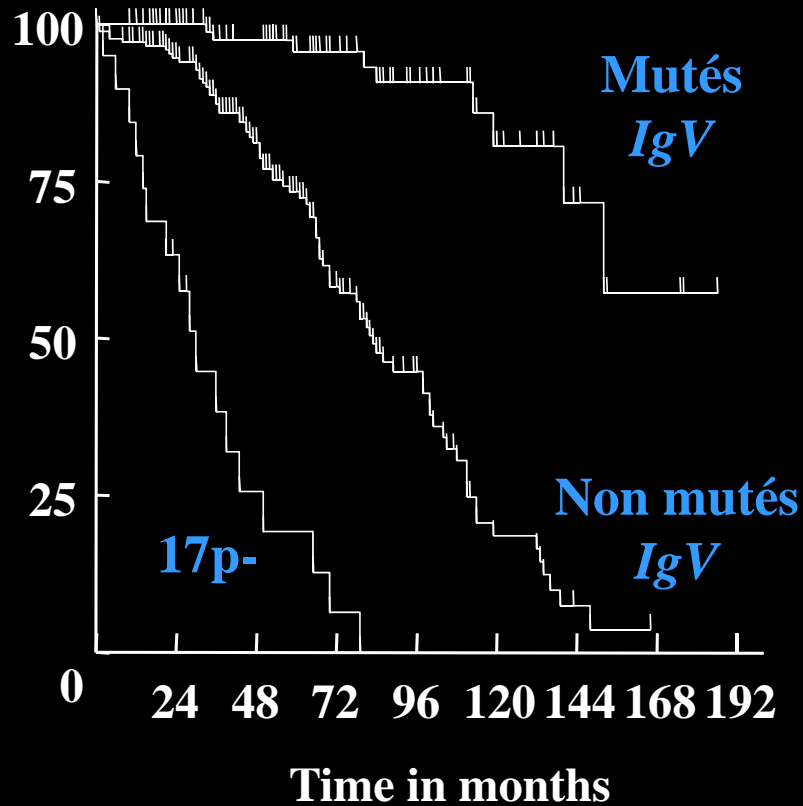
trisomie 12q13

Aberations Genomiques et Survie ds la LLC

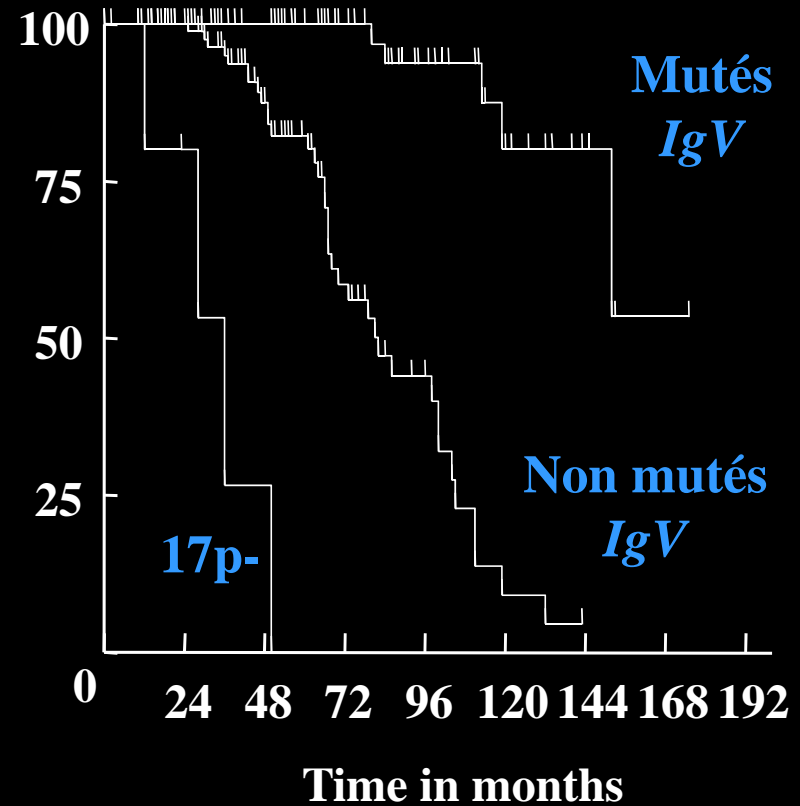


LLC et survie:

