

La leucémie lymphocytaire chronique : comment la prendre en charge?

La lymphocytose est une anomalie courante de la formule sanguine qui est souvent reliée à une infection virale récente. Elle peut toutefois signifier la présence d'un syndrome lymphoprolifératif sous-jacent. La leucémie lymphocytaire chronique est fréquemment rencontrée en Amérique du Nord. L'avènement récent des techniques moléculaires et l'apparition de nouveaux traitements ont modifié la prise en charge de cette maladie.

Par Denis Soulières, M.D., FRCPC, et Jean-Luc Dionne, M.D.

Monsieur T.

Vous revoyez monsieur T., un patient âgé de 63 ans que vous suivez depuis plusieurs années. Il vous consulte pour un examen médical complet. Monsieur T. est en parfaite santé. Sa dernière visite remonte à plus de deux ans. À l'époque, il avait consulté pour une toux persistante à la suite d'une infection des voies respiratoires supérieures. L'examen physique et la radiographie de l'époque étaient normaux. La formule sanguine était normale à l'exception d'une lymphocytose à $10 \times 10^9/L$ que vous aviez attribuée à l'infection récente. Bien que pour la visite actuelle mon-

sieur T. n'ait aucun symptôme, vous lui découvrez trois adénopathies dans la région cervicale gauche. Une formule sanguine démontre cette fois-ci une lymphocytose à $12 \times 10^9/L$. Quelle sera votre approche?

La leucémie lymphocytaire chronique (LLC) représente 0,8 % de tous les cancers.¹ L'âge médian est de 70 ans et l'incidence annuelle est de 12,8 et 22 par 100 000 habitants pour les groupes d'âges de 65 à 69 ans et 75 à 79 ans respectivement.^{2,3} Cependant, il n'est pas rare de diagnostiquer la LLC chez des patients âgés de 30 à 39 ans. L'incidence de la LLC est à la hausse depuis



Le Dr Soulières est hémato-oncologue, CHUM, Hôpital Notre-Dame.



Le Dr Dionne est résident V en hématologie, Université de Montréal.

La leucémie lymphocytaire chronique

les 50 dernières années, hausse attribuable à l'amélioration des tests diagnostiques. La proportion des cas diagnostiqués en début de maladie (stade 0 de Rai) est passée de 10 % à 50 %.⁴ Les hommes sont plus touchés dans une proportion homme/femme de 1,7:1, mais cette différence s'estompe avec l'âge passant à 1:1 chez les patients âgés de plus de 75 ans.^{2,4}

La présentation clinique

Les symptômes

Le patient peut être asymptomatique (25 % des cas) ou plus rarement présenter les symptômes usuels de la LLC à cellules B tels que la fièvre, des épisodes de sudation nocturne, une fatigue extrême ou une perte de poids inexpliquée. En général, le patient consultera pour des adénopathies non douloureuses, le plus souvent situées dans la région cervicale. Des symptômes d'anémie (fatigue, palpitation, céphalée, dyspnée à l'effort, douleur thoracique) ou de thrombocytopenie (ecchymoses, épistaxis et saignements gingivaux) peuvent également être

rapportés. Une immunodéficience acquise peut se présenter par des infections itératives ou opportunistes, et parfois par une réaction exagérée aux piqûres de moustique. Par opposition aux lymphomes, la fièvre isolée sans infection est plutôt rare dans la LLC.

Les signes

La présence de lymphadénopathies est le signe le plus fréquent lors du diagnostic initial et survient chez 50 % à 80 % des patients. Les régions cervicales, supraclaviculaires et axillaires sont les plus souvent touchées. La splénomégalie survient dans 25 % à 50 % des cas. Elle est de taille variable, mais généralement non douloureuse. L'hépatomégalie est discrète, allant de 2 à 6 cm sous le rebord costal, et elle est non douloureuse. On la retrouve dans 20 % à 25 % des cas.

