

Leucémies chroniques de l'adulte: leucémies lymphatiques chroniques et leucémie à tricholeucocytes

Reinhard Zenhäusern, Max Solenthaler, Andreas Tobler



Introduction

Les leucémies lymphatiques chroniques (LLC) et la leucémie à tricholeucocytes (hairy cell leukemia ou HCL) sont des maladies lymphoprolifératives chroniques, classées dans la classification actuelle de l'OMS parmi les néoplasies à cellules matures des lymphocytes B. Elles ont en commun l'envahissement de la moelle osseuse par des cellules lymphatiques malignes qui inondent le sang périphérique et évoluent habituellement sur de nombreuses années, d'où leur appellation de leucémies chroniques. Tandis qu'une lymphocytose domine chez les LLC, avec splénomégalie, une pancytopenie est prédominante chez la HCL. La HCL est typiquement caractérisée par une présentation clinique uniforme et une évolution indolente sur de nombreuses années tandis que les LLC sont plus hétérogènes cliniquement avec un pronostic de survie moyenne pouvant varier énormément de quelques mois jusqu'à bien plus de 10 ans. Les découvertes récentes sur la pathogénèse et la biologie des LCC expliquent cette variabilité. De nombreuses études cliniques ont permis d'établir les bonnes modalités thérapeutiques disponibles actuellement, de nouvelles perspectives thérapeutiques prometteuses se trouvent en phase d'évaluation. Cet article passe en revue les données actuelles concernant la clinique, le diagnostic et le traitement des LCC et HCL. La leucémie myéloïde chronique fera l'objet d'un article ultérieur dans le cadre d'une série sur les maladies myéloprolifératives.

Leucémies lymphatiques chroniques

Epidémiologie

Les LCC sont les leucémies les plus fréquentes dans les pays occidentaux avec une proportion de 30%. Leurs étiologies demeurent incertaines. Les hommes en sont deux fois plus souvent atteints. Environ 10 000 cas sont diagnostiqués chaque année en Europe. Son incidence est globalement de 3/100 000 personnes par

an, augmente cependant avec l'âge à >20/100 000 chez les personnes de plus de 70 ans. Cette incidence est restée stable depuis des années. Les LCC sont connues sous le nom de «leucémies des personnes âgées». L'âge moyen au moment du diagnostic est de 65 ans. La proportion des patients plus jeunes a augmenté ces dernières années, et est de 30–35% et 10–15% pour les patients de moins de 65 et respectivement 55 ans au moment de la pose du diagnostic [1]. Cela est avant tout dû à des examens de formules sanguines plus fréquents et ainsi à la pose de diagnostic plus précoce et non à une augmentation véritable de l'incidence.

Signes et évolution cliniques (tableau 1)

Environ trois quarts des patients sont asymptomatiques au moment de la pose du diagnostic. Les signes cliniques dépendent de l'atteinte de la moelle osseuse, de la lymphocytose et infiltration des ganglions lymphatiques, du foie et de la rate. Une infiltration des tissus extralymphatiques (plèvres, poumons, peau, SNC) sont extrêmement rares.

L'élément principal lors du diagnostic est la lymphocytose, 50% des patients présentent des adénopathies et 25% une splénomégalie. Des symptômes généraux comme une fatigue ou une symptomatique B à proprement parler avec sudations nocturnes, fièvre ou perte de poids sont initialement présents dans seulement environ 10–20% des cas. Une anémie et/ou une thrombocytopénie lors d'infiltration progressive de la moelle surviennent à un stade plus avancé. Les infections sont l'une des complications principales au cours de la maladie. Les germes infectieux sont les streptocoques *pneumoniae*, les staphylocoques, les *Haemophilus influenzae* et les virus *Herpes zoster*. Leur étiologie principale est l'hypoglobulinémie gamma survenant chez environ 60% des patients. D'autres déficits immuns et les chimiothérapies jouent également un rôle [1, 2]. Lors de prescription d'analogues des purines qui suppriment les lymphocytes CD4+, on observe plus d'infections opportunistes (légielloses, listérioses, mycoses, infections à *Pneumocystis carinii* et à mycobactéries atypiques).

Correspondance:
Dr Reinhard Zenhäusern
Institut für medizinische Onkologie
Inselspital
CH-3010 Bern

Reinhard.zenhaeusern@insel.ch

Tableau 1.
Caractéristiques des patients avec leucémie lymphatique chronique.

Diagnostic	Fréquence
Atteinte de la moelle osseuse, lymphocytose	100%
Adénopathie lymphatique	50–60%
Splénomégalie	25–40%
Symptômes B	10–20%
Hypogammaglobulinémie	60%
Phénomènes hématologiques auto-immuns	20%
Anémie hémolytique auto-immune	10%
Thrombocytopenie auto-immune	2%
Transformation en lymphome agressif	5%

Tableau 2.
Critères diagnostiques pour une leucémie lymphatique chronique.

