

Université ABOU BAKER BELKAID TLEMCEN  
Faculté de médecine Benzerdjeb Benaouda  
unité onco-hématologie  
étudiants 4<sup>ème</sup> année médecine

# LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

Présenté par: Dr HOUTI  
née GUERD.N

Maitre de conférences  
en hématologie

### Intérêt de la question:

- 1. Epidémiologique:** La plus fréquente des leucémies de l'adulte .âge moyen au diagnostic **de 72 ans**
- 2 .physiopathologique:** La meilleure compréhension de la physiopathologie a permis le développement des thérapies innovantes.
- 3. Diagnostic :** en règle facile immunophénotypage par CMF+++
- 4. Pronostic:** La cytogénétique et biologie moléculaire ont permis d'affiner les critères pronostics.

# Objectifs pédagogiques

- Identifier les signes cliniques et paracliniques d'une leucémie lymphoïde chronique
- Planifier les explorations et établir le diagnostic positif d'une LLC
- Rechercher les complications et les facteurs pronostics
- Connaitre les bases de la prise en charge thérapeutique.

# PLAN

- I. Introduction. Définition
- II. Physiopathologie
- III. Etude clinique
- IV. Diagnostiques : Positif et Différentiel
- V. Complications
- VI. Pronostic
- VII. Traitement

# I. Introduction

- Tumeurs à cellules lymphoïdes B matures (classification OMS 2016)
- Polymorphisme clinique , évolutif et pronostic.
- Thérapies innovantes

# I.DÉFINITION

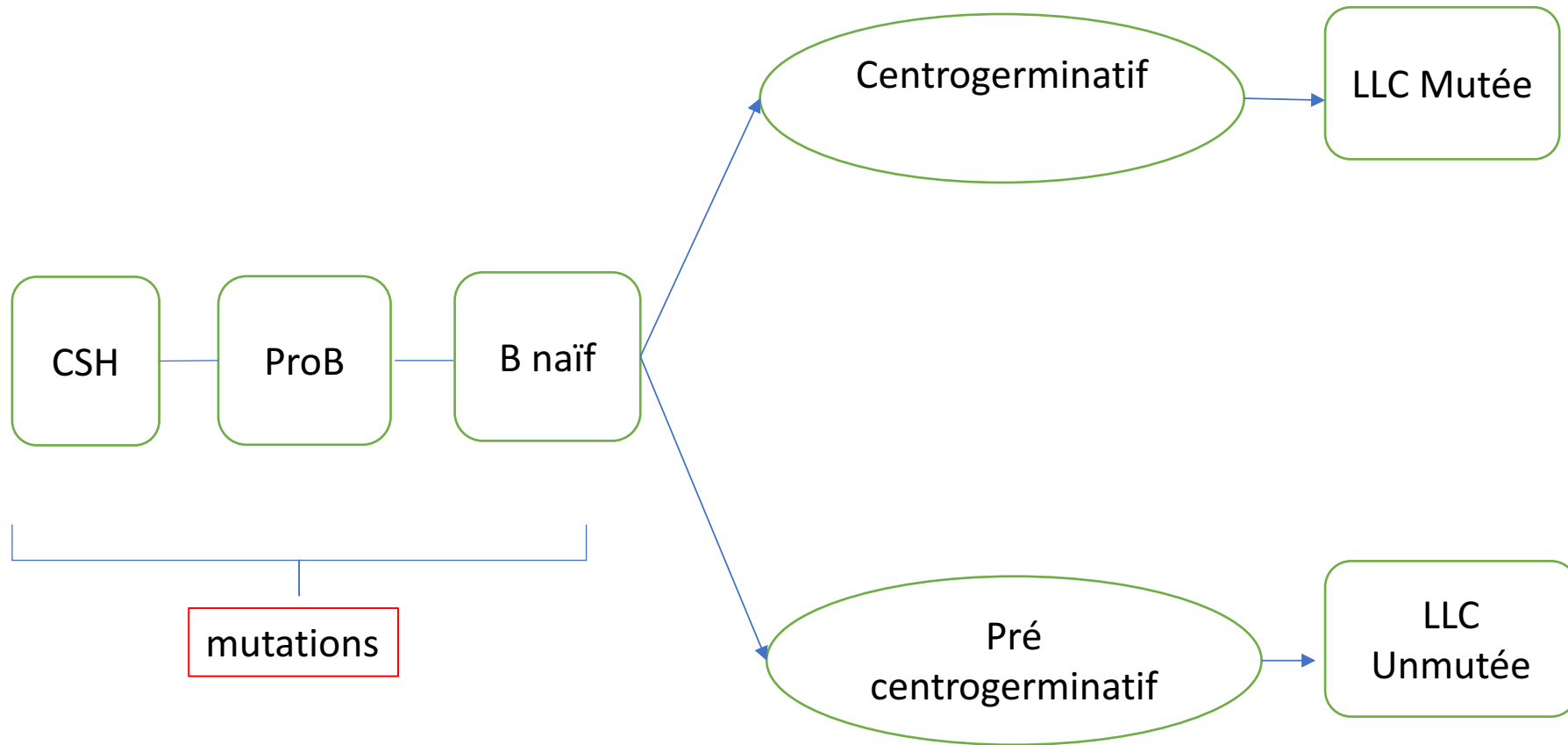
La leucémie lymphoïde chronique (LLC) :