Le bilan paraclinique

La LLC se présente par une lymphocytose persistante et souvent isolée, retrouvée lors d'une formule sanguine complète de routine. Cette lymphocytose a une valeur médiane de 30 à 50 x 10⁹/L.⁴

Au frottis, on note la présence de lymphocytes matures d'aspect uniforme (figure 1).

L'aspiration médullaire révélera une cellularité normale ou augmentée avec une infiltration lymphocytaire supérieure à 30 %. La biopsie médullaire peut démontrer une infiltration lymphocytaire nodulaire, interstitielle, diffuse ou mixte. Une atteinte diffuse est associée à un moins bon pronostic.⁵

L'immunophénotypage

Il s'agit d'une technique qui utilise des anticorps marqués dirigés contre des antigènes spécifiques. L'immunophénotypage de la LLC-type B se démarque par :^{1,6,7}

1. L'expression d'un ou de plusieurs marqueurs caractéristiques aux cellules B : CD19, CD20, CD21, CD23, CD24 et CD79a.

En bref :

La leucémie lymphocytaire chronique : comment la prendre en charge?

- La présentation clinique
- Le bilan paraclinique
- Les critères diagnostiques
- Le diagnostic différentiel
- Les systèmes de classification
- Le pronostic
- Les complications
- Les transformations
- Le traitement

La leucémie lymphocytaire chronique

2. L'expression du CD5, un marqueur des lymphocytes T, mais également d'un petit sous-groupe de lymphocytes B. Par contre, 5 % des LLC-B sont CD5 négatives.⁸
3. La présence de l'immunoglobuline membranaire de surface (SmIg) qui est faiblement exprimée. Cette immunoglobuline est la plupart du temps un IgM et seulement une chaîne légère est exprimée (kappa ou lambda) démontrant ainsi la clonalité.

Les critères diagnostiques

Voici les critères diagnostiques proposés par le groupe international de travail sur la LLC : ^{4,7}

1. Une lymphocytose supérieure à $10 \times 10^9/L$ dont la plupart des cellules sont des lymphocytes d'apparence mature.
2. Une aspiration médullaire démontrant une lymphocytose supérieure à 30 %.
3. Des lymphocytes périphériques identifiés par immunophénotypage comme étant des cellules B monoclonales.

Les critères diagnostiques proposés par le groupe de travail du *National Cancer Institute* : ^{4,7}

1. Un décompte lymphocytaire supérieur à $5 \times 10^9/L$ avec moins de 55 % de lymphocytes atypiques.
2. Les cellules doivent exprimer des antigènes de différenciation spécifiques aux cellules B (CD19, CD20, CD23, CD24 et CD79a) et co-exprimer le CD5.
3. Plus de 30 % des cellules nucléées de la moelle sont des lymphocytes.

Les autres anomalies du bilan

On peut également observer une anémie hémolytique auto-immune avec une épreuve de Coombs positive, une thrombocytopénie auto-immune (PTI), une agranulocytose et une hypogammaglobulinémie.^{6,7} Sur le plan biochimique, il n'y a pas d'anomalie propre à la LLC. On peut parfois retrouver une élévation des lactates déshydrogénases (LDH) et de la bêta-2 microglobuline.⁹ L'élévation des taux d'acide urique, des transaminases et du calcium est possible, mais rare.