Lymphocytose dans le sang périphérique	
>5 G/l	(NCI/WG)
>10 G/l	(IWCLL)
Lymphocytes morphologiquement petits et matures	
sous-types morphologiques:	
LLC typique:	≤10% de lymphocytes atypiques
LLC / LP:	11%–54% de pro-lymphocytes dans le sang périphérique
Phénotypisation immunologique caractéristique	
CD5+, CD19+, CD20+, CD23+, FMC7 –/+, Smlg +/-	
Infiltration de la moelle osseuse	
>30% lymphocytes à l'aspiration de la moelle	
NCI/WG: National Cancer Institute / Working Group	
IWCLL: International Working Group on CLL	
LP: Leucémie à pro-lymphocytes	

Figure 1.
Leucémie lymphatique chronique/
leucémie pro-lymphocytaire: frottis
sanguin avec lymphocytose.
A part les petits lymphocytes,
nombreuses cellules pro-lympho-
cytaires avec nucléoles bien
visibles, un immunoblaste.

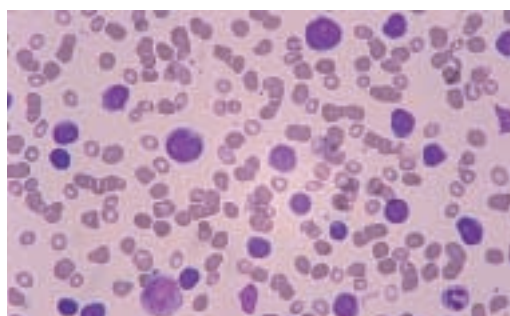
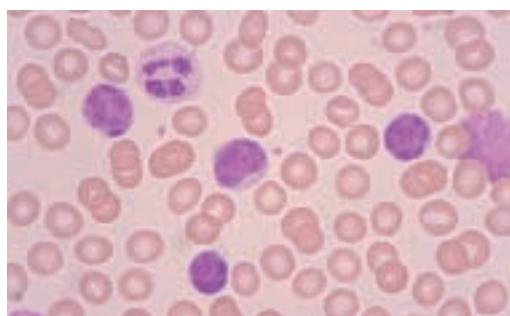


Figure 2.
Leucémie lymphatique chronique:
frottis sanguin avec lympho-
cytose, lymphocytes en majorité
petits ayant une chromatine
nucléaire en amas grossiers.
En plus ombres nucléaires (amas
de Gumprecht).



Des phénomènes auto-immuns se manifestent dans environ 20% des cas. Le test de Coombs est positif dans 8–30% des cas, des anticorps chauds de type IgG sont le plus souvent mis en évidence, environ 10% des patients présentent une anémie hémolytique auto-immune au cours de leur maladie. Les thrombocytopenies auto-immunes, les neutropénies et les «pure red cell aplasia» sont encore plus rares.

La LLC se transforme au cours de la maladie en lymphome agressif chez environ 5–10% des patients (syndrome de Richter) ou en leucémie lymphatique chronique/leucémie pro-lymphocytaire (voir figure 1). Suspects sont l'apparition d'une symptomatologie B marquée, un accroissement rapide de la taille des ganglions lymphatiques et une augmentation massive des LDH. Le pronostic après transformation est mauvais, le temps de survie moyen avec chimiothérapie conventionnelle seulement de l'ordre de 6 mois. Les patients avec LLC ont un risque plus élevé de développer une deuxième néoplasie, néoplasie solide dans la majorité des cas (mélanome, carcinome bronchique, néoplasies gastro-intestinales) [1].

Critères diagnostiques

Les LLC sont le plus souvent découvertes fortuitement. En raison des contrôles sanguins plus fréquents, la proportion des patients diagnostiqués à un stade précoce a passé de 40% à 70% actuellement. Une lymphocytose avec une majorité de petits lymphocytes sans grandes particularités sur un frottis sanguin et une infiltration de plus de 30% de la moelle est suspecte de LLC (voir figure 2). Le diagnostic est confirmé par la phénotypisation immuno des lymphocytes. Les lymphocytes malins expriment, outre les marqueurs de cellules B CD19 et CD20 typiquement aussi CD23 et CD5 des marqueurs qui sont sinon habituellement l'apanage des lymphocytes T [1, 3]. Les critères diagnostiques élaborés par le «National Cancer Institute/Working Group» (NCI/WG) et l'«International Working Group on CLL» (IWCLL) sont énumérés dans le tableau 2. En pratique, une lymphocytose de >5 G/l et une phénotypisation immuno caractéristique suffisent pour poser le diagnostic de LLC [4]. On peut renoncer à pratiquer une biopsie/aspiration de la moelle chez les patients asymptomatiques sans indication thérapeutique. Celle-ci est nécessaire en cas de doute de diagnostic différentiel et avant le début du traitement. La phénotypisation immuno a une grande valeur dans le diagnostic différentiel d'autres néoplasies des lymphocytes B avec splénomégalie et lymphocytose, en particulier pour les distinguer des lymphomes capsulaires (LC), des lymphomes folliculaires (LF), des lymphomes des zones marginales spléniques (LZMS) et des leucémies à tricholeucocytes (HCL) (tableau 3) [3].

