

# Leucémies lymphoïdes chroniques

D<sup>r</sup> Philippe Genet, D<sup>r</sup> Laurent Sutton

Service d'Hématologie, hôpital Victor-Dupouy, 95100 Argenteuil

laurent.sutton@ch-argenteuil.fr

## Objectifs

- Diagnostiquer une leucémie lymphoïde chronique.

La leucémie lymphoïde chronique est une pathologie maligne qui se traduit par la prolifération et l'accumulation de lymphocytes matures dans le sang et les organes hématopoïétiques (moelle osseuse, ganglions, rate, foie).

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est la plus fréquente des leucémies observées dans les pays occidentaux. Son incidence est de 2,7 pour 100 000. Elle est deux fois plus fréquente chez l'homme que chez la femme. Il s'agit d'une pathologie qui touche préférentiellement le sujet âgé ; l'âge médian au moment du diagnostic étant d'environ 65 ans. La maladie est exceptionnelle avant l'âge de 40 ans.

### CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE ET SIGNES CLINIQUES

De plus en plus fréquemment, la LLC est découverte de façon fortuite lors de la réalisation d'un hémogramme demandé à titre systématique ou dans le cadre du bilan d'une pathologie extra-hématologique. L'hémogramme montre alors régulièrement une hyperlymphocytose supérieure à 5 000/mm<sup>3</sup>.

Ailleurs, c'est la présence d'adénopathies périphériques à l'examen clinique qui va attirer l'attention. Elles peuvent atteindre une ou plusieurs aires ganglionnaires. Ces adénopathies sont, en règle générale, indolores. Leur taille est extrêmement variable, pouvant parfois être très volumineuse. Une splénomégalie et (ou) une hépatomégalie sont parfois retrouvées. C'est parfois une complication infectieuse liée au déficit immunitaire induit par l'hémopathie qui va conduire au diagnostic.

L'existence d'autres symptômes (fièvre, altération de l'état général) est rare au moment du diagnostic et doit faire rechercher une complication de la maladie.

### CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

Deux éléments sont essentiels au diagnostic.

✓ **L'étude de l'hémogramme** montre de façon constante une hyperlymphocytose supérieure à 5 000/mm<sup>3</sup>. Le nombre de lymphocytes est variable, pouvant dépasser 100 000/mm<sup>3</sup>. L'aspect morphologique

des lymphocytes de la LLC est celui de lymphocytes matures, d'aspect proche des lymphocytes normaux (figure). Quelques anomalies cytologiques sont toutefois notées. La plus fréquente est l'existence d'**ombres de Gumprecht** qui traduisent l'existence de noyaux lysés par des phénomènes d'apoptose.

✓ **L'étude du phénotype immunologique** permet, d'une part d'affirmer le caractère monoclonal de la prolifération lymphocytaire, et d'autre part de la différencier des autres hémopathies lymphoïdes. L'étude des antigènes présents à la surface des lymphocytes de la LLC montre une positivité du CD5 et du CD23. Le CD20 est faiblement exprimé. Il existe une négativité du CD10, du FMC7 et du CD79b. On note également une faible expression des immunoglobulines de surface, le plus souvent IgD et IgM. L'expression de ces différents antigènes peut être évaluée sous forme de score utile à l'affirmation du diagnostic, le plus utilisé étant le score de Matutes (tableau 1).



Figure Frottis sanguin : petits lymphocytes d'aspect normal : aspect de LLC.

## DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

La LLC est en règle générale aisément distinguée des autres causes d'hyperlymphocytose.

### Hyperlymphocytoses polyclonales réactionnelles

Elles se rencontrent lors d'infections virales. Il s'agit d'hyperlymphocytoses habituellement transitoires. Outre le contexte clinique, l'examen du frottis sanguin permet une distinction rapide en montrant des lymphocytes hyperbasophiles (syndrome mononucléosique).

Il faut également mentionner le syndrome des lymphocytes binucléés. Ce syndrome se rencontre essentiellement chez de jeunes femmes fumeuses. L'aspect cytologique le distingue aisément de la LLC. En cas de doute, le caractère polyclonal de l'hyperlymphocytose est démontré par l'analyse du phénotype immunologique.