- ✓ Une **prolifération** et l'**accumulation** médullaire d'un **clone** de lymphocytes appartenant à la **lignée B** (morphologiquement **mature** mais un immunophénotypage caractéristique +++).
- ✓ Passage secondaire dans le sang → lymphocytose périphérique
- ✓ Et dans les organes lymphoïdes → syndrome tumoral.

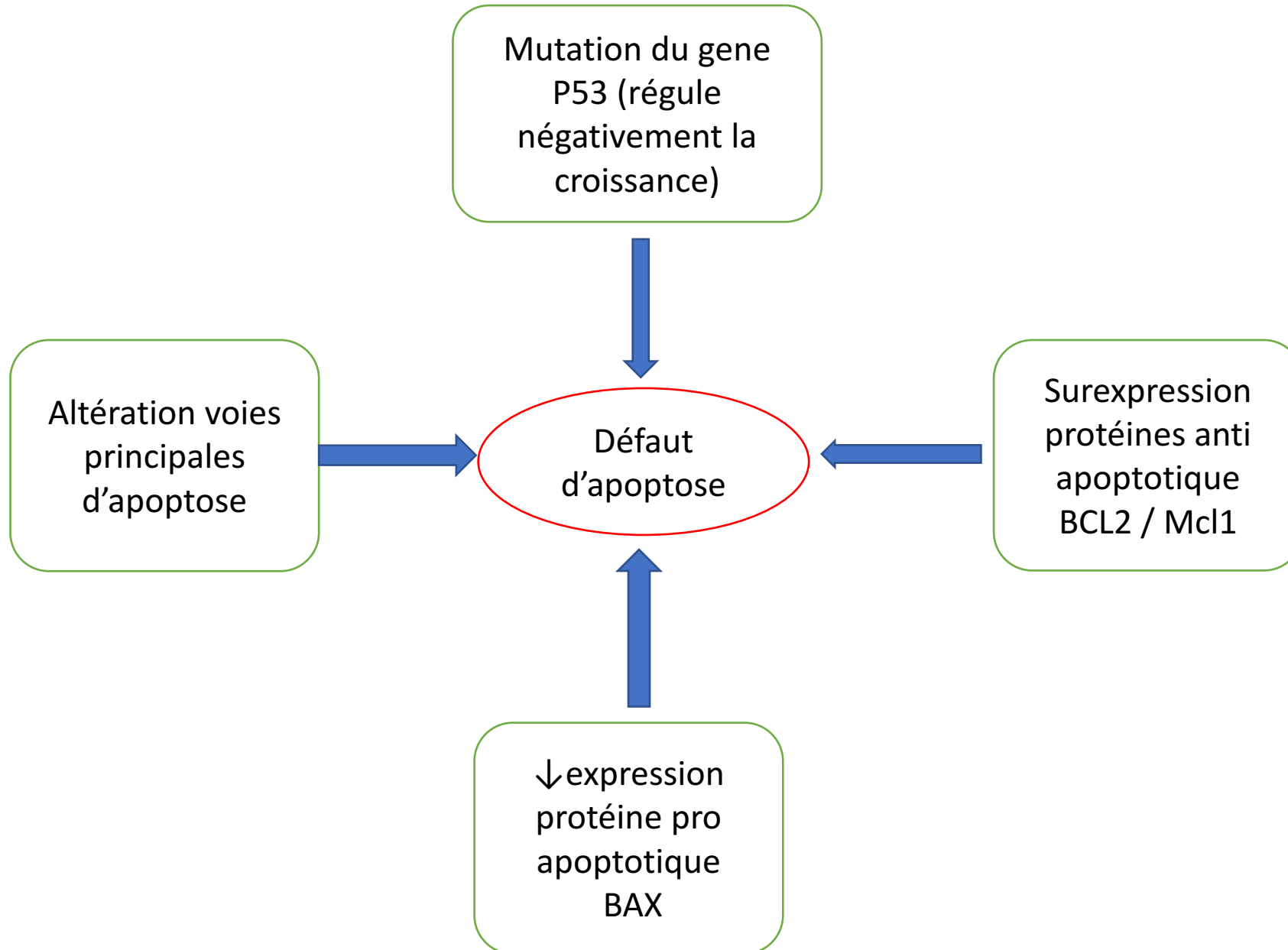
## II. Physiopathologie

- Les lymphocytes subissent une transformation maligne → défaut d'apoptose responsable d'une accumulation médullaire d'un clone lymphocytes malins
- La monoclonalité → expression d'un seul type de chaîne légère  $\kappa$  ou  $\lambda$
- expriment les mêmes antigènes membranaires de la lignée B avec l'expression d'un marqueur de la lignée T le CD5+ (aberration antigénique)
- Ces lymphocytes sont morphologiquement normales mais incompetentes sur le plan fonctionnel