Staging

Le staging selon Rai est répandu en Amérique, le staging selon Binet est utilisé par la majorité en Europe (tableau 4). Les stades cliniques se

basent sur l'histologie des ganglions lymphatiques, sur la taille du foie et de la rate ainsi que des valeurs du taux d'hémoglobine et des thrombocytes. La classification selon Binet distingue 3 sous-groupes pronostiques. Les patients se répartissent en 60% pour le groupe A, 30% pour le groupe B et 10% pour le groupe C avec une survie moyenne de respectivement 12, 7 et 5 ans [5]. La répartition clinique demeure encore aujourd'hui un facteur pronostic important et sert de base pour les différentes stratégies thérapeutiques [1, 2].

Tableau 3. Diagnostic différentiel des lymphomes indolents (phénotypisation immuno).

Lymphome	CD20	CD5	CD23	CD10	CD103
LLC-B	+	+	+	-	-
Lymphome capsulaire	+	+	-	-	-
Lymphome folliculaire	+	-	-	+	-
Lymphome des zones marginales	+	-	-	-	-
Leucémie à tricholeucocytes	+	-	-	-	+

Facteurs pronostiques

Le pronostic des patients avec LLC est très variable et n'est qu'imparfaitement prévisible

Tableau 4. Répartition des stades des leucémies lymphatiques chroniques.

	Stade	Caractéristiques	Survie moyenne (en années)
<i>Rai</i>			
Risque faible	0	lymphocytose sang/moelle	>15
Risque moyen	I	+ adénopathie	9
	II	+ hépato et/ou splénomégalie	7
Risque élevé	III	+ anémie (Hb <110 G/l)	5
	IV	+ thrombocytopénie (Tc <100 G/l)	5
<i>Binet</i>			
	A	< de 3 territoires ¹ atteints Hb >100g/l et Tc >100 G/l	>10
	B	≥ de 3 territoires atteints Hb >100g/l et Tc >100 G/L	7
	C	Hb <100g/l et / ou Tc <100 G/L	5

¹Territoire: foie, rate, ganglions lymphatique axillaires, cervicaux, inguinaux
Hb: Hémoglobine, Tc: Thrombocytes

Tableau 5. Facteurs pronostiques des leucémies lymphatiques chroniques.

Paramètre	Favorable	Défavorable
Stade		
Binet	A	B, C
Rai	0, I	II, III, IV
Infiltration de la moelle osseuse		
biopsie	nodulaire	diffuse
aspiration	≤80% Lc	>80% Lc
Leucocytose	≤50 G/l	>50 G/l
Polyléucocytes dans sang per.	≤10%	>10%
Temps de doublement du nombre de lymphocytes	<12 mois	>12 mois
LDH	normale	élevée
β2-Microglobuline	normale	élevée
cytogénétique	del(13q)	del(11q), del(17p)
Expression CD38	≤30%	>30%
IgV	muté	non-muté

IgV: région du gène des chaînes lourdes des immunoglobulines variables

Tableau 6.
FISH-cytogénétique lors de leucémies lymphatiques chroniques [6].

Anomalie chromosomique	Fréquence	survie moyenne (en mois)
Délétion 13 q	55%	133
Délétion 11q	18%	79
Trisomie 12q	16%	114
Délétion 17p	7%	32
Délétion 6q	6%	
Caryotype normal	18%	111

selon les classifications cliniques d'après Rai ou Binet. D'une part, certains patients avec stade Binet A peuvent avoir une progression rapide et d'autre part, on a aussi pu observer des évolutions indolentes sur de nombreuses années malgré un stade initial déjà avancé. On peut tenir compte de nombreux facteurs pronostiques supplémentaires pour évaluer le risque individuel (tableau 5). Une leucocytose élevée au moment du diagnostic, une proportion élevée de pro-lymphocytes, un bref temps de doublement de la taille des ganglions lymphatiques, une infiltration diffuse de la moelle osseuse, des valeurs sériques élevées de la lactodéhydrogénase (LDH) et de la β 2-microglobuline sont les facteurs pronostiques classiquement défavorables [2].

