

Une maladie rare avec un bon pronostic

Leucémie à tricholeucocytes

Dr méd. Rudolf Benz^a, Dr méd. Jeroen S. Goede^b, PD Dr méd. Georg Stüssi^c

^a Hématologie, Kantonsspital Münsterlingen; ^b Hématologie, Kantonsspital Winterthur, ^c Servizio di Ematologia, Istituto Oncologico della Svizzera Italiana (IOSI), Bellinzona



La leucémie à tricholeucocytes est une maladie lymphoproliférative rare, qui se caractérise cliniquement par une pancytopenie et s'accompagne souvent d'un risque accru d'infections. Une guérison est certes impossible, mais le pronostic est néanmoins bon.

Introduction

La leucémie à tricholeucocytes (LT) est une forme rare de leucémie, qui représente environ 2% de toutes les leucémies et survient chez moins d'1 personne sur 100 000 par an, les hommes étant bien plus souvent touchés que les femmes. L'âge moyen au moment du diagnostic initial est compris entre 55 et 60 ans [1, 2]. A ce jour, aucun facteur de risque formel et aucune prédisposition génétique ne sont connus, bien que de petites études aient montré une fréquence accrue dans la population rurale [3].

Manifestations cliniques et diagnostic

En raison des spécificités cliniques et de la morphologie typique des tricholeucocytes, la maladie a déjà pu être décrite de façon assez précise et exhaustive par Bouroncle [4] il y a 60 ans, et ce sous le terme de «réticulo-endothéliose leucémique».

Sur le plan clinique, l'association d'une splénomégalie et d'une pancytopenie sans lymphadénopathie est typique (tab. 1). L'anémie est responsable de fatigue, la neutropénie est à l'origine d'infections (en particulier de légionelloses [5]) et la thrombocytopenie conduit à des signes hémorragiques accrus. Il n'est pas rare que des

troubles auto-immuns avec manifestations articulaires et cutanées surviennent [6].

Outre une monocytopenie et une anémie macrocytaire (qui est fréquemment retrouvée), l'hémogramme avec comptage différentiel au microscope révèle les tricholeucocytes typiques (fig. 1A) qui, à la cytochimie, présentent une coloration rouge au sein du cytoplasme indiquant une positivité pour la phosphatase acide tartrate-résistante («tartrat resistant acid phosphatase» [TRAP]) (fig. 1B).

Etant donné que les tricholeucocytes typiques sont parfois très rares dans le sang périphérique, il est fréquent que seule la cytométrie en flux selon la technique «fluorescence-activated cell sorting» (FACS) permette de poser le diagnostic, en mettant en évidence l'expression des CD11c, CD25, CD103 et CD123 (chez 98% des patients atteints de LT, trois ou quatre de ces marqueurs sont positifs) [7]. Dans le contexte des maladies lymphoprolifératives, la mutation *BRAF-V600E* est très spécifique de la LT et peut donc également être recherchée en complément [8]. Cette mutation peut toutefois aussi être présente dans le cadre d'autres affections lymphoprolifératives (par ex. lymphome de la zone marginale), ce qui se produit dans moins de 10% des cas. L'aspiration de moelle osseuse n'est que rarement représentative en raison d'une fibrose réticulaire, si bien que la



Rudolf Benz

Tableau 1: Signes typiques de la leucémie à tricholeucocytes.

Signes typiques	Méthode d'examen recommandée	Lieu de l'analyse
Fatigue générale	Hémogramme différentiel avec comptage au microscope	Médecin de famille
Pancytopenie avec monocytopenie		
Trycholeucocytes		
Splénomégalie	Examen clinique et échographie	
Pas de lymphadénopathie		
Ponction blanche	Analyse de la moelle osseuse	Spécialiste en hématologie
Phénotype immunitaire typique	Cytométrie en flux	
<i>BRAF V600E</i>	Génétique moléculaire	

