

Diagnostic des leucémies lymphoïdes chroniques (LLC)

Item n°163 : Leucémies lymphoïdes chroniques. Diagnostiquer une LLC

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une hémopathie maligne caractérisée par l'expansion clonale de lymphocytes de phénotype le plus souvent B et de morphologie normale.

C'est la leucémie la plus fréquente ; elle atteint des personnes de plus de 40 ans (moyenne de 65 ans).

Le diagnostic est évoqué sur l'hémogramme et la lymphocytose excessive qu'il montre. Il est confirmé par l'immunophénotype.

La prise en charge de cette maladie a bénéficié de l'introduction de tests moléculaires visant à évoluer le risque évolutif et prédire la chimiorésistance.

D'évolution régulièrement fatale, elle peut en fait avoir une durée de survie très variable en fonction du moment du diagnostic : de 2 à plus de vingt ans.

FORMES CLINIQUES

1. **La forme typique** : rencontrée chez un homme (2H/1F) de 65 ans elle associe :
 - Une altération modeste de l'état général : parfois fatigue, peu ou pas d'amaigrissement, pas de fièvre, dans certains cas des sueurs nocturnes.
 - Des adénopathies superficielles multiples, cervicales, mais aussi axillaires et inguino-crurales ; elles ne sont pas douloureuses ; élastiques, mobiles et non fixées, de 1 à 2 cm de diamètre, leurs caractéristiques classiques est d'être symétriques et bien tolérées.
 - Une splénomégalie modérée.
 - Les amygdales palatines sont parfois volumineuses ;
 - Le foie a le plus souvent une taille normale
 - Sur l'hémogramme : une hyper leucocytose qui peut dépasser $100\ 000/\text{mm}^3$; elle est le fait d'un excès de petits lymphocytes de morphologie normale (matures). Dans ces formes initiales, le taux d'hémoglobine, des plaquettes et des polynucléaires est le plus souvent normal.
 - Le myélogramme : moelle de densité normale ou riche, lymphocytose excessive faite des mêmes PL d'apparence normale et mature, supérieure à 25%. Cet examen n'est plus demandé en première intention sauf s'il existe une cytopénie associée.
 - La biopsie de moelle lorsqu'elle est faite, confirme l'infiltration lymphocytaire excessive ; elle est nodulaire au début de la maladie puis devient progressivement diffuse. En pratique, cet examen n'est pas indiqué.
 - L'immunophénotype des lymphocytes, réalisé à partir du sang est l'examen clé du diagnostic. Le phénotype B est caractérisé par l'expression des antigènes membranaires CD19 et CD 20. Ce sont des lymphocytes B monoclonaux car ils ne possèdent qu'un seul type de chaînes légères des immunoglobulines à leur surface : kappa ou lambda. Ces cellules expriment l'antigène CD 5 sur leur membrane. Enfin, ils expriment l'antigène CD23 mais pas le FMC7. Au sein des autres lymphopathies chroniques, l'expression de l'ensemble de ces marqueurs spécifie le diagnostic de LLC sur la base du score de Matutes prenant en compte l'ensemble des déterminants de membrane : un score de 4/5 ou 5/5 assurant le diagnostic.

- Sur l'électrophorèse des protéides, les gammaglobulines peuvent être diminuées. Ce trait est surtout observé dans les LLC vieilles. L'hypogammaglobulinémie explique la survenue d'infections à pyogènes (streptocoques et pneumocoques) notées au cours de l'évolution ou comme incident révélateur. L'existence d'un composant monoclonal (IgG ou IgM) n'est pas exceptionnelle et ne doit pas faire revoir le diagnostic en faveur d'un myélome ou d'une maladie de Waldenström.
- La radiographie pulmonaire est normale. S'il est réalisé, l'examen tomodensitométrique thoraco-abdomino-pelvien révèle la présence de petits ganglions médiastinaux, rétro-péritonéaux et mésentériques de 1 à 2 cm de diamètre, non compressifs. Contrairement au bilan d'extension réalisé dans le contexte des lymphomes malins, cet examen est ici considéré, sauf exception, comme inutile.