Des études récentes montrent la signification pronostique importante des aberrations cytogénétiques (tableau 6). La technique FISH (fluorescence *in situ* hybridization) permet de mettre en évidence des anomalies chromosomiques chez 80% des patients avec LLC, contre 40–50% avec la cytogénétique conventionnelle. Les patients avec une délétion du chromosome 11q et 17p ont une progression rapide, une mauvaise réponse au traitement et une courte survie moyenne. Le pronostic est par contre clairement meilleur lors de cytogénétique normale ou délétion du chromosome 13q [6]. Les recherches de biologie moléculaire ont en outre permis d'identifier 2 sous-populations de cellules de LLC: les cellules leucémiques issues de lymphocytes B naïfs sans mutations et les lymphocytes B «memory» avec des mutations au niveau des régions des gènes pour les chaînes lourdes variables des immunoglobulines (IgV_H). Les patients avec des régions de gènes IgV_H non mutées ont un moins bon pronostic. L'état des mutations ainsi que les aberrations cytogénétiques livrent des informations supplémentaires importantes pour déterminer le pronostic. Certaines études isolées montrent une corrélation entre l'expression de CD38 sur les lymphocytes malins et les mutations de gènes IgV_H. L'expression du gène CD38 semble être un facteur de risque de mauvais augure indépendant [7].

Des études prospectives devront démontrer si ces nouveaux facteurs pronostiques permettent de modifier le traitement des LLC à l'avenir ou de permettre des traitements plus adaptés au risque.

Traitement des LLC

Le but du traitement est d'améliorer la qualité de vie et la survie des patients. De nombreux cytostatiques actifs, des anticorps monoclonaux des transplantations de cellules souches peuvent être utilisés. La stratégie thérapeutique dépend du patient (âge, co-morbidité, état général) du stade et des facteurs pronostiques.

Quand doit-on traiter?

Les patients dans un stade précoce (Binet A ou Rai I-II) n'ont en général pas besoin de traitement. Les études randomisées n'ont pas pu mettre un avantage quand à la survie en débutant le traitement précocement avec le chlorambucil. La moitié des patients au stade Binet A n'ont pas eu besoin de traitement durant les dix premières années après la pose du diagnostic [8]. Une partie des patients évolue cependant rapidement malgré le stade précoce et ont un mauvais pronostic, les nouveaux facteurs pronostiques contribueront à permettre de les identifier précocement. Il n'est pas clair qu'un traitement précoce permette d'influencer le cours de la maladie. Cette question est actuellement l'objet d'études prospectives. Le stade Binet C nécessite un traitement. Le stade Binet B nécessite un traitement sous les conditions suivantes: symptomatique B, lymphocytose rapidement progressive avec un temps de doublement de moins de 6 semaines, augmentation de la taille des ganglions lymphatiques, du foie et de la rate, anémie et/ou thrombocytopenie par infiltration progressive de la moelle osseuse, anémie et/ou thrombopénie auto-immunes réagissant mal au traitement stéroïdien. En présence d'une anémie auto-immune, il convient de débiter primordialement un traitement d'épreuve par stéroïdes isolés. La prednisone est habituellement prescrite avec une dose de 1 mg/kg de poids corporel par jour, en cas de réponse au traitement, la dose est successivement réduite après deux semaines de traitement [1, 4].

Quelle thérapie primaire doit-on utiliser?

Un traitement de premier ligne avec des alkylants (chlorambucil, endoxan) ou avec les analogues de la purine plus efficaces (fludarabine, 2-chlorodéoxyadénosine [2-CDA]) demeure quelque peu controversé [5]. Aucun de ces traitements n'est curatif et aucun avantage quant à la survie globale n'a pu être démontré, indépendamment du traitement initial choisi. Les analogues de la purine sont pris en charge par les caisses maladie en Suisse comme traitement

Tableau 7. Schémas thérapeutiques pour leucémies lymphatiques chroniques.

Leukéran	7 mg/m ²	p.o.	quotidien jours 1–10	toutes les 4 semaines
	0,7 mg/kg	p.o.	quotidien jours 1–4	toutes les 4 semaines
	0,1 mg/kg	p.o.	quotidien	en continu
	0,4 mg/kg	p.o.	jour 1	toutes les 2 semaines
Fludarabine	25 mg/m ²	i.v.	quotidien jours 1–5	toutes les 4 semaines
2-CDA	0,1 mg/kg	s.c.	quotidien jours 1–5	toutes les 4 semaines

de deuxième intention. Le traitement initial avec un alkylant demeure le traitement standard. Si la stratégie thérapeutique comprend une transplantation de cellules souches autologues ou allogènes, les analogues de la purine, parfois associés à d'autres cytostatiques ou à des anticorps monoclonaux, sont avantageusement utilisés comme traitement d'induction pour obtenir la meilleure rémission possible.

