

LEUCEMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

RESUME DES POINTS FORTS

- Néoplasie B mature
- Diagnostic sur immunophénotype sur sang
- Stades cliniques
- Nouveaux facteurs pronostiques
- Orientations thérapeutiques

AUTEUR : Docteur Anne-Sophie Michallet – Pr. G Salles
Service d'Hématologie Clinique – Centre Hospitalier LYON SUD

I - PHYSIOPATHOLOGIE

La LLC est la leucémie la plus fréquente en Europe. Il s'agit d'une hémopathie lymphoïde, correspondant à la prolifération et l'accumulation de petits lymphocytes matures de la lignée B dans la moelle osseuse, le sang et les organes lymphoïdes. Il s'agit de la prolifération d'un clone malin caractérisé sur le plan phénotypique par l'expression quasi constante de marqueurs CD5, CD23, CD19, CD20, CD79b et d'immunoglobulines de surface (IgM ou D). La LLC est considérée comme une maladie indolente : les patients sont initialement asymptomatiques et les symptômes apparaissent avec l'évolution de la maladie. La prévalence de la maladie augmente avec l'âge avec une médiane d'âge de 65 ans (moins de 10% des patients ont moins de 40 ans) au moment du diagnostic ; néanmoins 20% des nouveaux diagnostics à l'heure actuelle ont moins de 55 ans.

Trois éléments la caractérisent

- Un syndrome tumoral : infiltration lymphoïde des ganglions, de la rate, du sang et de la moelle osseuse.
- Un syndrome dysimmunitaire associant déficit immunitaire, et manifestations auto-immunes
- Une évolution progressive vers une insuffisance médullaire : évolution "naturelle" de la leucémie lymphoïde chronique

L'évolution est chronique, les formes les plus graves sont celles qui se présentent avec une cytopénie. Le diagnostic de leucémie lymphoïde chronique repose sur la mise en évidence chez un adulte, d'une augmentation permanente des lymphocytes B CD5 positifs dans le sang et la moelle. Le choix d'un traitement continue à prendre en considération dans un premier temps la classification clinique de la maladie répondant aux critères de Rai (5 stades de 0 à 4) ou aux critères de Binet (3 stades : A, B ou C) qui ont permis de définir des groupes pronostiques de patients avec une médiane de survie variant de 69 mois à 10 ans. Cette maladie est reconnue par son hétérogénéité clinique mais également pronostique révélée récemment grâce aux avancées significatives dans le domaine de sa connaissance biologique (étude des séquences génomiques des parties variables des chaînes lourdes des immunoglobulines (IgVh) ; expression du CD38 et de ZAP70 et la présence ou non d'anomalies cytogénétiques).

II - DIAGNOSTIC

A - CIRCONSTANCES DU DIAGNOSTIC :

- Découverte d'une ou plusieurs adénopathies,
- Constatation d'une lymphocytose sanguine sur un hémogramme "systématique" ou fait à l'occasion d'épisodes infectieux. De loin la plus fréquente des situations.

B - L'EXAMEN CLINIQUE PEUT TROUVER :

Il peut être tout à fait normal, notamment en cas de découverte systématique sur un hémogramme.

- Des éléments du syndrome tumoral avec :
 - ↳ Des adénopathies superficielles, symétriques, non douloureuses et généralement non compressives
 - ↳ Une splénomégalie, associée éventuellement à une hépatomégalie, une hyperplasie amygdalienne.
- Des signes d'insuffisance médullaire rare au diagnostic : syndrome anémique, hémorragique ou infectieux.

C - LES EXAMENS BIOLOGIQUES FONT LE DIAGNOSTIC :

1 - Le sang : NFS

- La lymphocytose monomorphe (>5 G/l) est l'élément caractéristique, avec le plus souvent 15 à 50 x 10⁹/l, mais pouvant atteindre 100 à 200 x 10⁹/l. Il s'agit de petits lymphocytes d'aspect normal, à chromatine dense, sans nucléole et au cytoplasme très réduit. Parfois, on trouve aussi un contingent plus ou moins important de lymphocytes de grande taille, à cytoplasme plus abondant, chromatine lâche, parfois nucléolé (prolymphocytes). Le cytologiste peut mentionner des « noyaux nus » ou ombres de Gumprecht.
- La leucocytose est variable, elle peut même être normale avec lymphocytose seule.
- Les lignées érythrocytaires et plaquettaires sont normales au début.