# 1. Origine cellulaire de la LLC



## 2. Résistance à l'apoptose



### 3. Rôle du microenvironnement

#### **Interaction cellulaire**

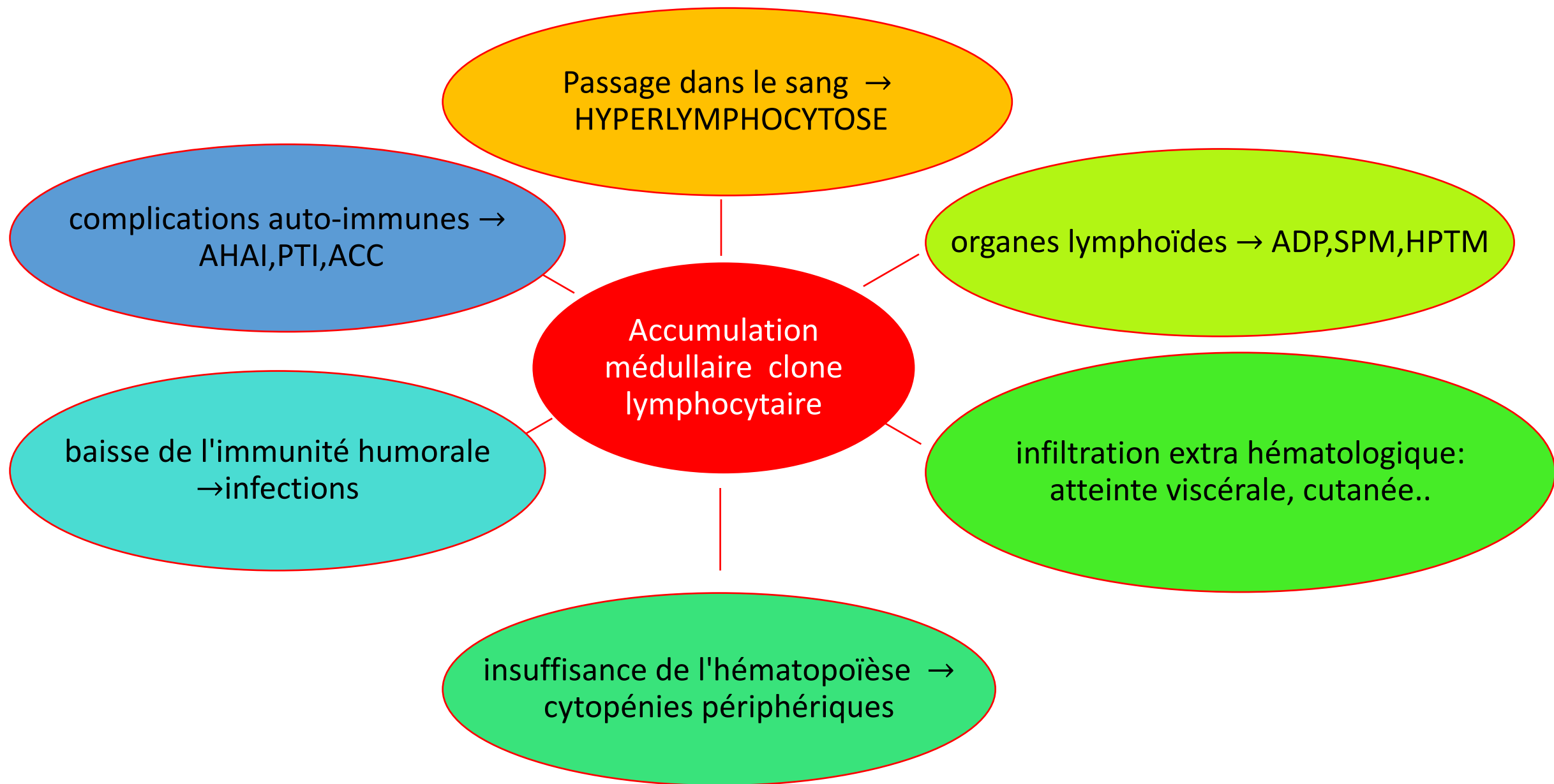
Le CD 40 exprimé à la surface des cellules leucémiques, sous l'action de son ligand à la surface des cellules T → **déclenche la synthèse de molécules anti-apoptotiques** (Bcl2 - Mcl1) → résistance à l'apoptose spontanée ou induite par le médicament.

