



Prise en charge de la leucémie
lymphoïde chronique

Management of chronic
lymphocytic leukemia

مستجدات علاج ابيضاض لمفاوي مزمن

W. Ammouri, H. Imadi, G. Cherkaoui, Z. Tazi Mezalek, H. Harmouche, M. Adnaoui, M. Aouni, A. Maaouni.

الملخص : قدم ويتميز سرطان الدم الليمفاوي المزمن (CLL) عن طريق التصنيفات التتمية غير المتجانسة ذلك قبل ثلاثين عاما من قبل الراي وبينيت، استنادا إلى المعايير السريرية والبيولوجية لديهم تصاريح للتمييز ثلاث مجموعات من المرضى الذين يعانون من تشخيص متميزة. وقد ساعدت هذه التصنيفات توجيه استراتيجية علاجية. ومع ذلك، فإنها لا التنبؤ بدقة تطور المرض ، وبخاصة في المرضى الذين يعانون من مخاطر منخفضة. على مدى العقد الماضي، تحولت الإدارة من سرطان الدم الليمفاوي المزمن (CLL) عن طريق السلف في فهم الفيزيولوجيا المرضية للمرض، وتحديد معالم جديدة للقيمة التذير ومجيء العلاجية أدوات جديدة. والهدف من هذا الاستعراض هو تقرير صحفي في إدارة شركة ذات مسؤولية محدودة.

الكلمات الأساسية : ابيضاض لمفاوي مزمن - رتكسما ب - عامل إنذاري- فلذرايين.

Résumé : La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est caractérisée par une évolution hétérogène. Les classifications introduites il y a une trentaine d'années par Rai et Binet, basées sur des signes cliniques et des paramètres biologiques ont permis de distinguer trois groupes de patients ayant des pronostics distincts. Ces classifications ont permis de guider la stratégie thérapeutique. Cependant, elles ne permettent pas de prédire précisément l'évolutivité de la maladie, en particulier chez les patients ayant un faible risque. Depuis une dizaine d'années, la prise en charge de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) a été transformée par les progrès réalisés dans la compréhension de la physiopathologie de la maladie, l'identification de nouveaux marqueurs à valeur pronostique et l'avènement de nouveaux outils thérapeutiques.

L'objectif de cette revue, est de rapporter les actualités dans la prise en charge de la LLC.

Mots clés : leucémie lymphoïde chronique, Prise en charge de la LLC.

Abstract : Lymphoïde chronic leukemia (LLC) is characterized by a heterogeneous evolution introduced classifications around thirty years ago by RAI and Binet, having based on clinical signs and biological parameters allowed of licence to differentiate three groups of patients having distinct forecasts. These classifications allowed guiding therapeutic strategy. However, they do not allow predicting the evolution of illness precisely, particularly at the patients having a weak risk. Since a dozen years, the taking care of lymphoïde chronic leukemia was transformed by progress accomplished in the understanding of the physiopathology of illness, the identification of new markers with value prognosticates and the advent of new therapeutic tools.

The aim of this review is to report, the actualities in the management of lymphoid chronic leukemia.

Keywords : chronic lymphocytic leukemia, Managements of LLC.

Tiré à part : W. Ammouri : Service de médecine interne, hôpital Ibn Sina CHU de Rabat - Salé - Maroc.

Introduction

La LLC se définit par une lymphocytose supérieure à 5000/mm³ et phénotypiquement par l'expression de CD19, CD20, CD5, CD23 et d'immunoglobulines de surface restreintes à l'expression d'une seule chaîne légère Kappa ou Lambda [1, 2].

La prise en charge de la LLC a été bouleversée ces dernières années grâce aux progrès dans la compréhension de la physiopathologie de la maladie, des facteurs pronostiques et l'avènement de thérapeutiques modernes plus ciblées.

L'objectif de cette mise au point est de présenter les recommandations actuelles dans la prise en charge de la LLC.

Les facteurs pronostics de la LLC

Les classifications clinico-biologiques de Rai et Binet (tableau 1) sont toujours d'actualité et constituent une première étape dans la prise de la décision thérapeutique [3, 4].