Analyses moléculaires à visée pronostiques :

Afin d'aider le clinicien dans ces choix thérapeutiques difficiles, la biologie offre aujourd'hui des outils performants visant à déterminer l'agressivité naturelle de maladie et prédire la réponse à la chimiothérapie : ces marqueurs pronostics sont :

L'analyse cytogénétique : les délétions du chromosome 17p (p53) (10% des cas) ou du chromosome 11q (ATM) (20% des cas). Ces anomalies sont détectées en routine par hybridation in situ sur cellules interphasiques (FISH).

Le profil mutationnel des Ig : les cellules de LLC sont de type B ; elles ont donc réarrangé le VDJ ; par contre, elles peuvent avoir ou non rencontré l'antigène et donc procéder ou non à une hypermutation somatique (50% des cas) : profil « non muté » ou « hypermuté ».

L'expression de la protéine ZAP70 (analyse en cytométrie en flux).

Ainsi, la perte de p53 (ou d'ATM), un profil non muté et la présence de ZAP70 confèrent un pronostic défavorable (médiane de survie avec les traitements conventionnels de 3 ans).

En résumé : Un malade âgé de plus de 50 ans qui présente des adénopathies superficielles de taille modeste, associées à une lymphocytose sanguine absolue et persistante. L'immunophénotype suffit dans la majorité des cas à confirmer le diagnostic et rend inutile la pratique du myélogramme. Ce dernier examen, a fortiori la BOM, sont à réserver aux situations douteuses où la morphologie ou le score de Matutes ne permettent pas d'exclure une autre lymphopathie (lymphome +++).

2. **La forme silencieuse** : elle est très souvent rencontrée ; le malade n'exprime aucune plainte ; aucune anomalie n'est retrouvée à l'examen clinique. Un hémogramme pratiqué de façon systématique à titre de bilan a montré une hyper leucocytose , souvent modeste avec lymphocytose absolue anormalement élevée (supérieure à 4000/mm³), stable dans le temps ; l'hémoglobine et les plaquettes sont normales ; Ces formes initiales de LLC peuvent rester asymptomatiques pendant de nombreuses années, mais la maladie peut aussi évoluer vers une forme symptomatique à traiter.

Globalement, la médiane de mise en route du traitement est autour de 4 ans à partir du diagnostic.

3. Les formes compliquées :

Complications infectieuses :

- Surinfections bactériennes : ORL (sinusites, otites), bronchiques, pulmonaires (pneumopathies à pneumocoques). Elles doivent être traitées par des antibiotiques du groupe pénicilline assez rapidement ; leur répétition et leur sévérité peuvent justifier la prescription de gammaglobulines IV en cas d'hypogammaglobulinémie.
- Infections virales : un zona parfois généralisé révèle ou complique l'évolution de la maladie.
- Les infections opportunistes (mycoses, pneumocystoses pulmonaires, Herpes chronique, pneumopathies à CMV) sont l'apanage des formes traitées par Fludarabine et/ou cortisonées au long cours. Leur fréquence justifie un traitement prophylactique chez les malades traités par Fludarabine (Bactrim et Zelitrex)
- Un réveil de tuberculose pulmonaire n'est pas rare chez des malades âgés.

Complications dysimmunitaires :

- Les formes avec anémie hémolytique auto-immune (AHAI) : soit au début de la maladie, soit en cours d'évolution survient un ictère avec fatigabilité et signes d'une importante anémie. Celle-ci est normochrome et normocytaire, très régénérative (réticulocytes augmentés). La bilirubine totale est élevée, la forme indirecte (libre) plus que la directe (conjuguée). Le test de COOMBS direct est positif. Les auto-AC anti-GR sont de type chaud et IgG, avec ou sans complément. La corticothérapie est indispensable pour la correction de l'anémie. Cette AHAI peut disparaître ou devenir chronique, posant ainsi la question d'une splénectomie afin d'obtenir une guérison.
- L'érythroblastopénie (par autoanticorps anti-érythroblaste) : la LLC est la deuxième cause d'érythroblastopénie secondaire après le thymome.
- Un purpura thrombopénique par production d'auto-Ac anti-plaquettes est plus rarement rencontré.

L'insuffisance médullaire :

- Les formes avec cytopénies par insuffisance médullaire : elles sont le fait des maladies qui évoluent depuis longtemps ou qui ont reçu des chimiothérapies cytotoxiques multiples et répétées (chlorambucil, fludarabine). Elles sont de mauvais pronostic : survie évaluée à moins de 2 ans dès lors que surviennent anémie arégénérative, thrombopénie inférieure à $50000/\text{mm}^3$, neutropénie. Le myélogramme montre un envahissement massif de la moelle par les lymphocytes ; la biopsie de moelle a dans ces cas là un intérêt. On visualise l'infiltration lymphocytaire massive et la disparition des cellules myéloïdes normales. Ces cytopénies sont souvent aggravées par les traitements cytotoxiques. L'insuffisance médullaire est la principale cause de mortalité, principalement quand elle touche à la production plaquettaire.