#### 4. Hypogammaglobulinémie

Les lymphocytes B présentent une incapacité à répondre aux nouvelles stimulations antigéniques avec diminution des taux d'IgG3 et d'IgG4.

#### 5. Phénomènes auto-immuns

- Les cytopénies auto-immunes:
- Ces anticorps se lient aux antigènes membranaires des cellules sanguines: (GR-plaquettes rarement PNN).



### **III .Etude clinique**

#### **1.Circonstances de découverte:**

le début insidieux:

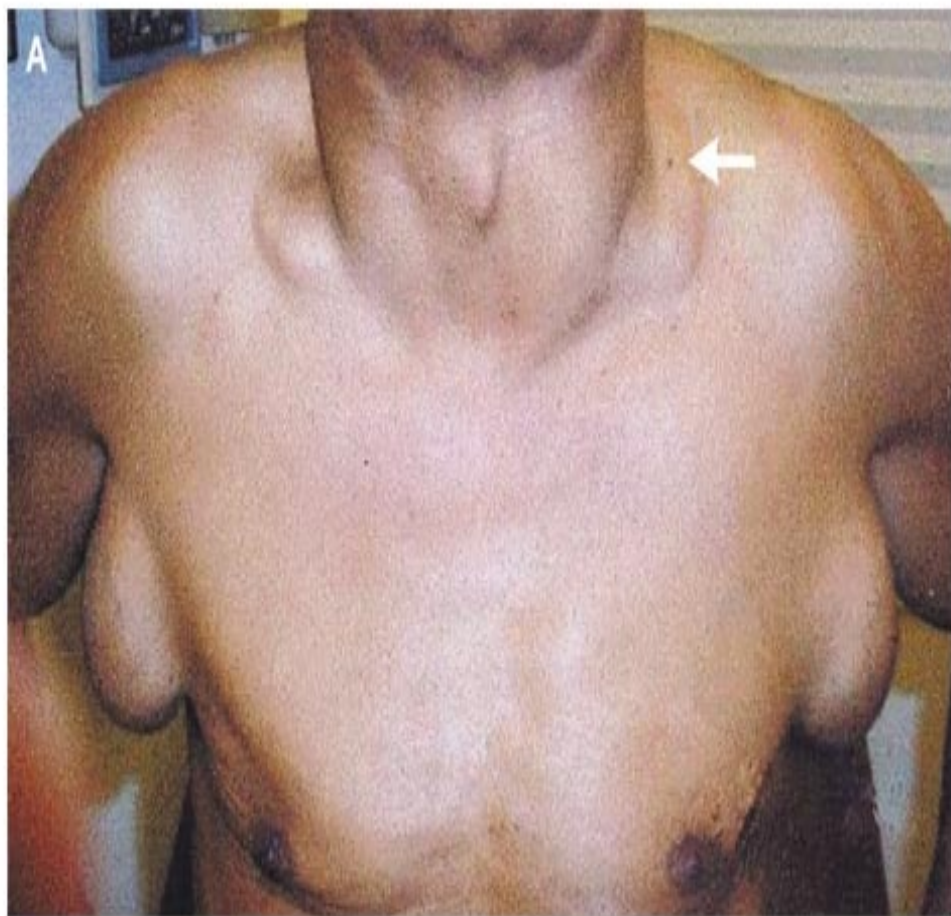
- **découverte fortuite** (FNS)
- **symptomatique:** asthénie, ADP, SPM
- **Complication:** Anémie, infections récidivantes, syndrome hémorragique, complication immunologique.

### III.1.2. examen clinique:

❑ **Anamnèse:** précise les ATCD, le mode du début, présence de signes généraux.

❑ **examen clinique:**

- état général souvent conservé dans les stades précoces de la maladie.
- Le syndrome tumoral:
  - ADP: superficielles dans 80% des cas ; elles sont multiples de taille modérée, bien limitées, fermes, bilatérales et symétriques, mobiles, indolores, non inflammatoires, non compressives.
  - SPMG: isolée ou associée aux ADP.
  - HPMG: rare, discrète, ferme , irrégulière, indolore.



### ❑Autres:

- **signes ORL:** hypertrophie amygdalienne (rare).
- **Exceptionnellement:** atteinte viscérale ( tube digestif; pleuropulmonaire; cutanée; rénale; osseuse ou SNC... )
- **signes d'insuffisance médullaire:** aux stades évolués de la maladie.