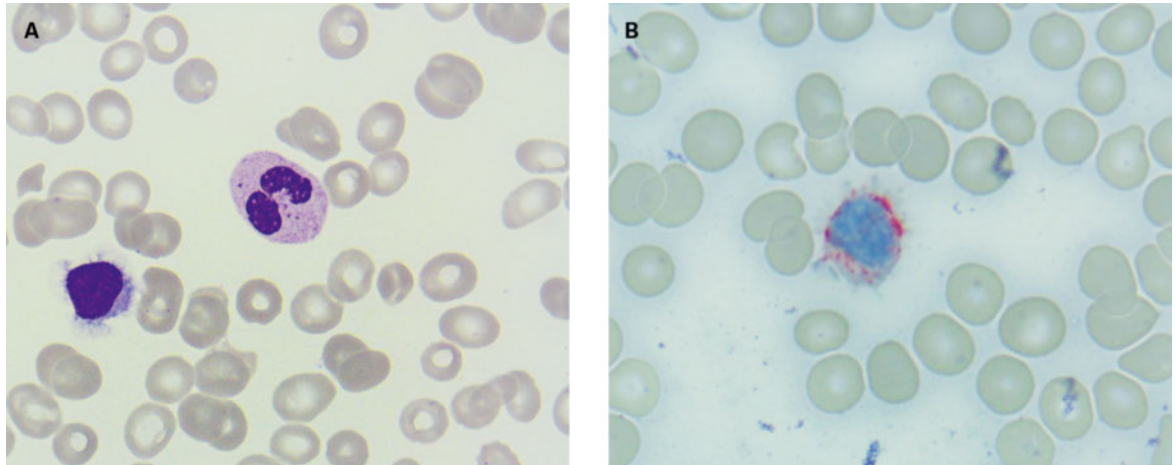


Figure 1: A) Tricholeucocytes avec protrusion cytoplasmique typique (coloration de May-Grünwald Giemsa, 100×). B) Phosphatase acide tartrate-résistante conduisant à la coloration rouge typique dans le cytoplasme (100×).

biopsie renseigne le plus souvent sur le degré d'infiltration. L'annexine A1 et le DBA44 constituent deux marqueurs relativement spécifiques [9]. La mise en évidence immunohistochimique de la mutation *BRAF* est également possible [10]. Il est essentiel de faire la distinction avec d'autres sous-entités, telles que la LT variante, le lymphome de la zone marginale splénique et le lymphome splénique diffus de la pulpe rouge, car les approches thérapeutiques sont très différentes.

Pronostic

Malgré des critères clairs pour le diagnostic de LT et donc une population de patients en apparence homogène, il existe une petite proportion de malades qui ne répondent pas ou qui répondent insuffisamment au traitement standard. Comme pour la leucémie lymphoïde chronique (LLC), un statut IgVH non muté, une mutation de *TP53* et l'expression de plus de 30% du CD38 sont associés à une évolution défavorable [11, 12]. Dans les cas de LT *BRAF*-V600E-négative, une expression de l'IGHV4-34 et une évolution défavorable sont fréquemment constatées, de sorte que ces cas correspondent plutôt à une variante de LT, et soulignent ainsi l'importance de l'analyse mutationnelle [13]. Ces facteurs pronostiques ne sont toutefois pas déterminés de façon routinière dans le cadre de la LT car à l'heure actuelle, aucune conséquence thérapeutique ne peut en découler.

Traitement

Bien que 10% des patients atteints de LT restent pendant longtemps stables sans traitement, un traitement est généralement recommandé en cas de concentration d'hémoglobine (Hb) inférieure à 110 g/l, de neutro-

philes inférieure à 1 G/l et de thrombocytes inférieure à 100 G/l, de splénomégalie symptomatique ou de symptômes B invalidants [14, 15].