Alkylants

Le chlorambucil (Leukeran) est utilisé le plus souvent. Les différents schémas d'application (tableau 7) donnent des résultats équivalents. 40–70% des patients répondent au traitement initial, les rémissions complètes sont rares. Le traitement dure 6–8 mois [8]. Le chlorambucil est administré oralement et est habituellement bien toléré, les effets secondaires gastro-intestinaux sont rares, il n'y a pas de perte de cheveux. L'association avec la prednisone n'améliore pas les résultats du traitement, mais est utile lors de phénomènes auto-immuns ou lors de symptomatologie B prononcée. Le chlorambucil peut être utilisé à nouveau si la rémission est de plus de 12 mois. En cas d'intolérance au chlorambucil, il peut être remplacé par l'endoxan avec des taux de réponses similaires [1]. Plusieurs études randomisées ont comparé différents schémas thérapeutiques comme CVP (endoxan, vincristine, prednisone), CAP (endoxan, adriblastine, prednisone) ou HOP (endoxan, vincristine, adriblastine, prednisone) au chlorambucil. Les traitements combinés ne sont pas plus efficaces mais plus toxiques que la monothérapie [9].

Les analogues de la purine

Les 2 analogues de la purine, fludarabine et 2-CDA, sont disponibles en Suisse. Les analogues de la purine sont, en monothérapie, les substances les plus efficaces contre les LLC. Chez les patients sans traitement préalable, ils permettent d'atteindre un taux de rémission entre 60–85% et de rémission complète entre 20–30%. Comme traitement de deuxième ligne après un traitement aux alkylants, le taux de rémission atteint demeure entre 30–70% [10]. Le taux de rémission complète est plus élevé

que celui obtenu avec le chlorambucil, la durée de la rémission est aussi plus longue, mais la durée de la survie globale n'est cependant pas significativement plus longue. Les effets secondaires principaux, surtout chez les patients prétraités, concernent la myélotoxicité avec une neutropénie [11, 12]. Les analogues de la purine inhibent, parfois massivement et durant plusieurs mois, les lymphocytes T, en particulier les cellules CD4+. Il en découle un risque accru d'infections opportunistes. La prudence est de mise chez les patients souffrant d'hémolyse auto-immune passée ou encore active. Dans ce contexte, un traitement aux analogues de la purine peut déclencher ou renforcer une hémolyse auto-immune. Chez les patients qui n'ont pas été prétraités et qui n'ont pas de signes d'hémolyse auto-immune, le taux d'hémolyse auto-immune n'est cependant pas significativement accru et est de l'ordre de 2–4%. Des cas de «graft-versus-host disease» ont été décrits en association avec des transfusions, c'est pourquoi les produits sanguins doivent être irradiés avant leur transfusion lors de traitement aux analogues de la purine.

L'association d'analogues de la purine avec d'autres cytostatiques tels endoxan, mitoxantron, idarubicine a été étudiée dans des études de phase II. Des taux de rémission plus élevés ont pu être obtenus, l'avantage concernant le prolongement de la durée des rémissions est incertain, contrairement à la toxicité qui est certainement plus élevée.

Les anticorps monoclonaux

Les lymphocytes normaux et malins expriment de nombreux antigènes de surface, le CD20 est exprimé sur les lymphocytes B, CD52 sur les lymphocytes B et T. Rituximab (Mabthera), un anticorps monoclonal dirigé contre le CD 20 est très efficace dans le traitement des lymphomes folliculaires. Son efficacité est moindre dans le traitement des LLC, les rémissions de brève durée. En association avec les cytostatiques, entre autres avec les analogues de la purine, de très bons taux de rémission sont atteints avec une grande proportion de rémission complète. Un tiers de patients avec LLC prétraitée, le prétraitement aux analogues de la

Figure 3.
Protocole SAKK 34/02: protocole thérapeutique pour les leucémies lymphatiques chroniques.

Diagnostic d'une LLC-B, Stade Binet et C, âge <65 ans

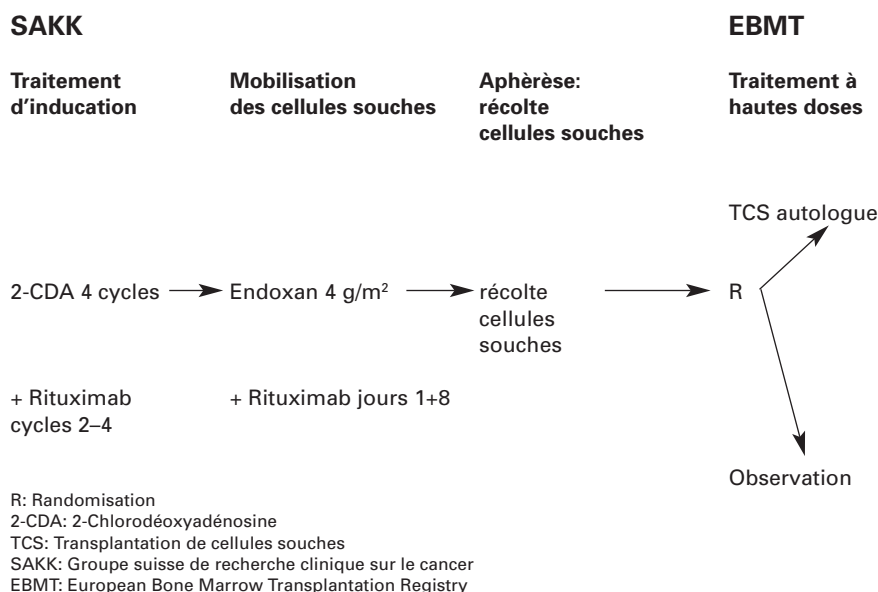


Figure 4.
Leucémie à tricholeucocytes: frottis sanguin avec cellules lymphoïdes à noyau excentrique, large bordure cytoplasmique et évaginations cytoplasmiques.