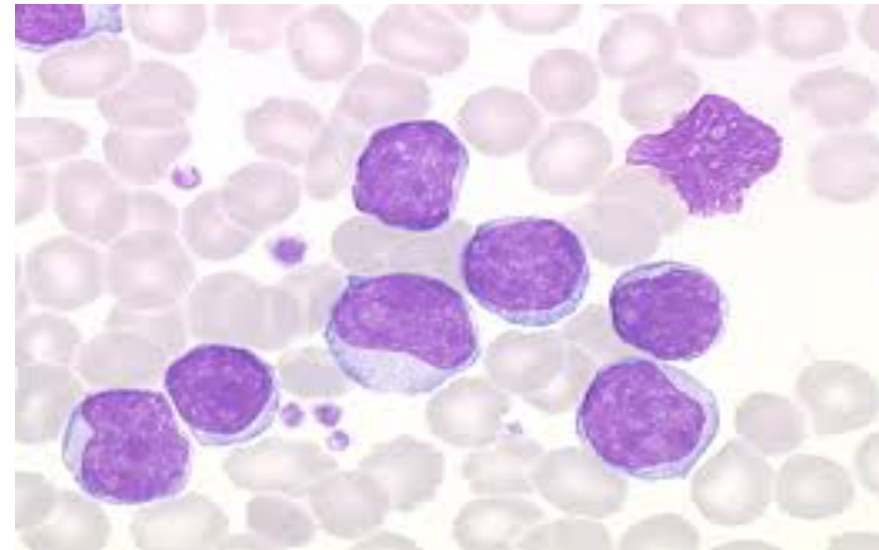
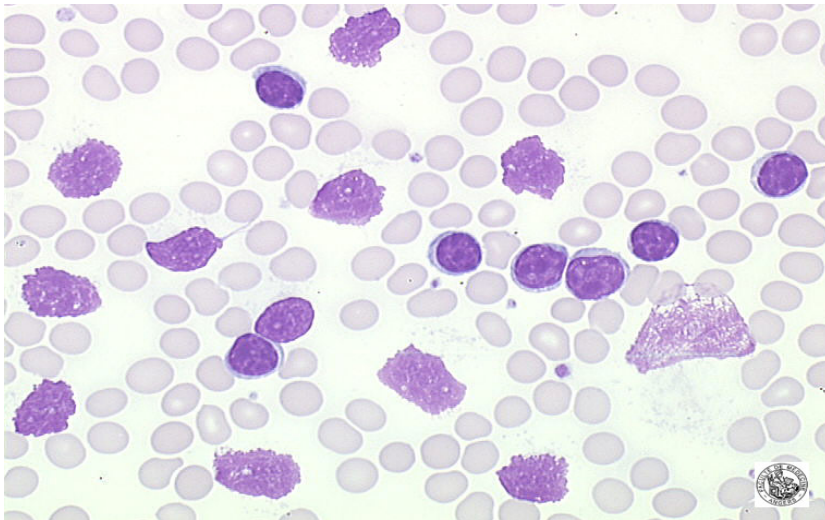
## III.3 Examen para clinique :

- **Hémogramme** :

- Lymphocytose > 5000/dl, signe constant parfois dépassant les 200 000el/mm<sup>3</sup>
- Plus rarement : Une neutropénie et/ou une anémie et/ou une thrombopénie.

- **Au frottis de sang :**

- Les lymphocytes de la LLC sont **matures** (on peut pas la distinguer des lym normaux).
- Parfois Présence de prolymphocytes mais < 10%
- La présence les cellules altéré et des noyaux nus (**Ombre de Gumprecht**).



- **Immunophénotypage des lymphocytes du sang périphérique(++++)** (CMF):

| Score de MATUTES |                   |                       |
|------------------|-------------------|-----------------------|
| Antigène         | 1pts              | 0pts                  |
| CD5              | +                 | -                     |
| CD23             | +                 | -                     |
| CD22(CD79b)      | Faible expression | Expression non faible |
| FMC7             | -                 | +                     |
| Ig de surface    | Faible expression | Expression non faible |

- Si le score est  $\geq 4$ , le diagnostic de LLC est retenu.
- Si le score est  $< 3$ , le diagnostic de LLC doit être écarté.
- Si le score est égal à 3. 6 % des LLC.

CD 148, CD180, et CD200

### Autres examens:

- **Myélogramme**: n'a pas d'intérêt, réalisé dans le cas d'exploration de cytopénies.
- **BOM** : inutile pour le diagnostic, intérêt pronostic infiltration localisée ou diffuse.
- **Cyto ponction et biopsie ganglionnaire** : ne sont pas utiles pour le diagnostic



Infiltration par des lymphocytes matures

- **Imagerie ( TTX, TDM TAP):** Recherche un syndrome tumoral profond.
- **Electrophorèse des protéines sérique:** recherche une hypogammaglobulinémie
- **Bilan d'hémolyse** (Bilirubine, LDH) et **Test de Coombs direct** recherche de complications immunologiques
- **Cytogénétique/caryotype:** intérêt **pronostic** recherche des anomalies cytogénétiques (trisomie 12, délétion 13q, del 17p...)