Analogues de purine

Différentes recommandations nationales ainsi que la publication de consensus récemment parue préconisent les analogues de purine, tels que la cladribine ou la pentostatine, comme traitement de première ligne [15]. Les deux substances sont considérées comme ayant une efficacité équivalente, bien qu'aucune étude prospective n'ait été menée à ce sujet [16]. La pentostatine est administrée à une dose de 4 mg/m² par voie intraveineuse tous les 14 jours jusqu'à l'atteinte de la meilleure réponse, tandis que la cladribine est administrée selon différents schémas pendant une période fixe. La pentostatine n'est pas directement vendue en Suisse, où elle était d'ailleurs plutôt rarement employée auparavant. Ainsi, la monothérapie par cladribine est le type de traitement le plus fréquemment employé chez nous. Initialement, le schéma posologique consistait en l'administration continue de 0,1 mg/kg par jour en intraveineuse pendant 1 semaine [17]. Le taux de réponse est de plus de 90% (rémission complète [RC] 79–98%) et la survie sans progression après 4 ans est comprise entre 50 et 88% [18]. Etant donné que l'administration est fastidieuse et que la concentration du médicament dans les cellules leucémiques est comparable pour l'administration intraveineuse et l'administration sous-cutanée [19], différentes études employant l'administration sous-cutanée ont été conduites, notamment par le Groupe Suisse de Recherche Clinique sur le Cancer (SAKK), et ont montré des taux réponses similaires [20]. Toutefois, une comparaison clinique directe entre les deux modes d'administration n'a encore jamais été menée. La dernière étude du SAKK avait pour objectif

d'améliorer les taux d'effets indésirables, mais n'a pas pu montrer d'amélioration en cas d'administration hebdomadaire par rapport à l'administration journalière, si bien qu'aujourd'hui, en Suisse, la cladribine est le plus souvent administrée par voie sous-cutanée à la dose de 0,14 mg/kg par jour pendant 5 jours [21]. Le taux de réponse est de 86%; le taux de RC, qui s'élève à 51%, a quant à lui plutôt tendance à être inférieur à celui obtenu dans les études précédentes avec administration intraveineuse.

Les effets indésirables sont significatifs pour tous les modes d'administration. Les effets indésirables cutanés locaux sont désagréables mais rapidement réversibles, tandis que les infections ont souvent une évolution dangereuse en raison de l'immunodépression sévère et durable [22, 23]. Dans l'étude suisse avec une durée de suivi relativement courte de 4 ans, trois patients sur 100 sont décédés et 38% ont dû être hospitalisés, avec 22% d'infections de grade 3–4 et 42% de neutropénies fébriles. Des infections atypiques sont également possibles des semaines voire des mois après le traitement [24]. L'emploi du facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF) peut certes réduire la durée de la neutropénie, mais pas le taux d'infection [25]. Le G-CSF pégylé a également entraîné un raccourcissement de la durée de la neutropénie et des hospitalisations, mais sans atteindre un niveau significatif [26]. Une prophylaxie antibiotique, antivirale ou fongistatique n'est pas recommandée de façon unanime, mais devrait être envisagée [18]. Des réactivations de l'hépatite B ont été décrites dans de rares cas, de sorte qu'une recherche est indiquée avant le traitement [27]. Après les analogues de purine, des préparations irradiées doivent être employées lors des transfusions afin d'éviter une réaction du greffon contre l'hôte, extrêmement rare dans ce contexte [28].

Dans la mesure où les patients avec RC ont une survie sans progression plus longue, chez les patients traités par cladribine, il est recommandé de réaliser une ponction de moelle osseuse après le traitement [29]. Elle devrait toutefois seulement être réalisée 4–6 mois après le traitement, car une régression des infiltrats de LT peut également s'observer après des mois [30]. Les critères de rémission (RC) classiques sont les suivants: valeurs sanguines quasi-normales (Hb >110 g/l; neutrophiles >1,5 G/l, thrombocytes >100 G/l), absence de tricholeucocytes dans le sang périphérique et la moelle épinière; rate non palpable [15]. Les analyses de la maladie résiduelle («minimal residual disease», MRD) sont aussi de plus en plus fréquemment employées chez les patients atteints de LT. Les analyses de la MRD sur une base immunohistochimique ont également montré une corrélation avec la probabilité de récurrence [31]. Le temps

jusqu'au renouvellement du traitement dépend de la réponse au traitement, ainsi que des facteurs pronostiques mentionnés plus haut. De nouvelles données concernant des patients plus jeunes ayant atteint une RC ont montré un renouvellement du traitement après en moyenne 5 ans [32]. En outre, le temps jusqu'au renouvellement du traitement diminue avec chaque renouvellement de traitement [33]. Malgré un taux de RC élevé, il est impossible de conclure à une guérison, et des alternatives sont requises, également au regard des potentiels effets indésirables à long terme [34]. A cet égard, les tumeurs malignes secondaires, dont la fréquence est accrue chez les patients atteints de LT, revêtent une importance particulière. La plus grande étude épidémiologique menée à ce sujet montre une forte augmentation des tumeurs secondaires depuis que l'emploi des analogues de purine est répandu [35].