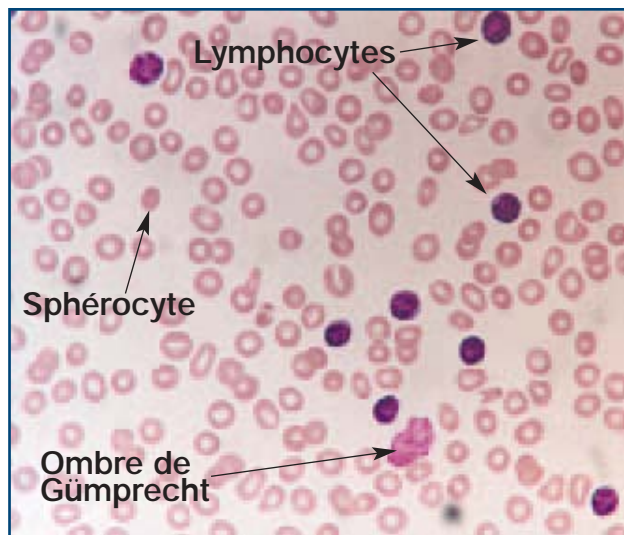


Figure 1. Frottis sanguin caractéristique d'une leucémie lymphocytaire chronique. On note la présence d'une lymphocytose d'aspect uniforme. Les lymphocytes sont de petites tailles et ils possèdent une chromatine dense et mature. Ces lymphocytes sont fragiles et peuvent éclater lors de l'étalement, résultant en une ombre de Gümprécht (*smudge cell*). Le frottis est également remarquable par la présence d'un sphérocyte et par l'absence de plaquettes.

Comment faire le diagnostic différentiel?

Plusieurs infections virales aiguës (syndrome mononucléosique, oreillons, coqueluche) ou infection chronique (tuberculose) peuvent s'accompagner d'une lymphocytose marquée. La LLC peut facilement être distinguée des causes infectieuses puisque dans ces dernières, la lymphocytose est transitoire et polyclonale. On y note également l'absence d'infiltration lymphocytaire médullaire.

Les études cytomorphologiques, cytogénétiques et l'immunophénotypage nous permettront de distinguer la LLC parmi d'autres hémopathies malignes à cellules B ou T telles la leucémie prolymphocytaire, la tricholeucémie, le lymphome folliculaire, le lymphome du manteau, le lymphome splénique avec lymphocytes vilieux et enfin les leucémies plasmocytaires.

Les systèmes de classification

Les systèmes de Rai et de Binet sont bien connus et demeurent les plus utilisés (tableaux 1 et 2).

La leucémie lymphocytaire chronique

Tableau 1

Le système de classification de Rai

Stade	Stade modifié	Description	Survie médiane (années)
0	Faible risque	Lymphocytose	> 10
I	Risque intermédiaire	Lymphocytose Lymphadénopathies	> 8
II	Risque intermédiaire	Lymphocytose + splénomégalie ± lymphadénopathies	6
III	Risque élevé	Lymphocytose + anémie ± lymphadénopathies ou splénomégalie	2
IV	Risque élevé	Lymphocytose + thrombocytopénie ± anémie ± splénomégalie ± lymphadénopathies	2

± : Présence ou absence.

Le pronostic

Monsieur T.

Le bilan demandé démontre que monsieur T. est atteint d'une leucémie lymphocytaire chronique. À l'annonce de son diagnostic, il vous demande quelles sont ses chances de s'en sortir.

Les stades de Rai et de Binet restent des outils simples et adéquats d'évaluation du pronostic du patient atteint de la LLC. L'avènement des techniques de cytogénétique, de biologie moléculaire et de l'immunophénotypage ont mis en évidence certains marqueurs ou anomalies qui possèdent une valeur pronostique. Le tableau 3 résume les principales anomalies cytogénétiques ou marqueurs moléculaires à pronostic favorable ou non.^{1,10,11}

Les complications

Les infections

L'expansion monoclonale de lymphocytes incompetents remplace ou inhibe la croissance des cellules B normales, ce qui compromet l'intégrité du système immunitaire et entraîne souvent une neutropénie ou une hypogammaglobulinémie. Le patient atteint de LLC est

donc à haut risque d'infections graves, particulièrement aux bactéries encapsulées (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis*). Ce risque est proportionnel au stade de la maladie. Les infections bactériennes, virales ou fongiques sont les causes les plus importantes de morbidité et de mortalité chez les patients atteints de LLC.^{6,12} Chez ces patients, la fièvre est fortement suggestive d'infection sous-jacente.

