

- Moins fréquemment :
 - par une complication infectieuse révélatrice : zona, pneumopathie récidivante ;
 - une anémie hémolytique auto-immune ;
 - par les conséquences d'une cytopénie : anémie thrombopénie ou neutropénie.

B. Éléments du diagnostic

1. Hémogramme

L'hémogramme met en évidence une *hyperlymphocytose* suffisamment élevée pour évoquer fortement le diagnostic dans la majorité des cas. Elle est d'importance variable, toujours supérieure à 5 giga/l¹ (parfois très élevée et dépassant 100 giga/l), et persiste ou augmente au-delà de six à huit semaines sur plusieurs examens successifs. Les lymphocytes sont le plus souvent de morphologie normale et ont un aspect monomorphe sur le frottis de sang (figure 8.1) : les lymphocytes sont de petite taille et présentent une chromatine mûre et dense.

Une anémie est présente chez environ 30 % des patients. Dans 25 % des cas, la valeur de l'hémoglobine est inférieure à 120 g/l et, dans 10 % des cas, elle est inférieure à 100 g/l, revêtant un caractère pronostique. Le nombre des réticulocytes est habituellement normal, mais un nombre augmenté (> 150 giga/l) est parfois retrouvé.

Une thrombopénie est présente chez environ 15 % des patients ; un nombre inférieur à 100 giga/l (retrouvé chez 5 à 10 % des patients) revêt un caractère pronostique.

2. Immunophénotype des lymphocytes sanguins

C'est l'examen essentiel pour affirmer le diagnostic. Réalisé par cytométrie de flux, il recherche l'expression de divers antigènes à la surface des lymphocytes sanguins : il affirme la nature B (présence des antigènes CD19 et CD20), la monotypie des lymphocytes (présence d'une seule chaîne légère d'immunoglobuline sur la membrane, avec une faible intensité d'expression) et il montre la présence des antigènes CD5 (habituellement présent seulement sur les lymphocytes T) et CD23.

L'immunophénotype permet de calculer un score, appelé score de Matutes ou score RMH (*Royal Marsden Hospital*), qui varie de 0 à 5 selon l'expression ou non de divers antigènes. Un score de 5 ou de 4 affirme le diagnostic de LLC et élimine les autres causes d'hyperlymphocytose (qui ont des scores de 0 à 2).

L'hémogramme avec un examen du frottis sanguin et l'immunophénotype des lymphocytes sanguins sont les deux examens nécessaires au diagnostic d'une LLC. La LLC se définit par la présence de plus de $5 \cdot 10^9/l$ lymphocytes B de petite taille avec une chromatine mûre et dense.

3. Myélogramme

Un myélogramme et/ou une biopsie ostéomédullaire sont inutiles au diagnostic et ne doivent pas être réalisés.

Le myélogramme sera effectué uniquement en cas de cytopénies mal expliquées (anémie, thrombopénie) pour en affirmer le caractère central ou périphérique.

¹ Une hyperlymphocytose chronique supérieure à 5 giga/l est requise dans les dernières recommandations internationales (2008).

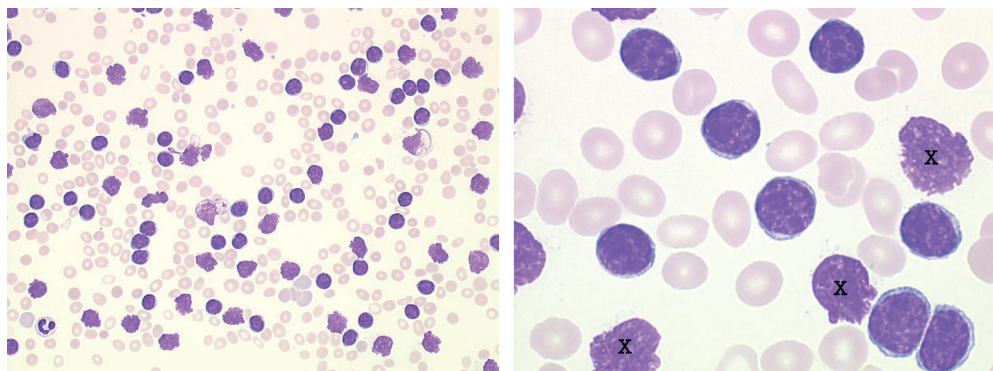


Fig. 8.1. Étalement sanguin chez un homme de 67 ans présentant une LLC.

Nombreux petits lymphocytes avec noyau arrondi et cytoplasme très réduit. Les lymphocytes de la LLC sont très fragiles et éclatent lors de la confection du frottis : les cellules éclatées (marquées d'une croix sur la photo du bas) s'appellent « ombres de Gumprecht ».

Aspect au faible grossissement à gauche et au fort grossissement à droite.

4. S'il existe un syndrome tumoral

La ponction et la biopsie ganglionnaires ne sont pas utiles au diagnostic. Souvent absent au début de la maladie, le syndrome tumoral est la conséquence d'une infiltration lymphocytaire diffuse, pouvant toucher tous les organes. Il se manifeste principalement par des polyadénopathies superficielles, symétriques, non compressives, fermes et indolores, atteignant toutes les aires ganglionnaires, avec ou sans splénomégalie. Plus rarement, une hépatomégalie est retrouvée.

5. Autres examens

Ils font partie du bilan complémentaire, mais deux sont nécessaires au diagnostic :

- l'électrophorèse des protéines sériques : soit elle sera normale (situation la plus fréquente au moment du diagnostic), soit elle montrera une hypogammaglobulinémie (situation la plus fréquente quelques années après le diagnostic, qui favorise les infections à répétition) ; dans 10 % des cas, elle objectivera un composant monoclonal, le plus souvent de nature IgM (immunoglobuline M) et inférieur à 5 g/l ;
- la recherche d'un autoanticorps antiérythrocytaire, par un test de Coombs direct : sa présence est associée ou non à une hémolyse.

D'autres examens biologiques peuvent être réalisés en fonction du contexte clinique (bilan d'hémolyse, LDH, etc.).

II. Diagnostic différentiel

Chez un adulte, toute hyperlymphocytose sanguine doit être contrôlée.

Persistant au-delà de six à huit semaines, elle évoque en premier lieu une LLC. L'examen morphologique des lymphocytes sur le frottis sanguin et l'immunophénotype permettront d'éliminer les *autres syndromes lymphoprolifératifs*, correspondant souvent à la dissémination sanguine de lymphomes non hodgkiniens (LNH) de nature lymphoïde B.