All Patients (n=300)



Binet A (n=189)



II - 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

* *Anémie :*

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

*attention
internat
+++*

* *Thrombopénie :*

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

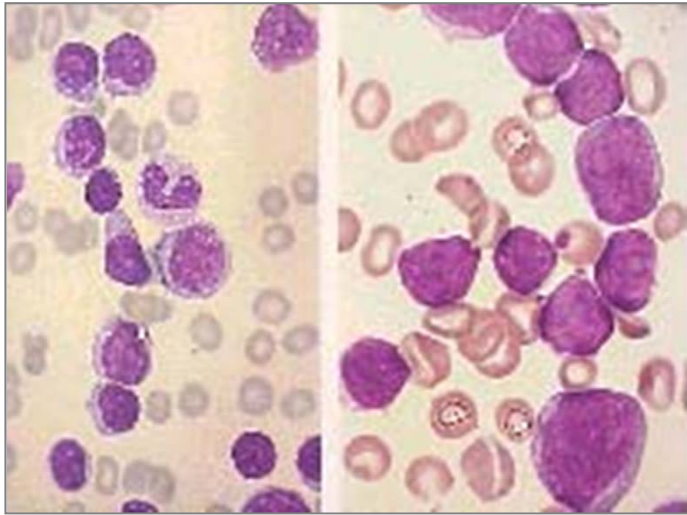


2) Complications infectieuses +++

- 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
internat
+++*

3) Transformation ou sd de Richter+++



- évolution vers un lymphome agressif (10 % des cas)
- évoquée devant:
 - poussée asymétrique d'une adénopathie
 - 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..)

*Chez l'enfant ->
lymphocytoses bénignes*

2) Chez l'adulte :

a) **lymphocytoses réactionnelles** (rarissimes)

- < 40 ans,
- maladies infectieuses virales, transitoires

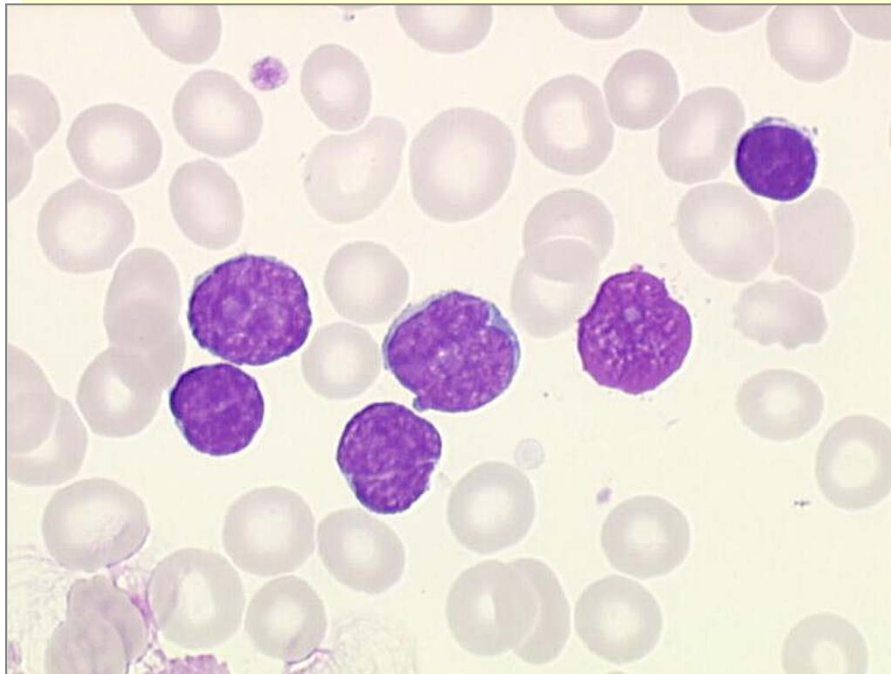
*Chez l'adulte ->
lymphocytoses malignes*