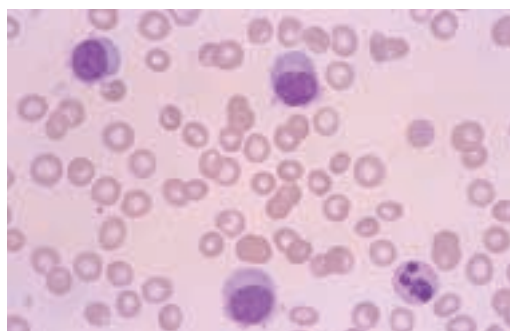


Tableau 8. Leucémie à tricholeucocytes.

Caractéristiques du patient	Indication thérapeutique
Pancytopenie	anémie <120 g/l
Monocytopénie	thrombocytopénie <100 × 10 ⁹ /l
Splénomégalie	neutropénie <1,5 × 10 ⁹ /l
Infiltration de la moelle	symptomatique B
Phénotypisation immuno: CD20+, CD19+	splénomégalie massive
CD11c+, CD25+, CD103+	symptomatique B

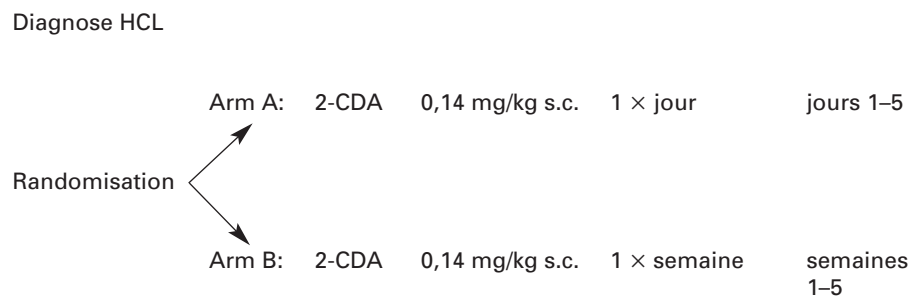
purine inclus, répondent au traitement avec alemtuzumab (MabCampath) anticorps monoclonal anti-CD52 [13]. MabCampath est autorisé en Suisse pour le traitement des LLC récidivantes et réfractaires après traitement aux analogues de la purine. Des études devront encore déterminer quelle sera l'utilisation optimale de ces anticorps, comme traitement combiné ou comme traitement d'entretien.

Transplantation de cellules souches

La transplantation de cellules souches allogènes a, grâce à son effet «graft-versus-leucemia», un potentiel de traitement curatif comme unique modalité thérapeutique. Elle ne s'adresse cependant qu'à quelques rares patients avec LLC, jeunes et strictement sélectionnés, disposant de frères et sœurs identiques sur le plan HLA. La mortalité associée à la transplantation, entre 30–50%, est trop élevée [14]. Les premiers résultats de transplantation de cellules souches allogènes d'intensité réduite «les mini-transplantations» montrent de bons résultats avec une morbidité et mortalité péri-transplantation nettement réduites. Leur utilisation pourrait se répandre à l'avenir [15]. La mortalité péri-transplantation des transplantations de cellules souches autologues est nettement plus faible, de l'ordre de 5%. Les transplantations de cellules souches autologues peuvent être effectuées avec une grande sécurité jusqu'à 65 ans. Elles nécessitent un prétraitement cytoréductif effectif (induction) [14]. Des rémissions complètes de longue durée ont pu être observées dans des études de phase II, avec un taux de survie globale à 3 ans de plus de 80%. Le taux de récurrence avoisine les 40–50%. La transplantation de cellules souches autologues n'est pas un traitement standard et ne devrait pas être effectuée en dehors d'études cliniques.

Une étude multicentrique prospective a été récemment lancée en Suisse par le SAKK (Groupe suisse de recherche clinique sur le cancer) concernant les patients atteints de LLC avancées et nécessitant un traitement (Binet B, C) (Protocole SAKK 34/02). Elle étudie l'efficacité de l'association rituximab (Mabthera) et

Figure 5.
Protocole SAKK 32/98: traitement
des leucémies à tricholeucocytes
(HCL).