Interféron

Dans la plupart des lignes directrices, l'interféron est uniquement encore mentionné qu'en tant qu'option thérapeutique en cas d'infection concomitante dans le cadre d'un nouveau diagnostic. Parmi les inconvénients décrits figurent avant tout les effets indésirables et une plus faible efficacité, basée sur un taux de RC significativement plus faible. Toutefois, la seule étude randomisée publiée dans sa totalité comparant la pentostatine et l'interféron a révélé des effets indésirables moins nombreux dans le groupe interféron et notamment aussi moins de décès [36]. Les différentes études montrent un très bon contrôle de la LT à long terme malgré un taux de RC qui s'est avéré plus faible, une bonne tolérance au traitement et l'usage d'une faible dose d'interféron pendant le traitement d'entretien. La dose peut être adaptée en fonction du taux de récepteur soluble de l'interleukine 2 (sIL2R) dans le sang périphérique, de sorte que des ponctions de la moelle osseuse ne sont pas nécessaires [37–40]. Ainsi, l'usage répandu de l'interféron reste, à notre sens, tout à fait défendable.

Exemple de cas 1

Chez un patient actif âgé de 68 ans, une splénomégalie de 18x15x9 cm a été découverte de façon fortuite lors d'une échographie réalisée dans le cadre d'un contrôle urologique. Les examens plus approfondis ont révélé une thrombocytopénie sévère de 22 G/l, une concentration d'Hb de 84 g/l, une concentration de neutrophiles de 2,3 G/l, ainsi qu'une monocytémie de 0,1 G/l. Des tricholeucocytes typiques ont été mis en évidence dans le sang périphérique (fig. 1A et B), ce qui a pu être confirmé par cytométrie en flux et analyse de génétique moléculaire (*BRAF* V600E). Dans la moelle osseuse, la proportion de tricholeucocytes était de 80%. Le patient a refusé la chimiothérapie, suite à quoi nous avons initié un traitement par interféron à la dose de 3 millions d'unités 3x/semaine. La valeur sIL2R initiale était de 42216 UI/ml. Au Jour 6, le patient s'est présenté en raison de

Correspondance:
Dr méd. Rudolf Benz
Leitender Arzt Hämatologie
Kantonsspital Münsterlingen
Spitalcampus 1
CH-8596 Münsterlingen
rudolf.benz[at]stgag.ch

céphalées et de températures subfébriles de 38,1°C. En l'absence de signes d'inflammation et de foyer infectieux clinique, un traitement symptomatique par paracétamol 500 mg a été prescrit. Les symptômes ont été interprétés comme intervenant dans le cadre du traitement par interféron et ont disparu spontanément. La suite de l'évolution s'est déroulée sans problème et les valeurs sanguines se sont normalisées en l'espace de 6 mois. Au dernier contrôle, la valeur sIL2R était de 1234 pg/ml. Ce n'est que rétrospectivement que le patient a remarqué que ses performances avaient diminué au cours des années avant le traitement et s'étaient désormais à nouveau considérablement améliorées.