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 lymphocytiques*

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

↳ *Lymphomes spléniques villeux*

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

↳ *Waldenström et les lymphomes lymphoplasmocytaires*

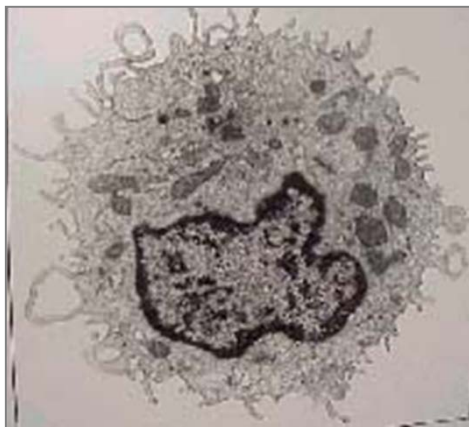
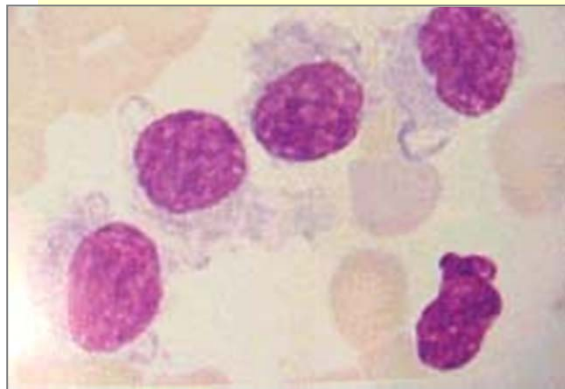
- peut se discuter dans LLC avec IgM
 - infiltration lymphocytaire homogène dans LLC
 - infiltration **lymphoplasmocytaires CD5-** dans W

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	Pancytopénie Leucocytes chevelus monocytopénie
MO	lymphocytose	Déserte
BOM	Prolifération lymphocytaire sans fibrose	Myélofibrose

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 :

- **abstention** pour les stades A car risque augmenté de cancers sous Chloraminophène.
- anciens traitements :
 - ☞ *chimiothérapie per os*
 - **Chloraminophène° Chlorambucil per os**
tt continu: 0,1 mg/kg/j
tt discontinu: 0,3 à 0,4 mg/kg/j 5j/m
 - **Endoxan°, Cyclophosphamide**
 - ☞ *polychimiothérapie*
 - miniCHOP
Cyclophosphamide, oncovin, prednisone, Anthracycline
- **corticothérapie si AHAI ou PTI associés**
- **splénectomie**

➤ nouvelles approches :

☞ analogues des purines :

- *Fludarabine* +++

25mg/m² x5J /mois

- *Fludarabine + Endoxan* en cures mensuelles

Attention à l'effet lymphopéniant

☞ anticorps monoclonaux:

- *anti CD52 Campath*

attention au risque infectieux++++

- *anti CD20 Rituximab*

☞ Association FCR

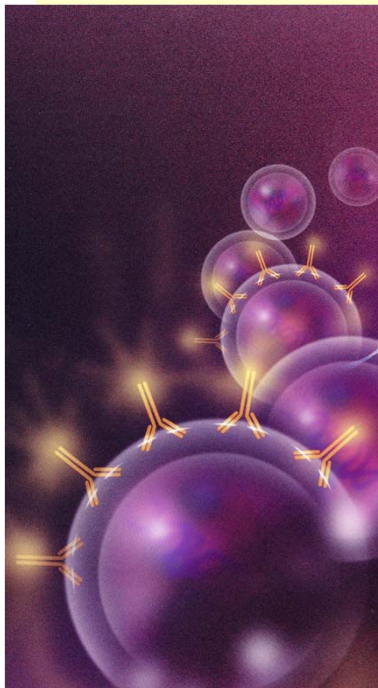
- *Fludarabine-Endoxan-Rituximab*

☞ les greffes auto et allo

cas de guérison ???