## Hémopathies lymphoïdes B

### 1. Lymphome du manteau

L'aspect cytologique de l'hyperlymphocytose est plus polymorphe. Le phénotype immunologique est assez proche. Néanmoins, au contraire de la LLC, il existe le plus souvent une négativité du CD23. Dans les cas difficiles, le recours à une analyse cytogénétique est utile en montrant une translocation (11;14) caractéristique de cette hémopathie.

### 2. Lymphome folliculaire

La cytologie permet le plus souvent de le distinguer de la LLC. Le phénotype immunologique est également différent : le CD5 est négatif, le CD10 positif. L'analyse cytogénétique montre souvent une translocation (14;18).

### 3. Lymphome de la zone marginale splénique à lymphocytes villeux (SLVL)

Cliniquement, on note une volumineuse splénomégalie. L'aspect cytologique et immunologique les différencie facilement. Certaines formes peuvent être associées à une infection par le virus de l'hépatite C.

### 4. Leucémie à tricholeucocytes

Cliniquement, on note une splénomégalie ; les adénopathies sont très rares. Il existe en général une pancytopenie profonde et une monocytopenie associée à une prolifération sanguine de lymphocytes ayant un aspect caractéristique (leucocytes chevelus). Là aussi, dans les cas difficiles, le phénotypage immunologique des lymphocytes tumoraux permet d'établir le diagnostic.

### 5. Leucémie à prolymphocytes

L'hyperlymphocytose est souvent très importante ( $>100\,000/\text{mm}^3$ ). Il existe une forte expression du CD5 et du FMC7. Elle vient parfois compliquer le cours de la LLC. Le pronostic est sombre.

Tableau 1 Score de Matutes

Antigène	1	0
Immunoglobuline de surface	Faible expression	Forte expression
CD5	+	-
CD23	+	-
CD79b	- ou faible	+
FMC7	-	+

En cas de LLC typique, le score de Matutes est de 4 ou 5. Un score  $\leq 3$  rend improbable le diagnostic de LLC.

## QU'EST-CE QUI PEUT TOMBER À L'EXAMEN ?

Voici une série de questions qui, à partir d'un exemple de cas clinique, pourrait concerner l'item « Leucémies lymphoïdes chroniques ».

### Cas clinique

Un homme de 70 ans consulte pour hyperlymphocytose découverte sur un hémogramme réalisé de façon systématique.

L'interrogatoire retrouve la notion d'une hyperlymphocytose chronique chez un frère. Il n'existe pas de signes généraux (fièvre, sueurs, amaigrissement). Aucun antécédent n'est signalé.

L'examen clinique met en évidence des

adénopathies cervicales bilatérales de 1 cm de diamètre environ. Les autres aires ganglionnaires sont libres. Il n'existe pas d'hépatosplénomégalie. Le reste de l'examen clinique est normal.

La numération retrouve : hémoglobine 12 g/dL, leucocytes  $15\,000/\text{mm}^3$  dont  $3\,400$  polynucléaires/ $\text{mm}^3$ ,  $10\,900$  lymphocytes/ $\text{mm}^3$ ,  $500$  monocytes/ $\text{mm}^3$ ,  $200$  éosinophiles/ $\text{mm}^3$ ,  $0$  basophile/ $\text{mm}^3$  et  $180\,000$  plaquettes/ $\text{mm}^3$ . Une autre

numération réalisée 6 mois auparavant montrait déjà un nombre de lymphocytes augmenté à  $8\,500/\text{mm}^3$ .

- 1 Quel est le diagnostic le plus probable ?
- 2 Quel examen biologique permettra d'affirmer le diagnostic ?
- 3 Quelles sont les complications à rechercher ? par quels examens ?
- 4 En l'absence de complications, faut-il proposer un traitement ?
- 5 Quelle surveillance proposez-vous ?

Éléments de réponse dans un prochain numéro

## Hémopathies lymphoïdes T

L'aspect cytologique et surtout le phénotype immunologique les distinguent rapidement de la LLC. Pour mémoire, citons :

- la leucémie à grands lymphocytes granuleux (LGL) ;
- l'ATLL (*adult T leukemia/lymphoma*) liée au virus HTLV-1 ;
- la leucémie prolymphocytaire T ;
- le syndrome de Sézary ;
- le lymphome T périphérique leucémisé.