La stratégie prophylactique

Aucune étude avec groupe témoin démontrant les coûts-bénéfices d'une prophylaxie infectieuse dans la LLC n'a été menée. Toutefois, devant le risque infectieux élevé, une stratégie prophylactique est à considérer. Les patients atteints d'une LLC de stade précoce qui ne nécessite pas de chimiothérapie et qui ne présentent pas d'infections répétées ne bénéficient pas de prophylaxie. L'attention clinique et la prophylaxie s'adressent aux patients atteints d'une LLC de stades avancés, traitée ou non, avec antécédents d'infection grave. Dans ces cas, une prophylaxie couvrant la plupart des germes respiratoires serait adéquate.¹² Les patients en stades avancés avec hypogammaglobulinémie et infections récurrentes peuvent profiter d'injections d'immunoglobulines.¹²

La leucémie lymphocytaire chronique

Tableau 2

Le système de classification de Binet

Stade	Formule sanguine	Nombre de régions ganglionnaires atteintes	Survie médiane (années)
A	Hb > 100 g/L et plaquettes > 100 x 10 ⁹ /L	< 3	> 10
B	Hb > 100 g/L et plaquettes > 100 x 10 ⁹ /L	> 3	7
C	Hb < 100 g/L ou plaquettes < 100 x 10 ⁹ /L ou les deux	N'importe quel nombre	2

Hb : Hémoglobine.

La vaccination

La vaccination est réservée aux patients atteints de LLC en stade précoce qui ont un niveau normal d'immunoglobuline. L'efficacité de la vaccination des patients en stades avancés est mitigée puisque ceux-ci ne peuvent produire une réponse adéquate d'anticorps primaire ou secondaire.¹²

Les transformations

La leucémie lymphoïde chronique se transforme parfois en un trouble lymphoprolifératif plus vigoureux. On devra soupçonner cette transformation devant une détérioration soudaine de l'état clinique, une exacerbation des anomalies de la formule sanguine ou la progression d'une adénopathie. Cependant, une chute rapide de l'hémoglobine, l'apparition ou l'exacerbation d'une thrombocytopénie isolée peuvent signifier un processus auto-immun souvent rencontré dans la LLC. Les transformations suivantes sont les plus courantes :¹³

- Leucémie prolymphocytaire 10 %
- Lymphome diffus à grandes cellules B, lymphome de Burkitt ou immunoblastique (transformation de Richter) 3 %
- Maladie de Hodgkin 0,5 %
- Myélome multiple 0,1 %
- Leucémie aiguë myéloïde

Autres complications :

- Augmentation du risque relatif de néoplasies secondaires :¹⁴

- Cancer de la peau (autre que le mélanome)
- Sarcomes
- Cancer du rein
- Cancer du poumon
- Cancer de la prostate
- Une anémie ou une thrombocytopénie auto-immune
- Inhibiteur acquis du facteur VIII
- Maladie de von Willebrand acquise

Le traitement

Monsieur T.

Lors de la visite subséquente, monsieur T. vous interroge sur les traitements offerts. Il s'est renseigné sur Internet et il vous demande si la greffe de moelle osseuse augmenterait ses chances de survie.

L'instauration d'un traitement est avant tout basée sur le stade de la maladie. Des études du Groupe d'étude sur les lymphomes de l'adulte (GÉLA) ont démontré qu'il n'y a pas de différences significatives en terme de survie globale ou de progression de la maladie pour les patients atteints de LLC au stade Binet A, traités ou non avec du chlorambucil +/- la corticothérapie.¹⁵ On recommandera l'instauration d'un traitement pour les patients en maladie active présentant les caractéristiques suivantes :^{4,6,7}

- Stades du système de Rai III ou IV ou stade C du système de Binet.
- Présence de symptômes : fatigue, sudation nocturne, perte de poids, adénopathie douloureuse et fièvre.