SAKK: Groupe suisse de recherche clinique sur le cancer
2-CDA: 2-Chlorodéoxyadénosine
HCL: Hairy cell leucemia (leucémie à tricholeucocytes)

2-CDA. Des cellules souches sont récoltées chez les patients ayant une bonne réponse au traitement [16]. Ces patients peuvent ensuite être enrôlés dans une étude internationale qui déterminera de manière randomisée la valeur d'une transplantation de cellules souches autologues versus l'absence de traitement supplémentaire (figure 3).

Leucémie à tricholeucocytes (hairy cell leucemia ou HCL)

Epidémiologie

La HCL est une leucémie chronique des lymphocytes B très rare, ne faisant que 2-3% de toutes les leucémies de l'adulte. La HCL est issue de lymphocytes B matures. Les hommes sont quatre fois plus souvent atteints que les femmes. L'âge moyen des patients au moment du diagnostic est de 52 ans [17].

Présentation clinique et diagnostic

Les éléments typiques d'une HCL sont une pancytopenie et une splénomégalie. Les symptômes principaux sont une fatigue, des infections à répétition et des hémorragies dues à une anémie souvent sévère à la neutropénie et à la thrombocytopénie. Occasionnellement, c'est une rate douloureuse qui déclenche les investigations. Une adénopathie est très rare contrairement aux LLC, une atteinte organique autre que la rate et le foie est exceptionnelle.

Déterminantes pour le diagnostic sont, outre la pancytopenie, la mise en évidence de cellules chevelues typiques sur le frottis sanguin (figure 4) et presque toujours une monocytopenie. La moelle osseuse est en majorité hyper-cellulaire avec une infiltration extrême par les cellules chevelues. Les lymphocytes leucémiques peuvent être distingués des lymphocytes normaux par une coloration spéciale, la phosphatase acide résistante aux tartrates. Il existe souvent un accroissement des fibres [17]. Le diagnostic est confirmé par phénotypisation immuno. Les cellules lymphoïdes expriment des marqueurs de lymphocytes B CD19 et CD20, CD11c, CD25 et CD103 (tableau 8). La phénotypisation immunologique est, avec la morphologie, importante pour distinguer les LLC, les leucémies à pro-lymphocytes et les lymphomes des zones spléniques marginales. La variante HCL très rare est caractérisée par une leucocytose, l'absence de monocytopenie, l'absence d'expression du CD25 et par un moins bon pronostic [18, 19].

Quintessence

Leucémie lymphatique chronique

- L'élément principal est une lymphocytose avec des lymphocytes morphologiquement presque normaux.
- La phénotypisation immunologique des lymphocytes permet d'assurer le diagnostic.
- Les patients asymptomatiques au stade Binet A ne nécessitent pas de traitement.
- Le traitement standard est à base de chlorambucil pour le traitement initial et les analogues de la purine en deuxième recours.
- De nouvelles options thérapeutiques comme les anticorps monoclonaux et la transplantation de cellules souches devraient être traitées dans le cadre de protocoles.
- En Suisse, les patients peuvent actuellement être enrôlés dans le protocole SAKK 34/02.

Leucémie à tricholeucocytes

- La leucémie à tricholeucocytes est une forme rare de leucémie lymphatique B chronique.
- Il faut songer à l'éventualité d'une leucémie à tricholeucocytes en présence d'une pancytopenie associée à une monocytopenie et à une splénomégalie.
- Le diagnostic est généralement posé à l'examen de la moelle.
- Le traitement standard est un cycle de chimiothérapie de 2-chlorodéoxyadénosine.
- En Suisse, les patients peuvent actuellement être enrôlés dans le protocole SAKK 32/98.

Traitement des HCL

Une attitude d'observation initiale sans traitement est défendable à l'instar de l'attitude envers les autres lymphomes indolents. Les indications à traiter reconnues sont des infections à répétition, une neutropénie <1,5 G/l, anémie avec une Hb <120 G/l, une thrombocytopenie <100 G/l et une symptomatique B. Les alkylants sont peu efficaces. Une splénectomie était pendant longtemps la seule option thérapeutique envisageable, permettant une normalisation des valeurs de sang périphérique chez 50–70% des patients. L'interféron- α a été utilisé en 1984 pour la première fois et a détrôné la splénectomie. 70–80% des patients répondent au traitement à l'interféron- α , cependant une rémission complète à l'examen de la moelle est observée dans seulement 5% des cas. A l'arrêt du traitement, une progression est observée chez la grande majorité des patients dans les 18–25 mois [17].