### COMPLICATIONS

## Complications hématologiques

### 1. Anémie

Plusieurs mécanismes peuvent conduire à l'apparition d'une anémie :

- anémie par envahissement médullaire : il s'agit alors d'une anémie arégénérative ;
- anémie hémolytique auto-immune : l'anémie est régénérative ; il existe des signes biologiques d'hyperhémolyse (haptoglobine abaissée, augmentation des LDH et de la bilirubine libre). Le test de Coombs direct est en règle générale positif. L'anémie peut être extrêmement sévère, posant parfois d'importants problèmes thérapeutiques ;
- érythroblastopénie : soit immunologique, plus rarement liée à une infection par le parvovirus B19. Le chiffre de réticulocytes est très diminué, proche de 0. Le myélogramme permet le diagnostic.

### 2. Thrombopénie

Elle peut être secondaire à un hypersplénisme, à l'envahissement médullaire ou à un mécanisme auto-immun.

## Complications infectieuses

Des infections vont émailler régulièrement le cours de la maladie. Ces infections peuvent être favorisées par les différentes chimiothérapies utilisées. Néanmoins, elles peuvent être secondaires au déficit immunitaire provoqué par l'hémopathie. Ce déficit immunitaire touche essentiellement l'immunité humorale avec, pour traduction biologique, une hypogammaglobulinémie parfois très importante. Il entraîne alors des infections bactériennes à germes encapsulés (pneumocoque par exemple) se traduisant par des pneumopathies ou des infections ORL à répétition.

## Complications tumorales

Plusieurs études ont montré que les patients atteints de LLC avaient un risque accru de développer des tumeurs solides, essentiellement épithéliales. La chimiothérapie semble jouer un rôle dans l'apparition de ces tumeurs. La LLC peut par ailleurs évoluer vers un lymphome de haut grade de malignité (syndrome de Richter) de pronostic dramatique.

## POINTS FORTS

### à retenir

- Le diagnostic repose sur la confrontation de données cytologiques et immunologiques (phénotype).
- Une fois le diagnostic porté, il est essentiel d'établir des critères pronostiques afin de décider de la mise en route ou non d'un traitement. À cet effet, les classifications cliniques (Binet et [ou] RAI) sont des outils essentiels.
- Il faut avoir à l'esprit qu'un grand nombre de patients (stade A de Binet) ont une espérance de vie, même en l'absence de traitement, proche de la population générale.
- Les décisions thérapeutiques doivent tenir compte non seulement des caractéristiques de l'hémopathie, mais aussi du terrain (âge, comorbidités).

## PRONOSTIC ET CLASSIFICATION

Le profil évolutif de la LLC est extrêmement variable. Le décès du patient peut survenir quelques mois à peine après que le diagnostic a été porté. À l'inverse, il existe des formes d'excellent pronostic ne nécessitant aucun traitement et n'altérant pas l'espérance de vie des patients atteints. Au moment même du diagnostic, un certain nombre d'éléments vont être utiles pour éclairer le clinicien sur le pronostic du patient qu'il a en charge. Parmi ces éléments, on distingue deux grands outils.

## Classifications cliniques

Leur principal intérêt, et aussi leur succès, repose essentiellement sur leur simplicité d'utilisation. Deux classifications sont utilisées à travers le monde : la classification de Rai et celle de Binet, cette dernière étant la plus utilisée en France. Toutes les deux prennent en compte deux éléments simples : les données de l'examen clinique et celles de l'hémogramme. À partir de ces deux éléments, la classification de Binet permet de séparer les patients en 3 stades (A, B ou C) de gravité croissante. Les patients en stade A ont une espérance de vie proche de celle observée chez des personnes de même âge non affectées par la maladie. À l'inverse, les patients en stade B et surtout en stade C ont un pronostic plus sévère, la plupart des patients décédant au terme de leur hémopathie (tableau 2).

