

Leucémie lymphoïde chronique (LLC)

Incidence : 4,9/100 000 personnes/an

Âge médian au diagnostic : 72 ans

Introduction

- La **leucémie lymphoïde chronique (LLC)** est définie par la présence de **lymphocytes B** clonaux > $5 \times 10^9/L$ dans le sang.
- Si les **lymphocytes B** sont inférieurs à $5 \times 10^9/L$, il peut s'agir :
 - d'un **lymphome lymphocytaire** en présence d'un infiltrat tissulaire (adénopathies en particulier),
 - d'une **lymphocytose B clonale (MBL)** en l'absence de symptôme et d'infiltrat tissulaire (MBL de type LLC si phénotype en faveur d'une LLC, MBL de type non-LLC si phénotype en faveur d'un lymphome).

Le risque d'évolution d'un MBL de type LLC en lymphome lymphocytaire ou en LLC est variable selon le nombre de lymphocytes B (très faible si $< 1 \times 10^9/L$, plus important si $> 1 \times 10^9/L$).

Hémogramme

- Anémie et thrombopénie possibles, d'étiologies diverses (auto-immune, hypersplénisme ou centrale) et souvent modérées.
- Hyperlymphocytose** ($> 5 \times 10^9/L$), souvent majeure ($> 100 \times 10^9/L$), essentiellement composée de petits **lymphocytes matures monomorphes sans atypie**.
- Dans la LLC classique, les lymphocytes sont de **petite taille**, à **rapport nucléocytoplasmique élevé**, **noyau rond** régulier, **chromatine très dense** (aspect « craquelé ») et cytoplasme peu basophile. Présence de lymphocytes lysés sur le frottis, également appelés **ombres nucléaires** ou ombres de Gumprecht, comptés à juste titre en lymphocytes par les automates d'hématologie.
- Certaines LLC peuvent avoir une présentation **morphologique atypique** : lymphocytes anisocytaires avec **irrégularités nucléaires** (noyau « en cœur ») ou **aspect prolymphocytoïde**. En général, ces cellules représentent moins de 15 % des lymphocytes. Lorsqu'elles sont $\geq 15 \%$, on parle de « **LLC atypique** » (trisomie 12 fréquemment retrouvée lorsque noyaux « en cœur », progressions prolymphocytiques souvent associées à la présence de mutations *TP53*).
D'autres **anomalies cytologiques** peuvent être rencontrées (inclusions cytoplasmiques, etc.). Le nombre de lymphocytes concernés est variable et plusieurs anomalies peuvent être présentes simultanément chez un même patient, conférant un **aspect moins monomorphe** que dans la LLC « classique ».
- La présence de cellules de **grande taille à chromatine décondensée** (aspect « blastoïde ») peut faire suspecter une **transformation (transformation de Richter)**.

Cependant, elle est rarement suffisante à elle seule pour permettre de l'affirmer, en particulier lorsque leur pourcentage est peu élevé (confusion possible avec des para-immunoblastes parfois présents en faible pourcentage dans les LLC classiques ou avec des cellules Richter-*like* au décours du traitement par ibrutinib).

- La présence de **prolymphocytes $\geq 15\%$** doit également être signalée (on parle parfois de « LLC prolymphocytoïde » ou plus justement de « progression prolymphocytaire ») car associée à un plus mauvais pronostic (\neq transformation) que les LLC « classiques ».

■ Myélogramme

- Peu d'intérêt pour le diagnostic : infiltrat lymphocytaire constant d'intensité variable.
- Peut être réalisé pour évaluer le niveau d'infiltration médullaire par la LLC en cas de cytopénies, vérifier l'absence de néoplasie myélodysplasique associée ou rechercher une transformation de Richter (type lymphome B diffus à grandes cellules ou lymphome de Hodgkin).

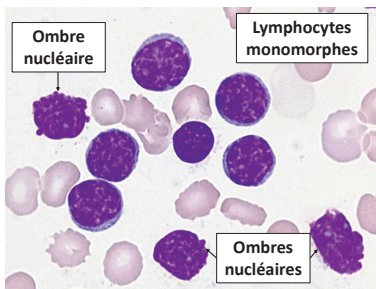
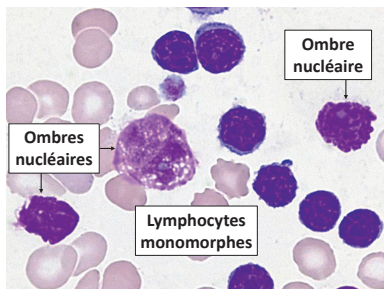
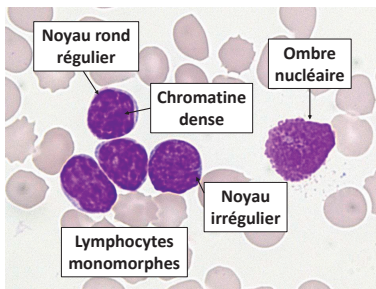
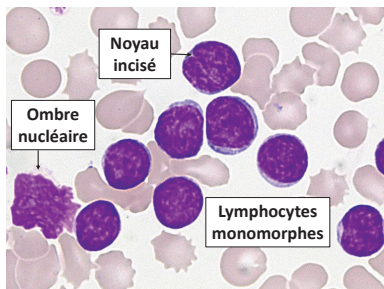
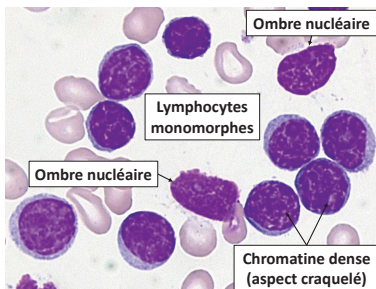
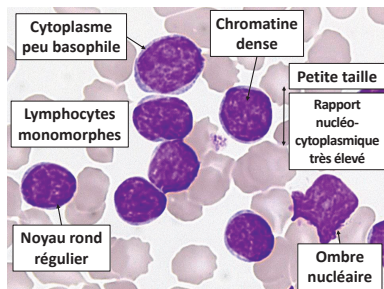
■ Immunophénotypage

- Nombre de lymphocytes B $> 5 \times 10^9/L$ dans le sang (sinon lymphome lymphocytaire ou MBL-LLC).
- **Score de Matutes ≥ 3 : CD5+, CD23+, FMC7-, CD79b-, κ ou λ faible** (profil phénotypique **spécifique si score de Matutes ≥ 4**) (cf. Annexe 1).
- Autres marqueurs : expression forte du CD200 et de ROR. CD43 généralement positif. CD20 et CD45 faibles. Absence d'expression du CD10.

■ Examens complémentaires

- **Cytogénétique** : visée pronostique. Les **del(11q), del(13q), del(17p)** et **trisomie 12** sont les anomalies les plus fréquents (au moins une de ces anomalies est retrouvée chez 80 % des patients). Les **del(11q), del(17p)**, caryotypes complexes ≥ 3 anomalies mais surtout ≥ 5 anomalies sont de mauvais pronostic.
- **Biologie moléculaire** : visée pronostique. Le **statut mutationnel non muté des gènes IGVH** et la présence de **mutations de TP53** sont de mauvais pronostic.
- Les examens de cytogénétique et de biologie moléculaire ne sont pas toujours indiqués en première intention (selon l'âge, le contexte clinique et la nécessité de mettre en place un traitement).

■ LLC classiques



LLC atypiques