La leucémie lymphocytaire chronique

Tableau 3

Les anomalies cytogénétiques et marqueurs de la leucémie lymphocytaire chronique ayant une valeur pronostique

Anomalie favorable	Anomalies ou marqueurs défavorables
13q-	Trisomie 12
	11q-
	17p-
	IgV non mutée
	Haut taux sérique de la β 2-microglobuline
	Haut taux sérique de la thymidine kinase
	Haut taux sérique du CD23

- Maladie progressive marquée par un temps de dédoublement lymphocytaire inférieur à six mois, adénopathie ou splénomégalie ou hépatomégalie qui progresse ou les deux.
- Anémie hémolytique ou PTI qui ne répondent pas au traitement standard.
- Augmentation de la fréquence des infections.

Pendant plusieurs années, le traitement de la LLC était à base d'agents alkylants : le chlorambucil combiné ou non à la prednisone, la cyclophosphamide, les protocoles de chimiothérapie.^{4,6,7} Les analogues des purines tels la fludarabine, la pentostatine, et la cladribine viennent toutefois modifier l'approche thérapeutique. Plusieurs études multicentriques ont démontré des taux supérieurs de rémission complète ou partielle avec l'usage simple de la fludarabine en première intention, ce qui en fait maintenant un agent de première ligne. La fludarabine se démarque également comme traitement des LLC réfractaires ou récidivantes. Cependant, aucune étude n'a mis en évidence un avantage de survie globale avec cette molécule.^{1,4,6,7,11,16}

Des protocoles combinant la fludarabine et d'autres agents de chimiothérapie sont actuellement en cours. Les principaux effets indésirables de la fludarabine sont la myélosuppression, des épisodes de fièvre et autres symp-

tômes grippaux, et des infections. L'alopécie, les nausées et vomissements ainsi qu'un syndrome d'Evans (anémie et thrombocytopenie auto-immunes) sont rares. Il est à noter que les patients plus âgés ont une évolution moins favorable au traitement à la fludarabine, probablement liée au risque plus élevé de complications opportunistes.¹²

D'autres molécules ont fait récemment leur appari-

tion dans l'arsenal thérapeutique de la LLC. Les anticorps monoclonaux anti-CD20 (rituximab) et anti-CD52 (Campath-1H) sont utilisés dans des cas de LLC réfractaires à la fludarabine ou aux agents alkylants.^{1,6,11}

Malgré l'avènement des analogues de la purine ou des anticorps monoclonaux, le traitement de la LLC demeure palliatif. Chez une population de patients répondant à des critères de sélection ou admissibles à des protocoles de recherche, un traitement curatif peut être envisageable par la transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques apparentées. La survie globale à 4 ans est de 40 % à 60 % avec un taux de rechute de 10 % à 25 % en 4 ans. Le taux de mortalité relié à ce traitement étant de 25 % à 50 %, il est donc réservé à une population précise de patients. La greffe autologue quant à elle a un taux de mortalité au traitement plus bas (10 %), mais un taux de récurrence à 4 ans de 50 % sans plateau dans la courbe de survie. Ces données suggèrent que la greffe autologue n'a pas d'effet curatif de la LLC, rendant ce traitement moins attrayant. Des études de greffes allogéniques non apparentées ou non myéloablatives sont en cours.¹¹