## Outils biologiques

Réservés aux centres spécialisés, ces outils biologiques permettent d'affiner les classifications cliniques citées précédemment. De nombreux facteurs pronostiques ont été décrits. Les plus utilisés actuellement sont :

- la cytogénétique : un certain nombre d'anomalies cytogénétiques récurrentes sont mises en évidence dans la LLC. Citons par exemple la délétion du bras court du chromosome 17 entraînant un pronostic extrêmement sombre, à l'inverse de la délétion du bras long du chromosome 13, de bon pronostic ;

– l'expression à la surface des lymphocytes tumoraux d'une protéine appelée ZAP-70 dont l'hyperexpression est de mauvais pronostic ;  
 – l'existence ou non de mutations au sein du gène codant la partie variable de la chaîne lourde de l'immunoglobuline du clone tumoral, l'absence de mutation étant associée à un mauvais pronostic.

## TRAITEMENT

### Méthodes thérapeutiques

#### 1. Monochimiothérapies

✓ **Parmi les agents alkylants**, le plus utilisé est le chlorambucil. Il peut être utilisé soit en continu soit en discontinu, 4 jours de suite tous les mois, le plus souvent en association avec une corticothérapie. Des taux de réponse, de 50 à 75 % sont observés, les réponses complètes sont rares. Il s'agit d'un traitement le plus souvent très bien toléré, même chez des patients très âgés.

✓ **Les analogues des purines**, surtout la fludarabine (Fludara), sont souvent prescrits. La fludarabine est délivrée sous forme de cures mensuelles sur 5 jours. Malgré l'absence d'effets secondaires digestifs ou d'alopécie, la fludarabine présente une certaine toxicité : la myélosuppression induite est parfois profonde, entraînant un grand déficit de l'immunité cellulaire avec baisse des lymphocytes CD4, qui peut être à l'origine d'infections virales (zona) ou parasitaires (pneumocystose pulmonaire, voire toxoplasmose cérébrale). Un traitement préventif systématique par triméthoprime-sulfaméthoxazole (Bactrim) doit être associé. Certains préconisent un traitement préventif par aciclovir ou valaciclovir. La fludarabine peut aggraver ou même induire l'apparition d'une anémie hémolytique auto-immune sévère. De ce fait, la vérification du test de Coombs érythrocytaire et la recherche de signes biologiques d'hémolyse doivent être systématiques avant tout traitement, une hémolyse avérée contre-indiquant sa prescription.

#### 2. Polychimiothérapies

Ce sont surtout le MiniCHOP, délivré sous forme de cures mensuelles, qui associe du cyclophosphamide per os, de la prednisone, de la vincristine et de l'adriamycine. Les principaux effets secondaires sont : une alopécie, des troubles digestifs (nausées, vomissements), une neuropathie liée à la vincristine et une myélosuppression modérée. L'adriamycine nécessite la vérification de la fonction ventriculaire gauche par échographie cardiaque.

L'association fludarabine-cyclophosphamide donne un taux de réponses très important. Cette association a une place très importante chez les sujets jeunes, elle est en cours d'évaluation chez les sujets plus âgés.

#### 3. Immunothérapie

Le rituximab (Mabthera) est un anticorps monoclonal dirigé contre un antigène présent à la surface de tous les lymphocytes B, le CD20. Il est utilisé en association avec la chimiothérapie, notamment l'association fludarabine-cyclophosphamide.

Tableau 2 Classifications cliniques

STADE	DÉFINITION	SURVIE MÉDIANE
<b>Classification de Binet</b>		
<b>A</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Absence d'anémie (hémoglobine &gt; 10 g/dL)</li> <li>et</li> <li>■ Absence de thrombopénie (plaquettes &gt; 100 000/mm<sup>3</sup>)</li> <li>et</li> <li>■ Moins de 3 aires ganglionnaires atteintes</li> </ul>	14 ans
<b>B</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Absence d'anémie (hémoglobine &gt; 10 g/dL)</li> <li>et</li> <li>■ Absence de thrombopénie (plaquettes &gt; 100 000/mm<sup>3</sup>)</li> <li>et</li> <li>■ Plus de 2 aires ganglionnaires atteintes</li> </ul>	5 ans
<b>C</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Anémie (hémoglobine &lt; 10 g/dL)</li> <li>et (ou)</li> <li>■ thrombopénie (plaquettes &lt; 100 000/mm<sup>3</sup>)</li> </ul>	2,5 ans
<b>Classification de Rai</b>		
0	■ Lymphocytose > 5 x 10 <sup>9</sup> /L	> 150 mois
I	■ Lymphocytose + adénopathies	101 mois
II	■ Lymphocytose + hépatomégalie ou splénomégalie, les adénopathies pouvant être présentes ou absentes	71 mois
III	■ Lymphocytose + anémie (hémoglobine < 11 g/dL)	19 mois
IV	■ Lymphocytose + thrombopénie (plaquettes < 100 000/mm <sup>3</sup> )	19 mois