2 - L'étude des marqueurs de surface lymphocytaire par cytométrie en flux est nécessaire et suffisant pour le diagnostic :

Dans le sang prédominant des cellules B, exprimant les marqueurs B lymphocytaires: CD19, CD20, CD23, CD24 et CD79b et HLA classe II, mais aussi un antigène T : le CD5 (score de Matutes). La coexpression CD5 / CD19 ou CD20 est typique de cette pathologie (mais rencontrée dans d'autres lymphomes)

Le caractère monoclonal est affirmé par l'expression de faible intensité à la surface des lymphocytes d'une seule chaîne légère (κ ou λ) et d'une chaîne lourde habituellement μ éventuellement associée à une chaîne δ .

3 - Etude de la moelle osseuse :

➤ Myélogramme : il n'est pas indispensable au diagnostic si les immuno-marquages ont mis en évidence la prolifération sanguine B lymphocytaire CD5+. Il permet de quantifier l'infiltration médullaire dans les formes habituelles, l'infiltrat lymphocytaire dépasse 30 % des éléments médullaires.



➤ La biopsie ostéo-médullaire n'est pas nécessaire au diagnostic. Elle donne une idée plus précise de l'infiltrat médullaire. Les 4 aspects possibles de l'infiltrat sont : interstitiel, nodulaire, mixte (nodulaire et interstitiel), et diffus. Cette dernière forme serait de plus mauvais pronostic. La myélofibrose associée est très rare.

4 - Les autres examens :

Ils peuvent éventuellement amener des éléments pronostiques :

- Bilan immunologique : les perturbations des protéines sériques sont fréquentes, hypo ou hypergammaglobulinémie à l'électrophorèse, et parfois présence d'une immunoglobuline monoclonale qui peut être typée en immuno-fixation.
- Le test de Coombs direct peut être positif. La recherche d'agglutinines irrégulières peut aussi être positive.
- Biopsie ganglionnaire : elle ne s'impose que lorsqu'il existe un doute diagnostique sur une adénopathie ou lorsque l'on recherche une évolution lymphomateuse. Dans la forme typique, l'architecture ganglionnaire est détruite, le ganglion est homogénéisé par une prolifération de petits lymphocytes comblant les sinus.
- La radiographie thoracique ou la tomodensitométrie corporelle totale peuvent objectiver des adénopathies profondes

Il faut compléter par un ionogramme sanguin (urée, créatinine) et une enzymologie hépatique (transaminases, phosphatases alcalines, gamma-GT).

Le taux de LDH sérique et celui de beta2-microglobuline sont aussi important sur le plan pronostique.

Les décisions thérapeutiques dans la LLC peuvent être appréhendées selon la règle des trois tiers : un tiers des patients n'a jamais besoin de traitement et meurt d'une autre cause, un autre tiers progresse après une phase paisible ne nécessitant pas de traitement et décède de la maladie, le dernier tiers a une maladie d'emblée agressive nécessitant un traitement rapide

avec parfois un état réfractaire au traitement, des complications infectieuses et ou auto-immunes et décès de la maladie.

L'intérêt de la connaissance et de l'utilisation des facteurs pronostiques permet de ne pas sur-traiter des patients ayant un bon pronostic en particulier les stades A "paisibles" mais également de ne pas négliger d'autres stades A qui vont évoluer rapidement. Pour les LLC évolutives, certains paramètres peuvent orienter la thérapeutique.

Dans les années 1980, les facteurs pronostiques rapportés comprenaient essentiellement le stade clinique, la lymphocytose sanguine, la morphologie des lymphocytes et surtout le temps de doublement des lymphocytes sanguins. Le stade clinique peut être défini soit selon la classification de Rai, stade 0 avec une durée de vie médiane supérieure à 10 ans et de 1 an et demi pour le stade IV ou selon la classification de Binet. Dans la classification de Binet, la maladie est séparée en 3 stades cliniques essentiels : le stade A (bon pronostic) 63% des patients avec une survie médiane supérieure à 10 ans, le stade B (pronostic intermédiaire) 30% des patients avec une survie de 5 ans et enfin le stade C (mauvais pronostic) 7% des patients avec une survie médiane de 2 ans (Etude du protocole LLC 76 par le groupe coopératif français de la LLC). Le temps de doublement des lymphocytes permet de définir deux populations pronostiques : les patients ayant un temps de doublement inférieur ou égal à 12 mois avec une survie médiane de 5 ans et les patients dont le temps de doublement est supérieure à 12 mois qui ont une survie médiane supérieure à 10 ans.