Mais toxicité +++

À suivre les mini-allogreffes



2) Indications

* *Stade A :*

- consensus : abstention +++
- Chloraminophène **si temps de doublement rapide <1an**
ou si progression du syndrome tumoral hématopoïétique

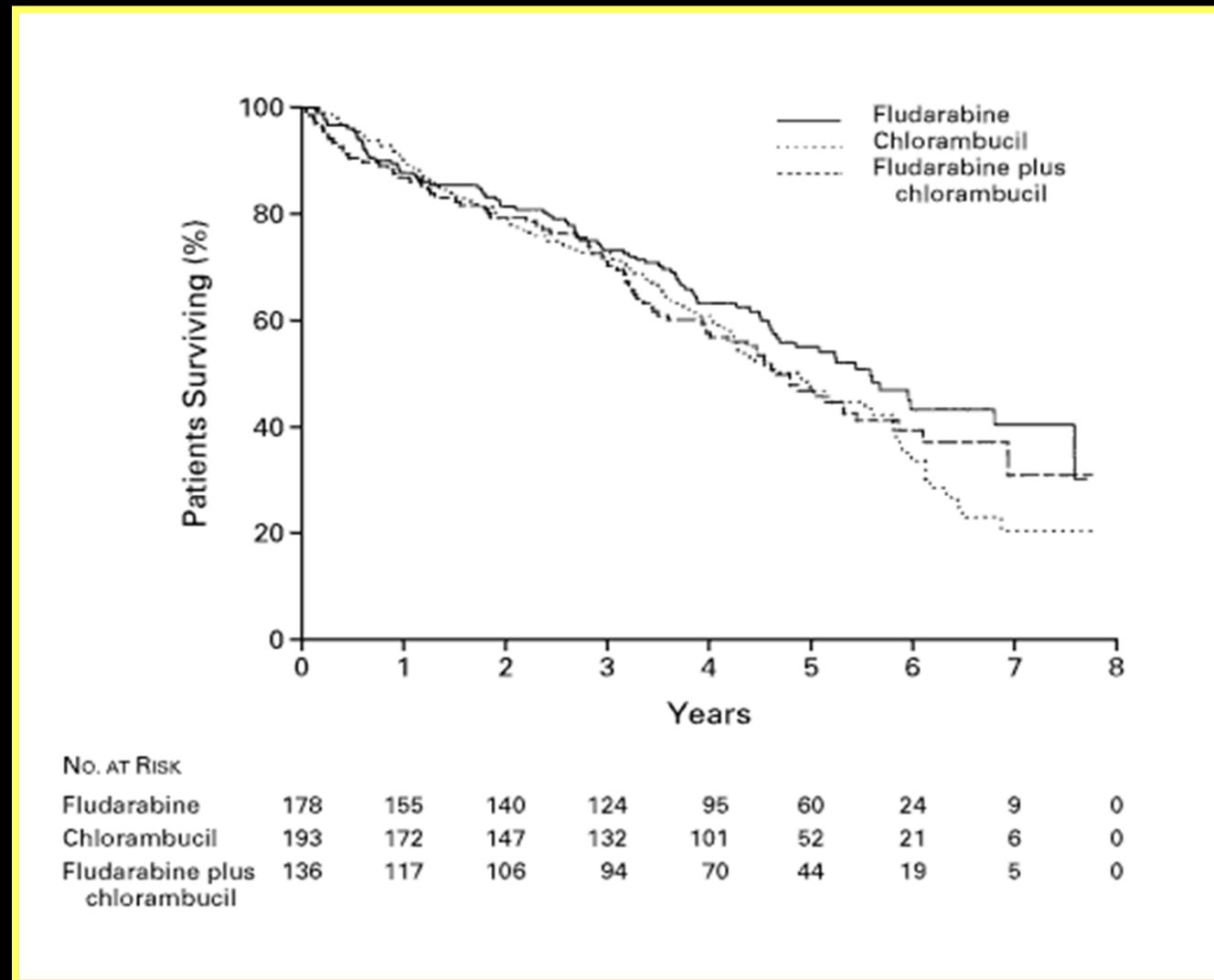
* *Stade B et C pas de consensus:*

- **Fludarabine** (contr'indiqué si Coombs +)
- en cours d'évaluation protocolaire dans des essais prospectifs:
 - ➔ **Fludarabine + Endoxan**
 - ➔ **Campath pour purge in vivo**