## IV .Diagnostic

### IV.1. Diagnostic positif

➤Évoquée devant:

- Sujet âgé
- Poly adénopathies symétriques, bilatérales+/- SPM, +/- HPTM
- FNS : Lymphocytes > 5000/mm<sup>3</sup> sur durable, ou d'emblé > 15000el/mm<sup>3</sup>
- FSP : petit Lymphocytes matures, ombre de Gumprecht

➤ confirmée par l'immunophénotypage des lymphocytes (Score de **Matutes** ≥4)

## IV.2. Diagnostic différentiel:

❑ **Cliniquement:** devant un syndrome tumoral: TBC ganglionnaire, infectieuse virale, métastase...

❑ **Biologiquement :** Devant une

- ❖ hyperlymphocytose réactionnelle bénigne (polyclonale): infections , maladie système , lymphocytose polyclonale à lymphocyte binucléés
- ❖ Lymphocytose B monoclonale (MBL): population B monoclonale taux < 5000el/mm<sup>3</sup>. Le risque d'évolution vers une LLC est de 1% /an .
- ❖ Les autres hémopathies malignes:
  - **Leucémie aigue lymphoblastique** : Tableau aigu, FSP lymphoblaste, myélogramme >20% blaste confirmé par CMF;
  - **Lymphomes leucémisés** : FSP + Immunophénotypage confirme le diagnostic

# V. Complications

## ➤ **Infectieuses** : 1ère cause de mortalité

- hypogammaglobulinémie
- déficit immunitaire cellulaire portant sur les lymphocytes T

## ➤ **immunologiques** :

- AHAI (15% des cas), erythroblastopenie auto-immune
- PTAI

## ➤ **Hématologiques** :

- Insuffisance médullaire : en rapport avec une infiltration médullaire par des lymphocytes tumoraux.
- Hypersplénisme (SPMG volumineuse)

## ➤ **Syndrome de RICHTER**: Transformation tumorale en lymphome de haut grade pronostic péjoratif ; évoqué en cas de croissance rapide d'une ou plusieurs adénopathies volumineuses, asymétriques ou compressives

## ➤ **Cancers épithéliaux** : peau et bronche...

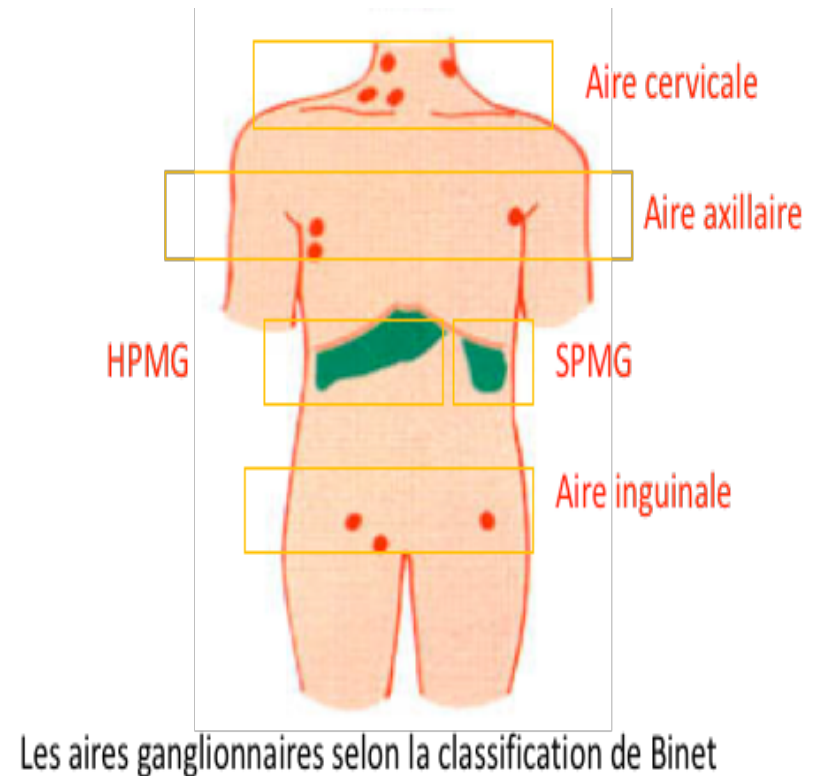
# VI. PRONOSTIC

**Classification de BINET:** Les patients Ilc peuvent être classés en trois stades clinico-biologiques selon l'importance du syndrome tumoral et l'existence ou non de cytopénie

| Risque        | Stade | Adénopathie <sup>b</sup> | Hémoglobine (g/dl) | Plaquettes (/μl) | Survie <sup>a</sup><br>(années) |
|---------------|-------|--------------------------|--------------------|------------------|---------------------------------|
| Faible        | A     | < 3                      | > 10               | Normal           | > 10                            |
| Intermédiaire | B     | ≥ 3                      | > 10               | Normal           | 5                               |
| Élevé         | C     | -                        | < 10               | < 100 000        | 2                               |