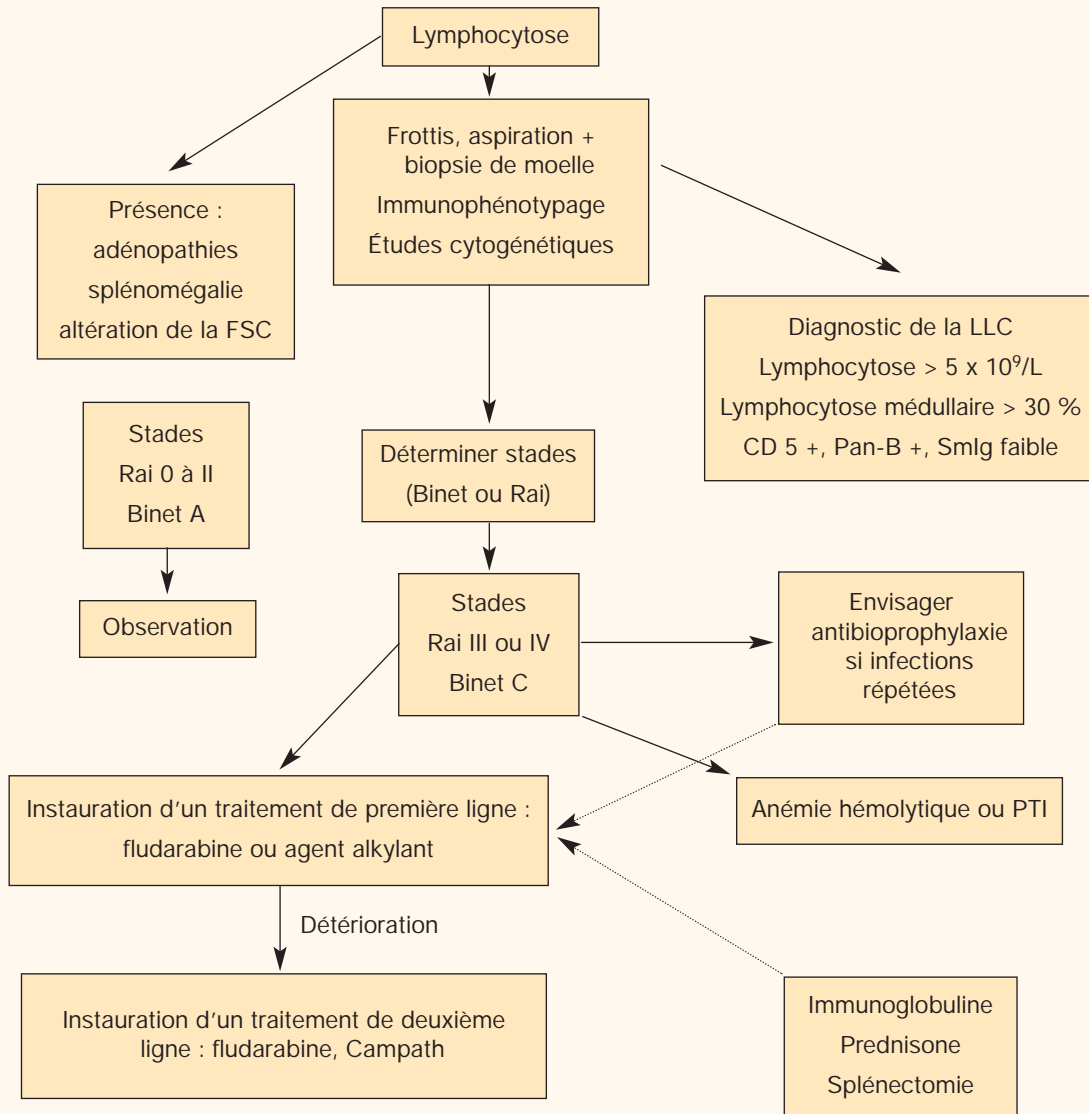
Conclusion

La prise en charge du patient porteur d'une LLC s'est grandement modifiée, voire complexifiée (tableau 4). Des

La leucémie lymphocytaire chronique

Tableau 4

Algorithme de prise en charge du patient atteint de la LLC



FSC : formule sanguine complète; L : litre; CD : classe de différenciation; Pan-B : présence d'un marqueur de la ligne de cellule B; Smlg : surface membrane immunoglobuline; et PTI : purpura thrombocytopénique idiopathique.

techniques de pointe nous permettent de préciser rapidement le diagnostic et d'évaluer le pronostic. L'arrivée des analogues de la purine a modifié l'approche thérapeutique, et la greffe de cellules souches non myéloablatives

pourrait être une avenue intéressante de traitement. Le clinicien doit donc avoir un haut degré de soupçon devant une lymphocytose qui persiste. *Clin*