 - ➔ Intensifications par autogreffe de cellules souches

* *Indications particulières :*

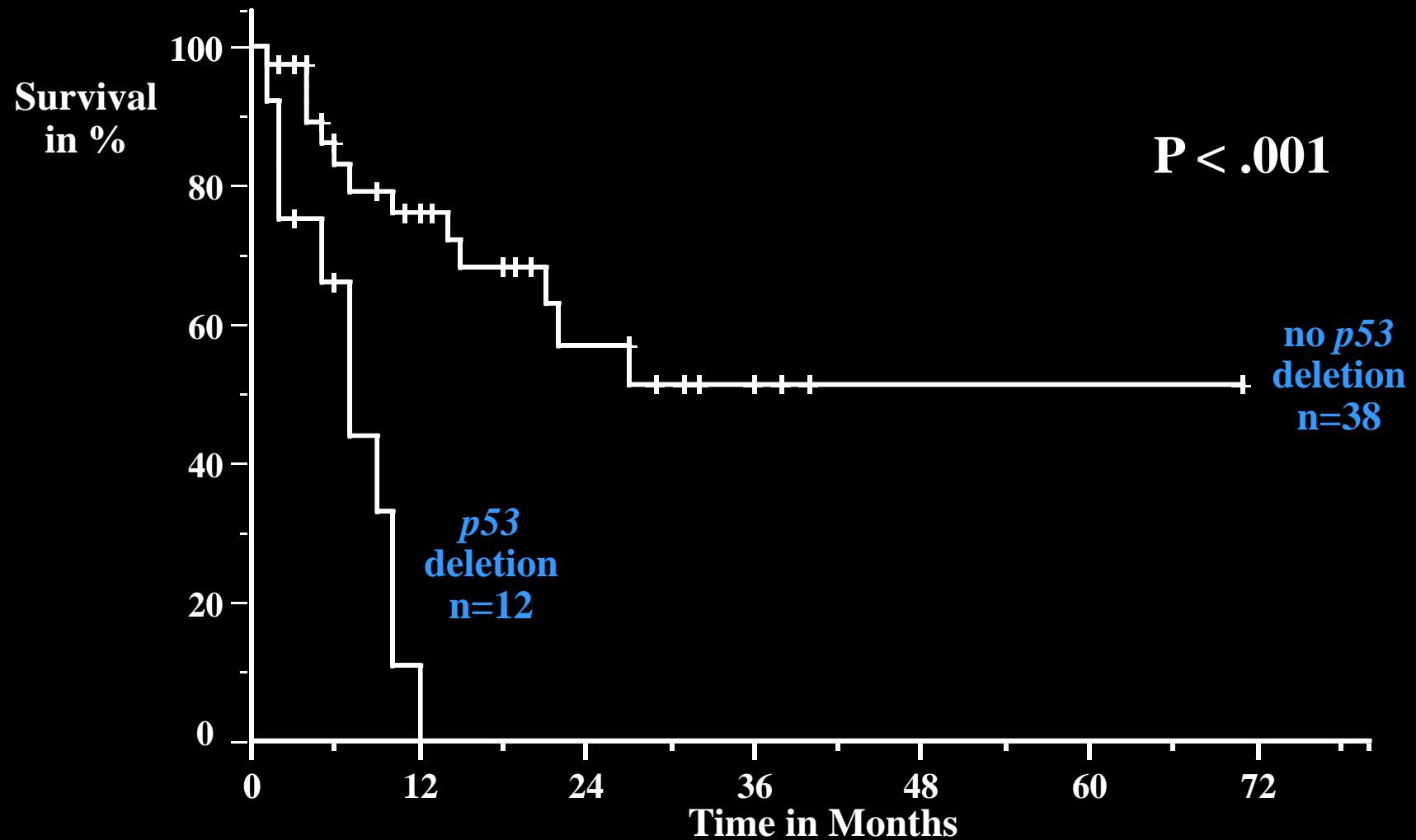
- **corticothérapie** si AHAI ou PTI
- **splénectomie** si complications immunologiques.
- **gammaglobulines** si complications infectieuses + hypogammma <4g/l
- **vaccinations:**
 - contr'indication la fièvre jaune car virus vivants atténués
 - possibles mais efficacité ?
 - pneumocoque
 - grippe (= > penser à vacciner le conjoint).