L'alemtuzumab (MabCampath) est un anticorps monoclonal dirigé contre un antigène présent à la surface de tous les lymphocytes T et B (CD52). Ce traitement semble extrêmement efficace sur l'hyperlymphocytose, beaucoup plus modeste sur le syndrome tumoral. Il entraîne une immunosuppression majeure qui peut être à l'origine d'infections sévères. Il est actuellement utilisé en cas d'échec des autres traitements.

#### 4. Greffes de cellules souches

L'allogreffe est actuellement le seul traitement curatif de la LLC. Elle ne peut être proposée qu'à des patients jeunes ayant un donneur compatible. L'intérêt de l'autogreffe est en cours d'évaluation.

## Indications thérapeutiques

### 1. Qui traiter ?

Les patients en stade B et C de Binet doivent être systématiquement traités. En revanche, plusieurs études ont démontré l'absence d'intérêt à traiter les patients en stade A. Ces patients doivent alors bénéficier d'une simple surveillance clinique et hématologique à un rythme généralement biannuel. Ils ne seront secondairement traités qu'en cas d'évolutivité de l'hémopathie : évolution vers un stade B ou C, temps de doublement rapide de l'hyperlymphocytose (inférieur à un an).

### 2. Choix du traitement

Le choix du traitement initial doit tenir compte de différents facteurs.

Chez les patients âgés, le chlorambucil, du fait de son excellente tolérance, est sans doute le traitement de choix à proposer. À l'inverse, chez des patients plus jeunes, on privilégie un traitement par fludarabine dont le taux de réponses est largement supérieur au chlorambucil. L'utilisation d'une polychimiothérapie de type fludarabine-cyclophosphamide, éventuellement associée à du rituximab, semble être intéressante en première ligne, mais les résultats sur le long terme demandent encore à être évalués.

### 3. Prise en charge des complications

- ✓ **L'anémie hémolytique auto-immune** est traitée par corticothérapie. En cas d'échec, une splénectomie peut être proposée.
- ✓ **La thrombopénie auto-immune** est également traitée par corticothérapie. En cas de thrombopénie profonde symptomatique, la perfusion de gammaglobulines polyvalentes (1 g/kg pendant 2 j, ou 0,4 g/kg pendant 5 j) permet le plus souvent une remontée rapide du chiffre de plaquettes. Néanmoins, son efficacité est brève dans le temps.
- ✓ **L'érythroblastopénie immunologique** répond à la ciclosporine.
- ✓ **Les complications bactériennes** secondaires à l'hypogammaglobulinémie peuvent être prévenues par des perfusions régulières de gammaglobulines polyvalentes, à la dose de 0,5 g/kg toutes les 3 à 4 semaines, qui sont alors indiquées en cas d'infection bactérienne récidivante.

## MINI TEST DE LECTURE

### A / VRAI ou FAUX ?

- 1 La LLC survient préférentiellement chez des patients de moins de 50 ans.
- 2 La maladie est souvent révélée par une fièvre.
- 3 Le diagnostic est établi par l'hémogramme et le typage immunologique des lymphocytes circulants.

### B / VRAI ou FAUX ?

- 1 Il existe un déficit immunitaire à l'origine d'infections bactériennes plus fréquentes.
- 2 La classification de Binet comporte 4 stades.
- 3 Certaines formes de LLC ne nécessitent pas de traitement.
- 4 Une hyperlymphocytose supérieure à 30 000/mm<sup>3</sup> est constamment observée.