Les néoplasies :

- Le syndrome de RICHTER : C'est un lymphome agressif surajouté à l'hémopathie. Cette transformation est localisée à un territoire ganglionnaire. Une altération de l'état général avec fièvre, amaigrissement, sueurs profuses et volumineuses adénopathies superficielles ou profondes, souvent associées à une élévation du taux de LDH, la font redouter. La ponction ou la biopsie d'une de ces adénopathies mettent en évidence un lymphome à grandes cellules B. Les traitements ne sont que partiellement efficaces ou mal tolérés (cytopénies sévères). La survie est brève (moins de 18 mois).
- La transformation en leucémie aiguë est rare (2% des cas) et attribuée à des traitements antérieurs mutagènes (chlorambucil).
- Cancers associés : il existe une fréquence accrue des carcinomes de la peau ; de plus le traitement peut favoriser l'émergence d'une myélodysplasie ou d'une leucémie aiguë myéloïde (LAM) secondaire ; enfin, il convient de se rappeler qu'il s'agit de patients âgés susceptibles de présenter un cancer associés mais indépendant du contexte : un symptôme insolite chez un patient porteur d'une LLC jusque là stable (ex : un syndrome inflammatoire, une anémie ferriprive) doit se faire interroger non tant sur l'évolution de la maladie que sur une pathologie associée et, par exemple, néoplasique.

4. Autres tableaux :

- Avec manifestations cutanées : prurit « sine materia », réactions virulentes aux piqûres d'insectes, éruptions bulleuses ;
- Avec localisations viscérales : hépatomégalie spécifique par infiltration massive des espaces portes, rares autres localisations faisant redouter des transformations lymphomateuses (ex : atteinte digestive, épидurite).
- Localisation ganglionnaire isolée (sans manifestation hématologique) : on parle alors de « lymphome lymphocytaire » ; l'évolution et le traitement sont similaires.
- Il existe de rares LLC à lymphocytes T (de nosologie discutée).

5. Classification :

L'hétérogénéité des LLC (présentation et évolution) a encouragé la formulation d'une classification par stade (classification de Binet ou de Rai). La classification française de Binet distingue les stades A (formes débutantes), le stade B (3 aires ganglionnaires ou plus mais sans cytopénies) et le stade C (cytopénie défini par anémie < 10 g/dl ou thrombopénie < 100000/mm³). Seuls les stades C ou les stades B hyperleucocytaires (> 80000/mm³) ou tumoraux (adénopathies > 3 cm) sont traités.

6. Principes thérapeutiques :

- La décision de traiter ou pas cette hémopathie est un des points difficiles de cette maladie.
- On ne traite habituellement cette maladie que lorsqu'elle entraîne des manifestations cliniques d'intolérance : altération de l'état général (sueurs nocturnes, amaigrissement, anorexie), gros volumes tumoraux (volumineuses adénopathies superficielles ou profondes, grosse rate douloureuse ou avec hypersplénisme, manifestations viscérales), signes d'insuffisance médullaire (anémie hyporégénérative, neutropénie, thrombopénie) considérés par tous comme de mauvais pronostic. Le nombre de GB et de lymphocytes ne joue qu'un rôle mineur dans la décision thérapeutique (on traite au dessus de 80 000

à 100 000 GB). Le chlorambucil (CHLORAMINOPHÈNE) a été longtemps le traitement le plus utilisé. Il est aujourd'hui déclassé (sauf chez le sujet très âgé). En effet, des traitements plus récents et plus actifs peuvent être utilisés, y compris en première ligne: ils privilégient les combinaisons à base de Fludarabine et de MabThera (anticorps monoclonal anti-CD20) tel que les schémas Fludarabine + Cyclophosphamide + Rituximab (FCR), schéma devenus le traitement de référence du sujet jeune.

Mots clés : hémogramme, immunophénotype, score de Matutes, marqueurs pronostics, complications infectieuses, complications hématologiques, Richter, stade.