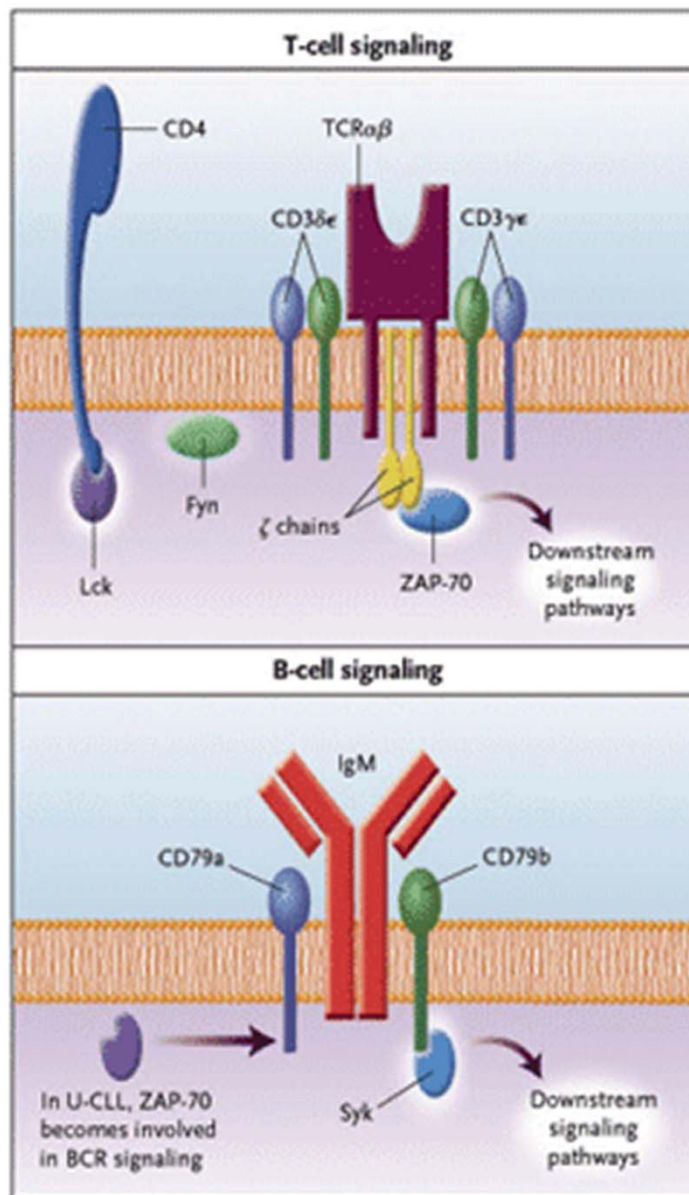
Fludarabine vs. Chlorambucil as Primary Treatment for CLL