La leucémie lymphocytaire chronique

Les agents infectieux chez la leucémie lymphocytaire chronique en relation avec le traitement

			Analogues des purines
Pathogène	Agents alkylants/stéroïdes	Fludarabine	Cladribine
Bactéries	<i>S. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>H. influenzae</i> <i>Legionella spp</i> <i>Salmonella spp</i>	<i>L. monocytogenes</i>	<i>L. monocytogenes</i> <i>Staphylococcus spp</i> <i>Streptococcus spp</i> <i>E. coli</i> <i>Klebsiella spp</i> <i>Enterobacter spp</i> <i>Acinetobacter spp</i> <i>N. meningitidis</i>
Mycoses	<i>C. neoformans</i> <i>H. capsulatum</i> <i>Candida spp</i>	<i>Candida spp</i> <i>Aspergillus spp</i>	<i>C. difficile</i> <i>Candida spp</i> <i>Aspergillus spp</i>
Virus	<i>Aspergillus spp</i> Virus de l'herpès simplex Adénovirus	Virus varicelle-zona Cytomégalovirus	Virus de l'herpès simplex Virus varicelle-zona
Autres		Pneumocystose	Cytomégalovirus Pneumocystose

Références

- Kipps, TJ : Chronic Lymphocytic Leukemia, Current Opinion in Hematology 7:223, 2000.
- Hernandez, JA, Land, KJ, McKenna, RW : Leukemias, myeloma, and other lymphoreticular neoplasms. Cancer 75:381, 1995.
- Ries, LAG, Miller, BA, Hankey, BF, et coll. (éditeurs) : *SEER Cancer Statistic Review 1973-1991: Titles and Graphs, National Cancer Institute*. NIH Pub No. 94-2789. Bethesda, 1994, p. 232.
- Pazdur, R, et coll. : *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach*, PRR Melville, NY, 2001.
- Rozman, C, Montserrat, E, Rodriguez-Fernandez, JM, et coll. : Bone marrow histologic pattern — the best single prognostic parameter in chronic lymphocytic leukemia: A multivariate survival analysis of 329 cases. Blood 64:642, 1984.
- Hoffman, R, et coll. : *Hematology: Basic Principles and Practice*, 3^{ème} édition, Churchill Livingstone.
- Lee : *Wintrobe's Clinical Hematology*, 10^{ème} édition, Lippincott Williams & Wilkins. Chronic lymphocytic leukemia, T.J. Kipps, Current Opinion in Hematology, 7:223, 2000.
- Kurec, AS, Threatte, GA, Gottlieb, AJ, et coll. : Immunophenotypic subclassification of chronic lymphocytic leukaemia (CLL). Br J Haematol 81:45, 1992.
- Keating, MJ, O'Brien, S, Lerner, S, et coll. : Long-term follow-up of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) receiving fludarabine regimens as initial therapy. Blood 92:1165, 1998.
- Döhner, H, et coll. : Genomic Aberrations and Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia, NEJM 343:1910, 2000.
- Haematology 2001*, American Society of Haematology Education Program Book, p.140.
- Tsiodras, S, et coll. : Infection and Immunity in Chronic Lymphocytic Leukemia, Mayo Clin Proc 75:1039, 2000.
- Giles, FJ, O'Brien, SM, Keating, MJ : Chronic lymphocytic leukemia in (Richter's) transformation. Semin Oncol 25:117, 1998.
- Mellemgaard, A, Geisler, CH, Storm, HH : Risk of kidney cancer and other second solid malignancies in patients with chronic lymphocytic leukemia. Eur J Haematol 53:218, 1994.
- Dighiero, G, et coll. : Chlorambucil in Indolent Chronic Lymphocytic Leukemia, NEJM 338:1506, 1998.
- Rai, K, et coll. : Fludarabine Compared with Chlorambucil as Primary Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia, NEJM 343:1750, 2000.