Exemple de cas 2

Un patient âgé de 84 ans a été adressé à notre service d'urgences en juin 216 en raison d'une perte d'appétit, d'une faiblesse généralisée et d'une dyspnée persistant depuis environ 5 jours. Depuis la veille, il était en outre dans un état fébrile avec une température atteignant jusqu'à 39 °C. Suite aux examens approfondis, le diagnostic de pneumonie lobaire inférieure droite avec pleurésie concomitante et épanchement a été posé. La recherche d'agent pathogène n'était pas concluante. L'hémogramme a révélé une anémie hyporégénérative (Hb 86 g/l) avec une neutropénie modérée (0,82 G/l) et un nombre de thrombocytes normal (166 G/l). A l'hémogramme avec comptage au microscope, les monocytes faisaient totalement défaut avec présence de 7% de tricholeucocytes. Le diagnostic de TL a pu être confirmé par cytométrie en flux, analyse de génétique moléculaire et biopsie de la moelle osseuse. Le taux sérique de sIL2R, de 12 050 UI/ml (référence <800), était fortement accru. En raison de la cytopénie avec complication infectieuse, l'indication du traitement était posée. Il a consisté en l'administration d'une dose de 11 mg de cladribine par voie sous-cutanée pendant 5 jours (0,14 mg/kg de poids corporel [PC]). Concomitamment, un traitement prophylactique par sulfaméthoxazole / triméthoprimine a été initié. Subjectivement, le patient a très bien toléré le traitement. La neutropénie a persisté pendant encore 3 semaines après le début du traitement et a été traitée une fois par pegfilgrastim. Aucune complication infectieuse n'est survenue. Une rémission complète de la LT a été constatée formellement 3 mois après le début du traitement, avec normalisation du taux sérique du récepteur so-

uble de l'interleukine 2 (534 UI/ml). Tout juste 2 ans après le diagnostic initial, une rémission complète persistante est constatée (Hb 150 g/l, leucocytes 4,6 G/l, neutrophiles 3,73 G/l, monocytes 0,25 G/l, lymphocytes 0,53 G/l, thrombocytes 160 G/l). Le patient désormais âgé de 86 ans est durablement asymptomatique et cultive à nouveau son grand jardin avec dévouement.

Options thérapeutiques supplémentaires et nouveaux traitements

Dans le cadre du traitement des récurrences, la monothérapie par rituximab s'est avérée ne pas être assez efficace [41]. Néanmoins, en association avec la cladribine ou la pentostatine, un effet supplémentaire semble pouvoir être obtenu [42]. L'association de la bendamustine avec le rituximab était également efficace [43]. Depuis la mise en évidence de la mutation *BRAF* dans le cadre de la LT, un traitement ciblé par l'inhibiteur de *BRAF* vemurafénib a également montré une bonne efficacité, déjà à la faible dose de 240 mg 2x/jour [44]. Cela témoigne de l'importance physiopathologique de cette mutation dans la LT. La durée du traitement et les effets indésirables à long terme n'ont toutefois pas encore fait l'objet d'études systématiques. Actuellement, des études portant sur l'ibrutinib ou le moxétumomab pasudotox, un anticorps monoclonal anti-CD22, sont conduites [45]. Ces traitements, et en particulier les traitements disponibles, tels que le rituximab, la bendamustine et le vemurafénib, ne sont pas officiellement autorisés pour le traitement de la LT.

Perspectives

Les méthodes d'analyse génétique de plus en plus fréquemment employées (par ex. «next generation sequencing») permettent d'une part de mieux faire la distinction diagnostique avec les sous-entités et d'autre part de trouver de nouvelles options thérapeutiques ciblées pour les patients atteints de LT résistante [45]. Les nouvelles connaissances, de plus en plus nombreuses, vont également permettre de mieux comprendre si la LT est associée à une prédisposition génétique pour les tumeurs malignes secondaires ou si ces dernières sont dues au traitement.

Disclosure statement

Les auteurs n'ont pas déclaré d'obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur www.medicalforum.ch.

L'essentiel pour la pratique

- Les signes typiques de la leucémie à tricholeucocytes sont une pancytopenie (en particulier: monocytopenie), un faible nombre de tricholeucocytes dans le sang, une splénomégalie, mais pas de lymphadénopathie.
- Il convient de veiller particulièrement aux infections, en partie causées par des agents pathogènes atypiques.
- Le risque d'infection après un traitement par cladribine reste accru pendant longtemps, même si les valeurs sanguines sont déjà revenues à la normale.
- Malgré l'absence de possibilités de guérison, le pronostic de la maladie est bon.