Rai et al., N Engl J Med 343:1750, 2000

p53 Mutation prédictif de chimiorésistance aux analogues puriques





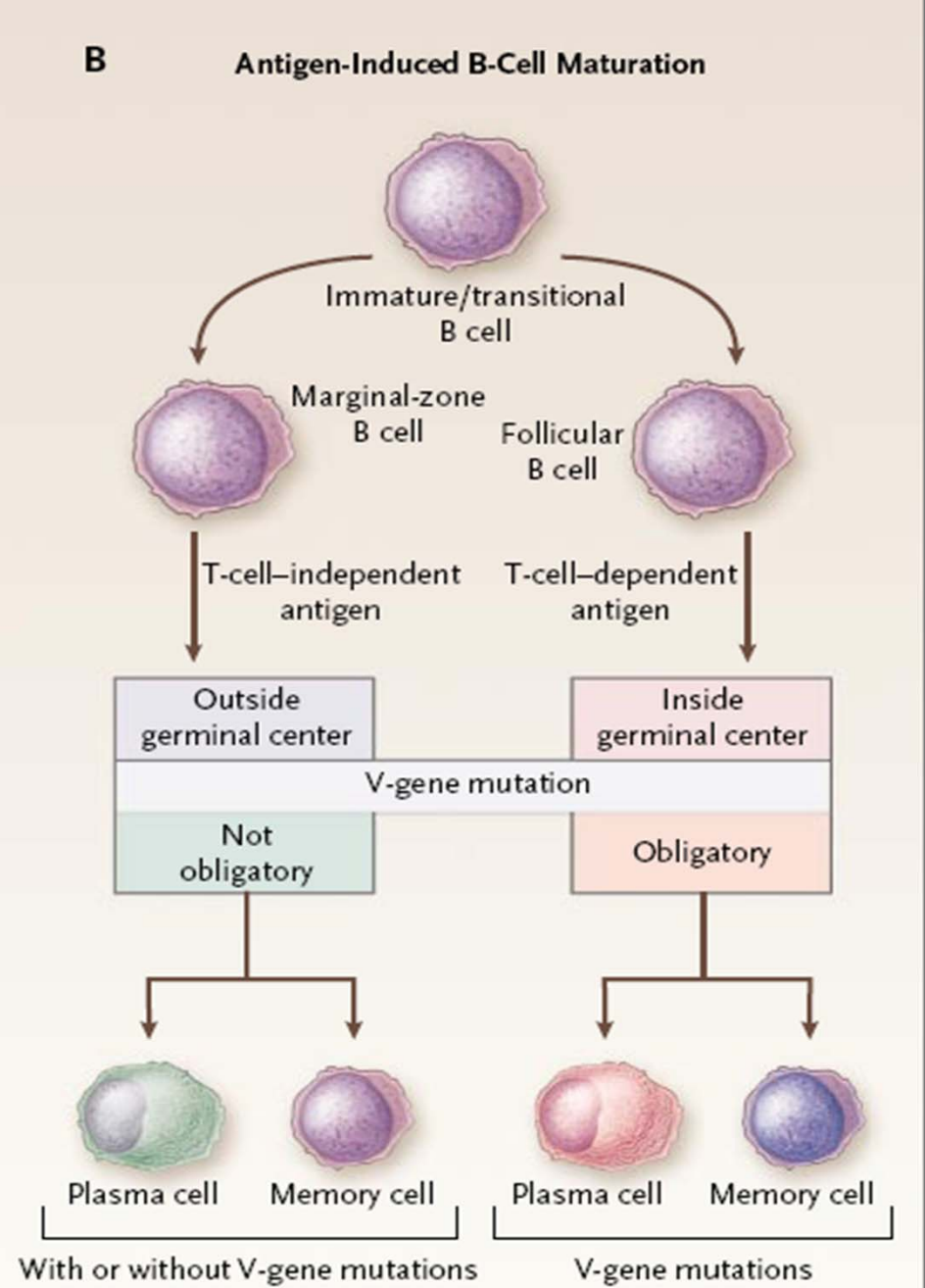