Tableau 1 : Classification de Rai [4] et Binet [3].

Rai	Rai modifié	Lymphocytose >500/mm ³ + Critères phénotypiques
0	Bas risque	Seule
I	Risque intermédiaire	+ Adénopathie
II		+ Splénomégalie ou hépatomégalie
III	Haut risque	+ Anémie < 11 g/dl
IV		+ Thrombopénie < 100000/mm ³

Binet	Lymphocytose > 5000/ mm ³ + Critères phénotypiques
A	+ Adénopathie < 3 (y compris rate, foie, inguinale uni ou bilatérale, cervicale, axillaire)
B	+ Adénopathie > 3
C	+ Anémie < 10 g/dl et/ou thrombopénie < 100000/mm ³

Les deux classifications évaluent principalement la masse tumorale mais, ne peuvent prédire la progression de la maladie chez les patients jeunes aux stades précoces.

L'usage de la biopsie ostéo-médullaire est variable [5] dans les pratiques médicales. Elle est de plus en plus rem-

placée par des techniques biologiques sur sang périphérique aujourd'hui disponibles.

Le temps de dédoublement lymphocytaire (LDT) reste un facteur pronostique majeur dans la prise en charge actuelle de la LLC. Un LDT inférieur à un an est de pronostic défavorable [6] et constitue un critère de mise en route du traitement [1].

Tableau 2 : Survie globale dans la LLC (ans)

Classification de Rai	Survie globale (ans)
Bas risque	13
Intermédiaire	8
Haut risque	2
Classification Binet	Survie globale (ans)
A	10
B	5
C	2

Les facteurs biologiques corrélés avec une forte masse tumorale et un risque accru de progression sont :

- Une élévation du taux sérique de CD23 soluble [7]
- Une élévation du taux de la β 2 microglobuline [8]
- Une élévation du taux de la thymidine kinase sérique [9] ou des LDH.

Les facteurs pronostiques sus cités, représentent les facteurs ou marqueurs « traditionnels » dont l'application reste courante. Il existe des facteurs pronostiques modernes qui s'appuient sur la génétique et les caractéristiques phénotypiques.

- L'analyse cytogénétique : Elle permet d'identifier cinq groupes différents ayant permis d'établir un modèle pronostique [10] :

- un caryotype normal (18%)
- la délétion 17p13 : responsable de l'inactivation de p53, protéine impliquée dans la réparation de l'ADN et l'induction de l'apoptose (7%)
- la délétion 11q22-23 (18%)
- la trisomie 12q (16%)
- la délétion 13q14 : récemment proposée comme impliquée dans la pathogénie de la LLC (55%) [11].

Le tableau 3 précise la médiane de survie des patients ayant une LLC selon le type de délétion identifiée. La recherche de ces mutations est actuellement recommandée systématiquement dans l'évolution initiale de la maladie [1].

- Expression phénotypique (tableau 3) :

Tableau 3 : La médiane de survie selon le type de délétion

Délétion	Médiane de survie (mois)
17p13	32
11q22-23	79
Caryotype normal	111
Trisomie 12q12	114
13q14	113

L'expression de CD38 : est un marqueur d'activation (recherché par cytométrie de flux) et de maturation non spécifique de lignée et constitue un facteur pronostique péjoratif [12, 13].

Le marqueur intra cellulaire Zap-70 : est une protéine kinase impliquée dans la signification du récepteur T. Dans la LLC le Zap-70 participe à la survie et à la prolifération des cellules leucémiques B [14, 15]. Plusieurs études ont montré une corrélation entre l'expression du Zap-70 et l'absence de mutation somatique (75-90%) et d'autre part, la valeur prédictive de Zap-70 sur la progression et la survie globale [16, 17].

Ainsi, les patients Zap-70 négatifs étaient traités après un délai médian de 9,2 ans, alors que ceux Zap-70 positifs l'étaient avec un délai de 2,9 ans [17]. Parmi les stades A de Binet, la survie globale était de 7,5 à 9,3 ans si Zap-70 était positif, alors qu'elle était de plus de 19 ans si Zap-70 était négatif [15, 16, 18]. Parmi ces facteurs pronostiques, aucun n'est prédictif de la réponse au traitement. Seule, la présence d'une délétion 17q ou 11q contribue à une diminution de la survie sans progression. Ni le statut mutationnel, ni l'expression de Zap-70 n'ont d'influence pronostic [19].