Puis sont apparus les marqueurs sériques tels que la valeur pronostique du taux de CD20 et CD23 solubles, la thymidine kinase sérique comme marqueur de prolifération cellulaire au sein même de la population des stades A, le taux de LDH, la $\beta 2$ microglobuline et enfin p27^{KIP1} (P27 est un inhibiteur des kinases des cyclines D et E) dont le taux élevé d'expression à une valeur péjorative sur la survie.

Depuis les années 2000, sont apparus de nouveaux facteurs pronostics tels que les anomalies cytogénétiques, le profil mutationnel des gènes des Ig, l'expression de CD38 et de ZAP 70.

- Le profil mutationnel des gènes des Ig a clairement un impact pronostique majeur, les formes non mutées étant plus graves que les formes mutées (médiane de survie dans le stade A respectivement de 95 et 293 mois). Il est par ailleurs à noter une stabilité du caractère muté ou non muté au cours de l'évolution. Il a été par ailleurs rapporté une liaison significative des anomalies cytogénétiques défavorables (11q- et 17p-) avec l'état non muté des séquences des Ig et à l'opposé une liaison de 13q- avec le caractère muté. Finalement, les facteurs pronostiques les plus prédictifs d'une progression rapide et d'un pronostic péjoratif sont le caractère non muté et l'existence d'une délétion p53/17p-. Par ailleurs, il semble également exister une corrélation entre le caractère mutationnel et l'expression de CD38. Récemment ont été étudiés l'expression de ZAP70 et ses conséquences biologiques sur le pronostic et l'évolutivité de la maladie. Cette protéine kinase impliquée dans la transduction du signal du récepteur T où elle est associée à la chaîne ζ est exprimée normalement dans les cellules T et NK (les mutations de ZAP 70 sont associées à un syndrome de déficit immunitaire combiné sévère) et inhabituellement dans les lymphocytes de la LLC B. ZAP 70 permet la phosphorylation des protéines cytosoliques après stimulation du BCR et est exprimé dans les lymphocytes B des LLC non mutées. L'intérêt de ce marqueur provient des résultats d'études d'expression du transcriptome au cours de la LLC qui montrent une très bonne corrélation entre l'expression de ZAP 70 et l'absence de mutation somatique des gènes IgVh. Une différence hautement significative est documentée en terme de survie entre 2 populations : les patients ayant une forte

expression de ZAP70 (ZAP 70+) avec une durée médiane de survie de 9,3 ans et les patients sans expression ou à faible expression de ZAP70 (ZAP70-) avec une survie médiane de 24,4 ans. Il faut enfin souligner que ZAP70 a été identifié comme un marqueur corrélé au statut mutationnel et qu'à ce jour, des études permettant d'identifier en eux mêmes les gènes pronostiques n'ont pas été publiés.

Certaines techniques sont difficiles, très lourdes et consommatrices de temps et d'autres ont un problème de fidélité et de reproductibilité nécessitant de poursuivre les études dans ce domaine d'exploration.

➤ Les anomalies chromosomiques sont fréquentes dans la LLC mais nécessitent de nouvelles techniques de cytogénétique (FISH sur cellules interphasiques) qui permettent de détecter ces anomalies dans plus de 80% des patients testés. Sur 325 patients (170 stades A, 102 stades B et 53 stades C, 268 (82%) patients présentent des anomalies clonales (165 une seule anomalie, 67 deux anomalies et 26 plus de 2 anomalies) et seulement 18% des patients ont un caryotype normal. Les anomalies chromosomiques les plus fréquentes sont représentés dans ce groupe de patients par la délétion 13q (55% avec 36% d'entre eux qui ne présente que cette seule anomalie), la délétion 11q (où est localisé ATM oncogène ou gène suppresseur de T ?, 18%), la trisomie 12 (16%), la délétion 17p (délétion p53, 7%). Il a été mise en évidence une corrélation entre ces anomalies chromosomiques et la survie : meilleure survie pour les patients porteurs d'une délétion 13q (mise en évidence dans 43% des stades A étudiés) même en les comparant aux patients porteurs d'un caryotype normal et survie très courte pour les patients porteurs de la délétion 17p. De plus, la délétion 17p semble être prédictive d'un état réfractaire aux agents alkylants et ou aux analogues des purines et la délétion 11p paraît associée à une rapide progression de la maladie dont la valeur pronostique défavorable n'est pas effacée par l'intensification thérapeutique. Ces anomalies peuvent être acquises au cours de l'évolution de la maladie caractérisant la progression clonale et le caractère pronostique très péjoratif à court terme. Le profil mutationnel des gènes des Ig a clairement un impact pronostique majeur, les formes non mutées étant plus graves que les formes mutées (médiane de survie dans le stade A respectivement de 95 et 293 mois). Il est par ailleurs à noter une stabilité du caractère muté ou non muté au cours de l'évolution. Il a été par ailleurs rapporté une liaison significative des anomalies cytogénétiques défavorables (11q- et 17p-) avec l'état non muté des séquences des Ig et à l'opposer une liaison de 13q- avec le caractère muté.

III - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le problème diagnostique le plus fréquent est celui d'une lymphocytose chez un adulte.

A - LYMPHOCYTOSES TRANSITOIRES, POLYCLONALES :

D'origine infectieuse : coqueluche, mononucléose infectieuse, cytomegalovirus, toxoplasmose. Le contexte clinique et les examens sérologiques orientent le diagnostic. Les immunomarquages permettent de différencier ces lymphocytoses polyclonales d'une lymphocytose monoclonale au cours de la LLC.

B - AUTRES PROLIFERATIONS LYMPHOÏDES B NON LYMPHOMATEUSE :

- **La maladie de Waldenström** : proche de la leucémie lymphoïde chronique, elle s'en distingue par l'aspect cytologique de l'infiltration de la moelle osseuse (infiltrat lymphoplasmocytaire et la présence d'un pic monoclonal d'IgM sérique).
- **La leucémie prolymphocytaire** : elle associe une splénomégalie, une insuffisance médullaire et un infiltrat médullo-sanguin, de grandes cellules lymphoïdes à cytoplasme abondant, et noyau de grande taille nucléolé. En cytométrie, les Ig de surface sont très positives.
- **La leucémie à tricholeucocytes** : caractérisée par la présence de cellules lymphoïdes de grande taille à cytoplasme irrégulier, émettant des expansions (aspect chevelu). En cytochimie, les tricholeucocytes ont une phosphatase acide résistant à l'acide tartrique. En cytométrie, ils sont positifs pour CD11c, CD25 et CD103. La Biopsie ostéo-médullaire trouve une myélofibrose.

C – LYMPHOMES :

Les lymphomes spléniques à lymphocytes villeux et les lymphomes à petites cellules posent parfois des problèmes diagnostiques, voire nosologiques difficiles. La négativité du marqueur CD5 les distingue des LLC classiques. Les rares LLC CD5 négatifs constituent en fait des formes frontières avec les autres hémopathies lymphoïdes. Les lymphomes à cellules du manteau sont CD5+ CD23-.

IV - EVOLUTION

La leucémie lymphoïde chronique est une maladie maligne d'évolution lente. Les complications qui émaillent son évolution sont liées aux 3 éléments qui la composent.

A- LE SYNDROME TUMORAL :

- Possibilité de localisations extra-ganglionnaires : pulmonaires avec infiltrat interstitiel, pleurales avec épanchement, digestives avec diarrhée voire malabsorption, hépatiques responsables de syndrome rétionnel biologique voire d'ictère.
- Les adénopathies sont rarement compressives. La modification de leur caractère clinique : taille importante, consistance plus dense, résistance au traitement, doit faire évoquer, et chercher par une biopsie, un syndrome de Richter c'est-à-dire la transformation en LMNH.
- Possibilité de transformation lymphoblastique avec tableau d'une leucémie aiguë lymphoblastique avec cytopénie.

B - LES PERTURBATIONS IMMUNITAIRES :

1 - Le déficit immunitaire :

Il est constant, dès le début de l'affection, le sujet est incapable de s'immuniser contre certains antigènes. Les infections broncho-pulmonaires, urinaires et cutanées sont ainsi fréquentes. Elles constituent la principale cause de décès. Elles sont de tous types : bactériennes, virales, mycosiques et parasitaires du fait des perturbations de l'immunité humorale et cellulaire. Les vaccins à virus vivant sont contre-indiqués.

2 - Des manifestations auto-immunes :

Elles sont fréquentes : anémie hémolytique à Coombs positif ou simple positivité du test de Coombs voire seulement présence d'agglutinines irrégulières ; des thrombopénies immunologiques sont possibles, dont l'origine immunologique est toujours difficile à affirmer.

3 - Une fréquence accrue de cancers épithéliaux sur leucémie lymphoïde chronique a été fréquemment avancée. En fait les données épidémiologiques de qualité confirmant cette fréquence accrue manquent. Les plus souvent cités sont les cancers digestifs, broncho-pulmonaires et cutanés.

