

La leucémie lymphoïde chronique

M. Goodyer, J. Kaiser, Institut Central des Hôpitaux, Hôpital du Valais, Sion

Introduction

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est la forme de leucémie la plus répandue en Occident. Elle est par contre rare dans les pays asiatiques ou chez les sujets aux origines asiatiques, suggérant une prédisposition génétique. Il s'agit d'une maladie retrouvée principalement chez les sujets âgés de plus de 50 à 55 ans, avec un âge moyen au diagnostic de 70 ans. Cette leucémie est rare avant l'âge de 40 ans et quasiment jamais vue chez les enfants. Il y a une légère prépondérance masculine (1.5-2:1).

Présentation clinique

De loin, la présentation clinique la plus fréquente est la mise en évidence fortuite d'une lymphocytose isolée, lors d'un check-up ou d'une prise de sang réalisée pour une autre raison. Une répartition leucocytaire doit donc être demandée au laboratoire en cas de leucocytose à la formule sanguine simple.

D'autres présentations classiques comprennent la présence d'adénopathies ou une splénomégalie à l'examen clinique, une ou des cytopénie(s) sur infiltration médullaire progressive ou une anémie ou thrombopénie auto-immune secondaire.

Au cours de la maladie, les patients peuvent également souffrir d'infections itératives, liées à l'immunodéficience intrinsèque à la leucémie, sur une hypogammaglobulinémie qui peut y être associée ou encore suite aux traitements chimiothérapeutiques. Enfin, en cas de maladie avec une atteinte ganglionnaire très importante, ou surtout de transformation en lymphome de haut grade (syndrome de Richter), le patient peut présenter des symptômes B (fièvre >38°C non-infectieuse, sudations nocturnes, perte de poids >10%,) auxquels on peut aussi ajouter une fatigue extrême.

Diagnostic

Dans la très grande majorité des cas, confirmer le diagnostic d'une LLC ne s'avère pas difficile. En effet, il suffit d'avoir une lymphocytose monoclonale B >5 G/l, associée à une morphologie (voir image) et à un immunophénotype typique en cytométrie de flux (co-expression CD5/19, CD23 et CD20 positifs, avec une expression de faible intensité de CD20 et de la chaîne légère de surface clonale).

Le diagnostic différentiel principal d'un syndrome lymphoprolifératif B CD5 positif est le lymphome du manteau mais on peut aussi citer plus rarement le lymphome splénique de la zone marginale, la leucémie prolymphocytaire, un lymphome lymphoplasmocytaire ou éventuellement un lymphome diffus à grandes cellules B, en phase leucémique, surtout s'il s'agit d'une transformation d'une LLC sous-jacente.

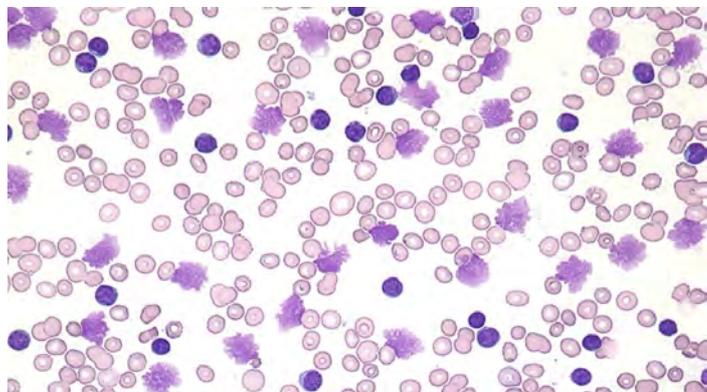


Figure 1 : Lymphocytes de petite taille et à chromatine dense et présence d'ombres de Gumprecht (lymphocytes écrasés)

Il est toutefois rare que la combinaison de la clinique (y compris la présence ou l'absence d'adénopathies ou de splénomégalie), de la présence ou non d'une paraprotéine, de la morphologie, de l'immunophéno-

type ou encore des analyses cytogénétiques telle qu'une analyse par FISH pour la translocation t(11;14) présente dans le lymphome du manteau, ne permette pas de confirmer le diagnostic. Il peut parfois être nécessaire de réaliser une exérèse ganglionnaire ou une ponction biopsie de moelle afin de confirmer le sous-type de syndrome lymphoprolifératif sur les analyses histopathologiques.

On retrouve parfois un phénotype compatible avec une LLC, mais avec un taux de lymphocytes clonaux <5 G/l. Dans ce cas, il s'agit le plus souvent d'une lymphocytose B monoclonale (MLUS), analogue aux MGUS dans le contexte de gammopathie monoclonale. Tout comme pour les MGUS, les lymphocytoses monoclonales entraînent un certain risque (1-2 %/an) de progresser en LLC, surtout si le taux de lymphocytes clonaux se situe >0.5 G/l. La seconde possibilité est que le patient présente un lymphome à petites cellules B, ce qui correspond à la forme ganglionnaire aleucémique de la LLC.

Bilan pronostique

On peut citer 3 catégories de facteurs pronostiques : les caractéristiques du patient, surtout l'âge et la présence de comorbidités, la réponse aux traitements antérieurs (durée et degré de réponse) et le nombre de lignes de traitement que le patient a déjà reçues, ainsi que les caractéristiques de la maladie, surtout les anomalies immunophénotypiques (co-expression du CD38 >30%), cytogénétiques (11q-, +12, 13q-, 17p-) et moléculaires (gène TP53 muté, IGHV non-muté). Le bilan cytogénétique est devenu encore plus important du fait que certaines anomalies influencent directement le choix de thérapie. En effet, la présence d'une délétion ou mutation du gène TP53 indique historiquement un pronostic très défavorable dû à une chimiorésistance, sauf avec les nouveaux traitements inhibant le récepteur B, à savoir l'ibrutinib (une molécule inhibant la tyrosine kinase de Bruton) et l'idélalisib (une molécule antagoniste de l'isoforme δ de la phosphoinositide 3-kinase).

Prise en charge

Comme pour tous les lymphomes B de bas grade, la pose d'un diagnostic de leucémie lymphoïde chronique n'implique pas toujours d'instaurer d'emblée un traitement. En effet, la maladie n'étant pas guérissable, sauf parfois en cas de transplantation de cellules souches allogéniques, les études n'ont jamais montré de bénéfice d'un traitement précoce chez les patients asymptomatiques. La plupart des patients ne présentant au moment du diagnostic qu'une lymphocytose isolée, qui peut rester stable ou peu évolutive pendant des années, une chimiothérapie n'est nécessaire qu'en cas de maladie devenue symptomatique. Les indications standards à commencer une chimiothérapie figurent dans le tableau 1.

Indications à traiter la leucémie lymphoïde chronique
Anémie ou thrombopénie progressive sur infiltration médullaire progressive
Adénopathies ou splénomégalie massives ou gênantes
Symptômes B
Dysfonction rénale, hépatique ou autre sur adénopathie compressive
Transformation en lymphome de haut grade
Lymphocytose qui double en <6 mois ou devient très importante
Anémie ou thrombopénie auto-immune avec réponse inadéquate à une corticothérapie

Références

- 1] WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 2017
- 2] Guidelines on the diagnosis, investigation and management of CLL, BCSH

Personnes de contact

Dr Matt Goodyer
Dr Julie Kaiser

matthew.goodyer@hopitalvs.ch
julie.kaiser@hopitalrivierachablais.ch