- Quand faut t-il traiter ? (tableau 4) :

Tableau 4 : Critères de mise en route d'un traitement dans la LLC selon le NCI-WG [1]

- **Présence de signes généraux :**
 - perte de poids >10% du poids du corps dans les six mois antérieur
 - une asthénie intense
 - une fièvre >2 semaines sans infection évidente
 - des sueurs nocturnes sans infection évidente.
 - **Une insuffisance médullaire avec apparition d'une anémie ou thrombopénie**
 - **Une anémie ou une thrombopénie autoimmune ne répondant pas à la corticothérapie**
 - **Une splénomégalie massive ou progressive**
 - **Adénopathie (s) massive > 10 cm ou progressive (s)**
 - **Lymphocytose rapidement progressive : une augmentation de plus de 50% sur deux mois ou un temps de dédoublement lymphocytaire estimé inférieur à six mois**
- NCI-WG: National cancer institute-sponsored working group guidelines for chronic lymphocytic leukemia.

La décision de la mise en route du traitement est guidée par le stade de la maladie, la présence de symptômes et l'activité de la maladie. Les patients aux stades précoces (Rai 0-II, Binet A et B) sont généralement non traités.

Le traitement est nécessaire chez les patients à un stade avancé de la maladie (Rai stade I ou II, Binet A), ils sont symptomatiques : altération de l'état général, importante splénomégalie ou hépatomégalie, augmentation de la taille des ganglions, accélération de l'activité de la maladie est définit par : un temps de dédoublement lymphocytaire inférieur à 12 mois, une altération des fonctions médullaires ou une croissance rapide des ganglions [2].

- Prise en charge thérapeutique :

Des progrès importants ont été réalisés dans le domaine de la chimiothérapie avec l'introduction des analogues de purines, puis de l'immunothérapie (Anticorps monoclonaux et greffe allogénique).

- Les agents alkylants : le chlorambucil constitue le premier traitement utilisé dans la LLC, administré en cure continue ou intermittente, il permet d'obtenir une rémission entre 47 et 71% des cas [2, 20].

L'efficacité de ce traitement est supérieure à celle du CHOP (Cyclophosphamide, Hydroxydaunomycin, On-

covin, Prednisone), et du COP, Cyclophosphamide, Oncovin, Prednisone). Ces résultats ont été obtenus sur la base d'études randomisées qui ont démontré une réponse clinique plus importante et plus rapide en cas de traitement par Chlorambucil. Par contre, il n'existe pas de différence concernant la survie globale [20].

- Les analogues de purines : en particulier la Fludarabine a montré son efficacité sur plusieurs études randomisées [20, 21].

Par rapport au Chloraminophène, la fludarabine a permis l'obtention d'un meilleur taux de réponse complète (20 versus 14 mois $p < 0,001$) et une augmentation du taux de réponse par rapport au CHOP (40 versus 29%) [11, 22]. Par contre, on notait la survenue plus fréquente mais non significative d'épisodes fébriles ou neutropéniques et un risque accru d'anémie hémolytique auto immune (2-8%) [23]. La fludarabine représente ainsi actuellement le traitement de première ligne de la LLC. Cependant aucune étude n'a montré d'amélioration de la survie globale. L'association de la fludarabine au cyclophosphamide a montré un bénéfice de la qualité et la durée de réponse chez les patients en première ligne thérapeutique et/ou réfractaire à la fludarabine [24, 25, 26, 27].

La présence d'une délétion 17p (mutation p53) confère le plus souvent le caractère réfractaire à la Fludarabine [33, 34].

- Les anticorps monoclonaux :

Deux anticorps sont actuellement utilisés dans la LLC. L'anticorps anti CD20 ou Rituximab (Mabthera) et l'alemtuzumab (MabCampath*), anti CD52.