<sup>a</sup>Moyenne de survie

<sup>b</sup>Nombre d'aires ganglionnaires atteintes



## VII.2 autres facteurs pronostiques:

Lié à l'hôte+++: le sexe masculin, les comorbidités (score CIRS)

❑ Lié à la maladie: En plus du stade BINET

- le temps de dédoublement des lymphocytes+++: < 12 mois, facteur de mauvais pronostic. il ne peut être calculé que si le taux de lymphocytes est supérieur à 30000e/mm<sup>3</sup> ou s'il n'y pas d'états infectieux.
- la concentration de bêta-2-microglobuline sérique+++, taux des LDH: de mauvais pronostic si supérieur à la normale
- augmentation de la thymidine kinase. permet de prédire la progression de la maladie
- infiltration diffuse à la BOM.
- Anomalies cytogénétiques+++: de pronostic péjoratif: **del 17p/mutation p53, del 11q**.
- Le profil non muté du gène IGVH +++ → mauvais pronostic.
- Facteurs immunophénotypiques: CD38, ZAP 70( corrélé a un statut IgVH non muté).

# IPI CLL

|                                |                            |          |
|--------------------------------|----------------------------|----------|
| <b>Age</b>                     | <b>≤ 65ans</b>             | <b>0</b> |
|                                | <b>&gt; 65ans</b>          | <b>1</b> |
| <b>Stade clinique</b>          | <b>Binet A</b>             | <b>0</b> |
|                                | <b>Binet B &amp;C</b>      | <b>1</b> |
| <b>B2microglobuline</b>        | <b>≤ 3.5</b>               | <b>0</b> |
|                                | <b>&gt; 3.5</b>            | <b>2</b> |
| <b>Statut mutationnel IgVH</b> | <b>Muté</b>                | <b>0</b> |
|                                | <b>Non muté</b>            | <b>2</b> |
| <b>Statut P53</b>              | <b>Sans anomalies</b>      | <b>0</b> |
|                                | <b>Del 17p ou P53 muté</b> | <b>4</b> |

|                   |                             |                    |                         |
|-------------------|-----------------------------|--------------------|-------------------------|
| <b>Bas risque</b> | <b>Risque intermédiaire</b> | <b>Haut risque</b> | <b>Très haut risque</b> |
| <b>0-1</b>        | <b>2-3</b>                  | <b>4-6</b>         | <b>&gt; 6</b>           |

# VII. Traitement

## ➤ But :

- passe de l'obtention un contrôle de la maladie avec peu de toxicité et une bonne qualité de vie(aire de l'immuno-chimiotherapie)
- À l'obtention d'une rémission complète clinique (RC) associée à une maladie résiduelle indétectable (MRD)(thérapies ciblés)

## ➤Moyen:

### ❖ Traitement Symptomatique :

- ATB prophylactique ou thérapeutique en cas d'infection.
- Transfusion (anémie ou thrombopénie),
- Corticothérapie (AHAI ou PTAI).

### ❖ Traitement de fond :

- analogues des purines (fludarabine) ;
- agents alkylants :chlorambucil, cyclophosphamide, Bendamustine
- AC monoclonaux (rituximab, alemtuzumab, ofatumumab...)
- Thérapie ciblée : **Ibrutinib**+++ , Acalabrutinib, Idelalisib, **venetoclax**+++ .
- Les CAR-T cells: lymphocytes T génétiquement modifiés
- Grefe allogénique .