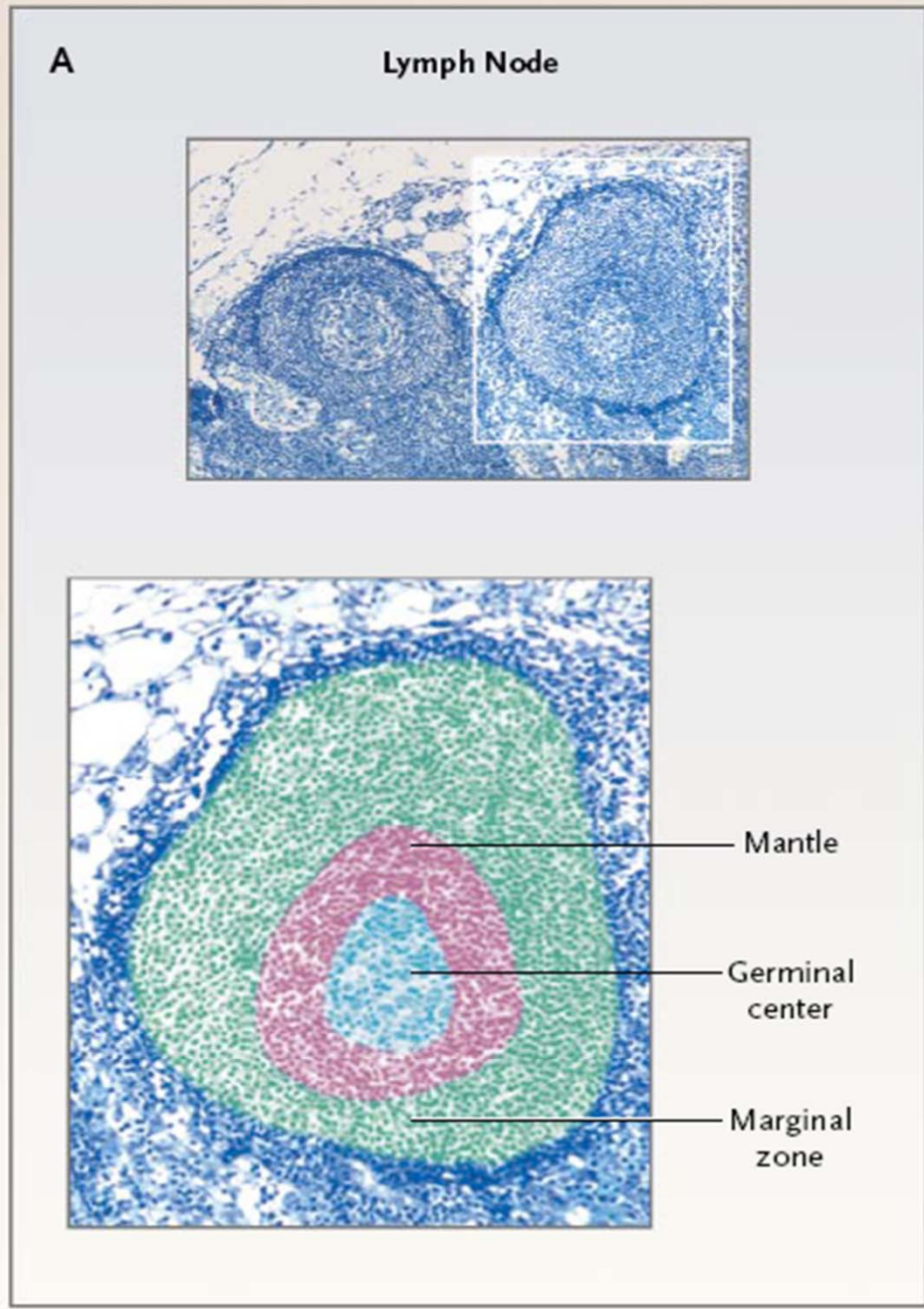


Figure 2. A Comparison of Pathways of B-Cell Maturation According to T-Cell Dependency.