C – L'INSUFFISANCE MEDULLAIRE :

Plusieurs mécanismes concourent à l'apparition de cytopénie, qu'il s'agisse d'anémie ou de thrombopénie :

- Hypersplénisme,
- Processus auto-immuns, pratiquement toujours sous-tendus par une insuffisance médullaire, qui reste de mauvais pronostic.

IV - PRONOSTIC

A- LES STADES ANATOMO-CLINIQUES :

Des diverses classifications proposées, on retiendra la classification de Binet, en Stade A, B, C

- Stade A : moins de 3 aires ganglionnaires atteintes cliniquement (5 aires au total : cervicale, axillaire, inguinale, splénique, hépatique).
- Stade B : 3 aires ou plus, médiane de survie : 5 ans.
- Stade C : anémie inférieure à 11 g/dl ou thrombopénie inférieure à 100×10^9 .

< Une autre classification : la classification de Rai

- Stade 0 : formes médullo-sanguines pures
- Stade I : stade 0 avec adénopathies
- Stade II : stade 0 ou I avec splénomégalie ou hépatomégalie
- Stade III : stade 0, I ou II avec anémie inférieure à 10 g/dl
- Stade IV : stade 0, 1, II ou III avec thrombopénie inférieure à $100 \times 10^9/l$.

Les stades 0 et I ont une survie supérieure à 120 mois, le stade II à 70 mois, les stades III et IV à 19 mois.

B - AUTRES ELEMENTS PRONOSTIQUES :

Certains éléments évolutifs échappent aux classifications anatomo-cliniques, ou peuvent les compléter :

1 - les formes anciennement à infiltrat diffus dense à la biopsie ostéo-médullaire et les formes CD23 négatif sont de mauvais pronostic. De même un temps de doublement rapide de la lymphocytose, un taux élevé de cellules prolymphocytaires circulantes sont plutôt de mauvais pronostic. Actuellement, de nouveaux marqueurs ont permis de montrer une différence considérable en terme de pronostic et de démembrer les stades A : il s'agit des anomalies chromosomiques, du marqueur CD38, l'étude mutationnelle du gène VH et l'expression de ZAP 70. Il existe une excellente corrélation entre ces indices pronostiques (ZAP 70 et mutation du gène VH).

2 - les cancers, les lymphomes (Richter) peuvent par contre apparaître quel que soit le stade.

3 - la non réponse au traitement cytostatique est elle aussi péjorative.

V - TRAITEMENTS

A - MOYENS THERAPEUTIQUES :

La splénectomie et la radiothérapie n'ont pratiquement plus de place dans la LLC. La splénectomie peut se discuter dans les formes à très grosse rate isolée ou en traitement des complications auto-immunes: anémies hémolytiques auto-immune, thrombopénies.

La chimiothérapie est le traitement de choix.

On dispose des possibilités suivantes :

1 – Monochimiothérapies sont rarement utilisées de nos jours:

- Chlorambucil (Chloraminophène®), en traitement continu (0,1 mg/kg/j) ou en cures discontinues et associé à la prednisone.
- Fludarabine (Fludara®) en cures discontinues intra-veineuses ou per os à 25 mg/m², 5 jours par mois est extrêmement efficace mais très immunosuppressive/
- Pentostatine et 2 chlorodéoxy-adénosine sont également utilisées, seules ou en association

La Bendamustine (Levact ®) est récemment apparue dans l'arsenal et semble aussi très efficace.

2 – Polychimiothérapies :

La plus ancienne est dérivée **du protocole CHOP-LLC**, associant: cyclophosphamide (Endoxan®) à 300 mg/m², doxorubicine (Adriblastine®) à 25 mg/m², vincristine (Oncovin®) à 1mg/m², prednisone à 1mg/kg, en cures mensuelles .

Des études in vitro ont montré l'activité synergique de l'association **fludarabine et cyclophosphamide (FC)** a aussi montré son intérêt clinique/

Les effets indésirables graves de cette association sont essentiellement liés à la myélosuppression : infections à germes opportunistes et herpes virus nécessitant la mise en place dès l'initiation du traitement d'une prophylaxie adéquate.

3. les anticorps monoclonaux viennent s'associer à ces traitements :

Il a été montré dans le lymphome folliculaire mais surtout dans le lymphome agressif que l'anticorps anti CD20 (rituximab) potentialise l'effet de la chimiothérapie et augmente la survie. Dans la LLC, les premières associations comportaient rituximab et fludarabine puis l'association rituximab, fludarabine et cyclophosphamide (RFC).