No clear risk or response  
adaptive approach

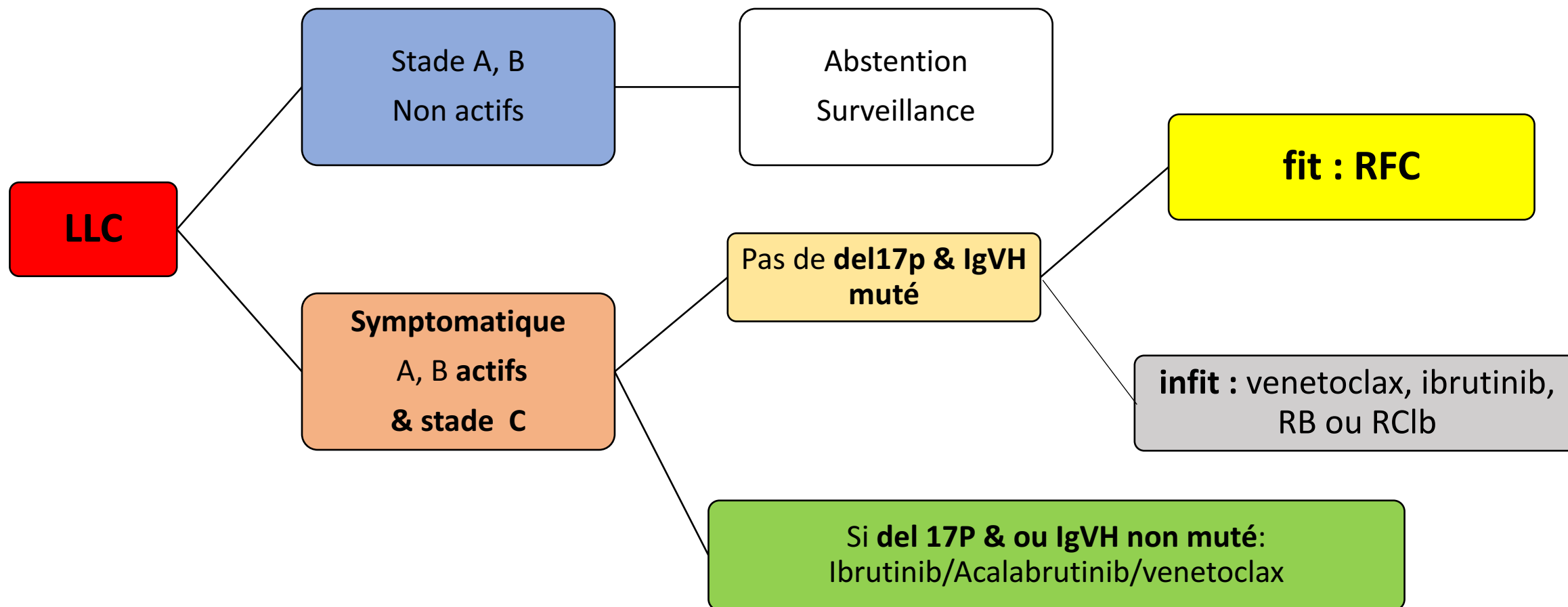
# Critères de progression de la LLC (maladie active)

| Critère clinique                                                                                                                                                                                                                   | Critère biologique                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>✓ <u>Splénomégalie volumineuse</u> DS <math>\geq 6</math> cm</li><li>✓ <u>des adénopathies</u> <math>\geq 10</math> cm,</li></ul>                                                            | <ul style="list-style-type: none"><li>✓ <u>Hyper lymphocytose progressive avec :</u><br/>Une augmentation <math>&gt; 50\%</math> sur 2 mois ;<br/>Ou un temps de doublement des lymphocytes <math>&lt; 12</math> mois</li></ul> |
| <ul style="list-style-type: none"><li>✓ <u>Signes généraux:</u><ul style="list-style-type: none"><li>• Fatigue progressive,</li><li>• une perte de poids <math>&gt; 10\%</math> au cours des six derniers mois</li></ul></li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>✓ <u>apparition ou aggravation :</u><br/>D'une anémie Hb <math>&lt; 10</math> g/dl<br/>Ou d'une thrombocytopénie(plq <math>&lt; 100</math> G/l)</li></ul>                                 |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• fièvre <math>&gt; 38^{\circ}\text{C}</math></li><li>• sudations nocturnes durant <math>&gt; 1</math> mois</li></ul>                                                                        | <ul style="list-style-type: none"><li>✓ <u>Anémie hémolytique auto-immune et/ou thrombocytopénie</u> ne répondant pas aux corticoïdes ou à un autre traitement standard.</li></ul>                                              |

## ➤ **INDICATION:**

**Le choix du traitement dépend:**

- **du stade Binet de la maladie (C)**
- **Présence de critères de maladie active (A,B )**
- **du statut fit ou unfit (comorbidités , fonction rénale...)**
- **l'existence d'anomalies cytogénétiques de mauvais pronostics**
- **Le statut mutationnel du gène des IGVH.**



- **RFC**: Rituximab, Fludarabine, Cyclophosphamide
- **RB**: Rituximab, Bendamustine
- **R Clb** (Rituximab, Chlorambucil)

# Conclusion

- ❖ Hémopathie indolente
- ❖ La meilleure connaissance de son hétérogénéité clinique, biologique, pronostique et évolutive a permis de stratifier les patients et développer des stratégies thérapeutiques adaptées à l'air de la « **chemo-free** » .