Piro et al. ont publié en 1990 une petite série de 12 patients traités par un cycle unique d'2-CDA 0,1 mg/kg /j pendant 7 jours [20]. 11 patients firent une rémission complète. Ce résultat a été confirmé dans des études à bien plus grande échelle. Un cycle de 2-CDA est au-

jourd'hui considéré comme le traitement standard des HCL. Le taux de réponse au traitement est constamment entre 85 et 100% (normalisation des valeurs sanguines périphériques) avec 75–90% de rémissions complètes, 20–25% des patients récidivant dans les 5 ans. Les récidives répondent également à un nouveau cycle de 2-CDA [21, 22]. Depuis 10 ans, les patients peuvent être traités en Suisse dans le cadre du protocole du SAKK. La première étude (SAKK 32/93) a permis de montrer que le 2-CDA appliqué par injection sous-cutanée à un dosage de 0,14 mg/kg/j durant 5 jours permettait d'obtenir d'aussi bons résultats avec un taux de rémission de 97% et de rémission complète de 76% [22]. L'effet secondaire principal est une neutropénie avec un état fébrile neutropénique chez 40–50% des patients, des infections n'ont pu être documentées que chez un tiers des patients. L'étude actuelle (SAKK 32/98) cherche à déterminer si une application sous-cutanée hebdomadaire de 2-CDA est moins hématotoxique et est grevée de moins de complications infectieuses que l'application quotidienne (figure 5) [16]. Des études avec des anticorps monoclonaux sont sur le point d'être terminées. (Traduction Dr Joël Cuénod)

Références

- 1 Montserrat E, Rozman C. Chronic lymphocytic leukemia: Present status. *Ann Oncol* 1995;6:219–35.
- 2 Zwiebel JA, Cheson BD. Chronic lymphocytic leukemia: staging and prognostic factors. *Semin Oncol* 1998;25:42.
- 3 Matutes E, Owusu-Ankomah K, Morilla R, Garcia Marco J, Houlihan A, et al. The immunologic profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL. *Leukemia* 1994;8:1640–5.
- 4 Cheson BD, Bennett JM, Grever M, Kay N, Keating MJ, et al. National Cancer Institute-sponsored Working Group Guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 1996;87:4990–7.
- 5 Dighiero G, Binet JL. When and how to treat chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000;343:1799–1801.
- 6 Dohner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Kröber A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000;343:1910–6.
- 7 Kröber A, Seiler T, Benner A, Bullinger L, Brückle E, et al. V(H) mutation status, CD38 expression level, genomic aberrations, and survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002;100:1410–6.
- 8 Dighiero G, Maloum K, Desablens B, Cazin B, Navarro M, et al. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 1998;338:1506–14.
- 9 CLL Trialists' Collaborative Group. Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis of the randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:861–8.
- 10 Pott C, Hiddemann W. Purine analogs in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*, 1997;11 (Suppl.2):25–8.
- 11 Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, Kolitz J, Elias L, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000;343:1750–7.
- 12 Robak T, Blonski JZ, Kasznicki M, Blasinska-Morawiec M, Krykowski E, et al. Cladribine with prednisone versus chlorambucil with prednisone as first-line therapy in chronic lymphocytic leukemia: report of a prospective, randomized, multicenter trial. *Blood* 2000;96:2723–9.
- 13 Keating MJ, Flinn I, Jain V, Binet JL, Hillmen P, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood* 2002;99:3554–61.
- 14 Waselenko JK, Flynn JM, Byrd JC. Stem-cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: The time for designing randomized studies has arrived. *Semin Oncol* 1999;26:48–61.
- 15 Khouri IF, Saliba RM, Giralt SA, Lee MS, Okoroji GJ, et al. Nonablative allogeneic hematopoietic transplantation as adoptive immunotherapy for indolent lymphoma: low incidence of toxicity, acute graft-versus-host disease, and treatment related mortality. *Blood* 2001;98:3595–9.
- 16 SAKK (Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung). <http://www.siak.ch>.
- 17 Tallman MS, Peterson LC, Hakimian D, Gillis S, Polliack A, et al. Treatment of hairy-cell leukemia: Current views. *Semin Hematol* 1999;36:155–63.
- 18 Pettitt AR, Zuzel M, Cawley J. Hairy-cell leukemia: Biology and management. *Brit J Haematol* 1999;106:2–6.
- 19 Andrey J, Saven A. Therapeutic advances in the treatment of hairy cell leukemia. *Leukemia Research* 2001;25:361–8.
- 20 Piro LD, Carrera CJ, Carson DA, Beutler E. Lasting remissions in hairy-cell leukemia induced by a single infusion of 2-chlorodeoxyadenosine. *N Engl J Med*. 1990;322:1117–21.
- 21 Saven BA, Burian C, Koziol JA, Piro LD. Long-term follow-up of patients with hairy-cell leukemia after cladribine treatment. *Blood* 1998;92:1918–26.
- 22 Von Rohr A, Schmitz SF, Tichelli A, Hess U, Piguet D, et al. Treatment of hairy cell leukemia with cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) by subcutaneous bolus injection: a phase II study. *Ann Oncol* 2002;13:1641–9.