### C / QCM

Parmi les éléments qui caractérisent la leucémie lymphoïde chronique, vous retenez les suivants :

- 1 Il existe souvent une hypogammaglobulinémie.
- 2 Une importante splénomégalie est constamment retrouvée à l'examen clinique.
- 3 La réalisation d'un scanner thoraco-abdominal à la recherche d'adénopathies profondes doit être systématiquement proposée.
- 4 Une anémie hémolytique auto-immune est parfois notée.

Réponses : A : F, F, V / B : V, F, V, F / C : 1, 4.

### Pour en savoir plus

► **Leucémie lymphoïde chronique**  
Brouet JC, Leporrier M  
Paris : John Libbey  
Eurotext, 2003

► **Leucémie lymphoïde chronique**  
Leporrier M  
(Rev Prat 2004;  
54[4]:359-67)

Q163

**Abonnez-vous ou réabonnez-vous  
en ligne\* à LA REVUE DU PRATICIEN**

**sur son site Internet [www.33docpro.com](http://www.33docpro.com)**

\* Paiement par carte bancaire « secteur bancaire sécurisé »



## MINI TEST DE LECTURE de la question 44, p. 425

### A / VRAI ou FAUX ?

- 1 Parler du suicide à quelqu'un peut inciter à le faire.
- 2 Les personnes qui veulent se suicider ne donnent pas d'indication sur leur intention avant de passer à l'acte.
- 3 Tout patient suicidant doit être adressé aux urgences générales de l'établissement de soins le plus proche.

### B / VRAI ou FAUX ?

- 1 Poser la question de l'existence d'idée de suicide ou d'un projet suicidaire augmente le risque.
- 2 La crise suicidaire ne répond pas à un cadre nosographique précis.

- 3 L'évaluation de la crise suicidaire repose sur la mise en évidence de facteurs de risque, d'urgence et de danger.
- 4 Au cours de l'évaluation d'une crise suicidaire, c'est le niveau d'urgence qui détermine l'orientation.

### C / QCM

L'évaluation de l'urgence suicidaire est appréciée sur :

- 1 Le niveau de souffrance psychique.
- 2 Le niveau d'impulsivité.
- 3 Le degré d'intentionnalité.
- 4 L'existence de signes somatiques.
- 5 L'événement précipitant.

Réponses : A : F, F, V / B : F, V, V, V / C : 1, 2, 3, 5.

## MINI TEST DE LECTURE de la question 198, p. 429

### A / VRAI ou FAUX ?

- 1 La dyspnée est souvent liée à une dissociation neuro-mécanique.
- 2 La dyspnée est bien corrélée au niveau de PaO<sub>2</sub>.
- 3 La mesure de la dyspnée peut se faire par méthodes directes et indirectes.
- 4 Les méthodes indirectes sont très utilisées pour évaluer les thérapeutiques médicamenteuses ou la réadaptation à l'effort.

### B / VRAI ou FAUX ?

- 1 Les causes de dyspnée chronique sont cardio-pulmonaires 2 fois sur 3 et intriquées 1 fois sur 3.
- 2 Une tomodensitométrie thoracique spiralee avec injection normale élimine une embolie pulmonaire significative.
- 3 Une insuffisance cardiaque est peu probable avec un ECG normal.

- 4 40 % des insuffisants cardiaques ont une fonction ventriculaire systolique préservée.

### C / QCM

Chez un patient neuromusculaire dyspnéique

- 1 Capacité vitale et VEMS sont abaissés de façon proportionnelle avec une capacité pulmonaire totale diminuée, réalisant un syndrome restrictif.
- 2 La PaCO<sub>2</sub> est habituellement augmentée si la CV est inférieure à 20 % de la théorique.
- 3 Il existe une baisse de la CV entre la position assise et la position couchée.
- 4 L'atteinte cardiaque spécifique participe à la dyspnée dans certaines myopathies.
- 5 La ventilation non invasive est un bon moyen de traiter la défaillance de la pompe respiratoire au long cours.

Réponses : A : V, F, V, V / B : V, V, V, V / C : 1, 2, 3, 4, 5.