L'association R-FC est devenue la thérapeutique standard de première ligne chez le patient de moins de 65 ans.

La toxicité est considérée comme acceptable sans que l'on puisse réellement savoir si cette association modifie réellement la possibilité de mobiliser des cellules souches hématopoïétiques en cas de rechutes ultérieures. IL faut être cependant vigilant sur le risque infectieux.

Alemtuzumab (Campath®) et LLC

Le Campath® (Anticorps monoclonal anti-CD52) est plus largement utilisé chez les patients âgés qui présentent une maladie résistante. Ce traitement est classiquement administré par voie intraveineuse et nécessite une hospitalisation compte tenu d'effets secondaires fréquents. La voie sous cutanée est par ailleurs très attrayante car elle permet une prise en charge ambulatoire d'autant plus que la qualité des réponses, leur durée et la tolérance sont comparables aux résultats antérieurs du même traitement par voie intraveineuse. L'efficacité du Campath® est majeure sur la lymphocytose sanguine avec des réponses dans plus de 90% en une à 2 semaines ce qui contraste avec les réponses médiocres pour les formes tumorales ganglionnaires.

Les traitements intensifs myeloablatifs suivis d'autogreffe ou d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) ont été longtemps les seuls traitements à permettre l'obtention de rémissions moléculaires.

La greffe allogénique garde de rares indications

B – INDICATIONS :

Le traitement des leucémies lymphoïdes chroniques semble pouvoir améliorer le pronostic, mais les indications doivent être soigneusement posées. Le dogme ancien, ne pas traiter les stades A, traiter les stades B et C, est actuellement discuté compte tenu de nouveaux marqueurs pronostiques, qui ont démontré l'existence de stade A de mauvais pronostic et de stade B de bon pronostic.

1 - Néanmoins, dans la plupart des stades A, l'abstention thérapeutique est de règle.

2 - Dans les stades B évolutifs ou C, le standard thérapeutique est l'association R-FC quand le patient peut le tolérer (jusqu'à 70 – 75 ans), en adaptant les doses si besoin. La place de la Bendamustine est établie en rechute, à évaluer en première ligne.

Chez les plus âgés, évaluation des co-morbidités, éventuellement évaluation gériatrique avec des options : traitement symptomatique ; traitement par chloraminophène et rituximab, traitement par bendamustine et rituximab ; traitement par R-FC à doses adaptées.

TABLE 1 – Classification de RAI

		Critères de Définition	% des patients	Survie médiane (années)
Bon pronostic (0)	Stade 0-	Lymphocytose exclusive	31 %	>10 Médiane à 10 ans 59 %
Pronostic intermédiaire (I+II)	Stade I-	Lymphocytose + adénopathies	35 %	9
	Stade II-	Lymphocytose + hépato ou splénomégalie, les adénopathies peuvent être ou ne pas être présentes	26 %	5
	Stade III-	Lymphocytose + Hb <110 g/L, les organomégalies peuvent être ou ne pas être présentes	6 %	2
Mauvais pronostic (III + IV)	Stade IV-	Lymphocytose + plaquettes < 100x2% 10 ⁹ /L, les organomégalies peuvent être ou ne pas être présentes	2 %	2

TABLE 2 – Classification de BINET

		Critères de Définition	% des LLC	Survie médiane (années)
Stade A Bon pronostic		Lymphocytose, Hb ≥ 100 g/L et plaquettes ≥ 100x10 ⁹ /L < 3 aires lymphoïdes atteintes (1)	63 %	>10 survie à 10 ans 51 %
Stade B Pronostic intermédiaire		Lymphocytose, Hb ≥ 100 g/L et plaquettes ≥ 100x10 ⁹ /L ; atteinte d'au moins 3 aires lymphoïdes	30 %	5
Stade C		Lymphocytose, Hb<100 g/L et/ou plaquettes >100x10 ⁹ /L, quel que soit le nombre d'aires lymphoïdes atteintes	7 %	2

SOUS-CLASSIFICATION DES STADES A

A'	Stade A avec lymphocytose <30x10 ⁹ /L et/ou Hb<120 g/L	49 %	>10 survie à 10 ans 56 %
A''	Stade A avec lymphocytose >30x10 ⁹ /L et/ou Hb<120 g/L	14 %	7 survie à 10 ans 38 %

Les aires lymphoïdes considérées sont cervicales, axillaires et inguinales (qu'elles soient unilatérales ou bilatérales), la rate et le foie.