- Le Rituximab : en monothérapie est faiblement efficace avec des taux de réponse partielle $< 15\%$ chez les patients antérieurement traités [28, 29]. L'augmentation de la dose et/ou de la fréquence d'administration a permis d'établir l'intérêt du Rituximab* dans la LLC [29, 30]. En association à la chimiothérapie, le Rituximab* permet d'obtenir des résultats très intéressants. L'association Rituximab*/Fludarabine est synergique et permet d'augmenter les taux de réponse complète (38 versus 20%, $p < 0,001$) et une survie globale (67 versus 81%, $p < 0,0006$) à 2 ans [31].

L'association Rituximab/ Fludarabine / Cyclophospha-

mide (selon le schéma suivant : fludarabine IV 25 mg/m² et cyclophosphamide IV 25 mg/m² de J2 à J4 du premier cycle puis de J1 à J3 des 5 cycles suivants, et rituximab 375mg/m² à J1 du premier cycle et 500mg/m² à J1 des cycles suivants) proposée sur des résultats in vitro et cliniques a donné les meilleurs résultats thérapeutiques observés. En première ligne thérapeutique, le taux de réponse complète était de 70% avec une augmentation significative de la réponse complète phénotypique et une réponse globale de 95%. La survie sans progression à 4 ans était estimée à 69% [32].

- Alemtuzumab : ce traitement représente le seul anticorps monoclonal actif en monothérapie dans la LLC. Son intérêt réside dans son efficacité chez les patients réfractaires aux analogues des purines (ne répondant pas ou rechutent dans les six mois après un traitement par la Fludarabine). [33, 34].

En cas de LLC réfractaire à la Fludarabine et présentant une polyadénopathie importante, une combinaison d'Alemtuzumab et de corticoïdes à fortes doses constitue une alternative thérapeutique intéressante [35]. L'alemtuzumab est aussi proposé en première ligne thérapeutique avec un taux de réponse de 87% dont 19% de rémission complète sur une série de 41 malades traités pendant 18 semaines. La voie sous cutanée permet une diminution significative de la toxicité générale déclenchée par l'administration de l'anticorps [36, 37].

Les principaux effets secondaires de l'alemtuzumab sont représentés par [38] :

- Un nadir plaquettaire après 2 à 4 semaines de traitement par voie intraveineuse (versus 5 à 10 semaines par voie sous cutanée). Une thrombopénie même sévère, ne doit pas imposer l'arrêt du traitement en l'absence de syndrome hémorragique.

- Le nadir des polynucléaires (PNN) a lieu 5 à 8 semaines après traitement par voie intraveineuse (versus 9 à 12 semaines en sous cutanés) et il est recommandé de prescrire du G-CSF si les PNN sont $< 500/\text{mm}^3$. Le traitement doit être arrêté en cas de neutropénie fébrile ou si le taux de PNN $< 250/\text{mm}^3$.

- Le nadir des lymphocytes CD3+, CD4+ survient à la quatrième semaine du traitement par voie intraveineuse. Le risque de réactivation du CMV doit être prévenu par une

surveillance des antigénémies CMV et par une prophylaxie par le valaciclovir. Une prophylaxie visant le *Pneumocystis Jiroveci* par du Sulfamethoxazol-triméthoprim est également nécessaire.

- Les effets secondaires de la perfusion seront prévenus par l'administration d'un antihistaminique, de paracétamol et d'hydrocortisone.

- La greffe allogénique :

Elle a permis d'obtenir des rémissions moléculaires prolongées dans les formes réfractaires et de diminuer le risque de rechute en cas de maladie de greffon contre l'hôte [39, 40]. La survie sans maladie à long terme et la guérison potentielle survient chez un à deux tiers des patients recevant une allogreffe pour une LLC [39].

L'allogreffe doit être réservée aux patients de mauvais pronostic [39] :

- La LLC réfractaire à la fludarabine

- La présence de critères cliniques d'évolution défavorable tels que :

La nécessité de mise en route d'un traitement dans les 12 mois suivants le diagnostic

Une réponse incomplète au traitement initial ou une reprise évolutive dans les 24 mois suivant un traitement intensif incluant une autogreffe.

La présence d'une délétion 17p (p53).

Conclusion

La prise en charge actuelle de la LLC, repose toujours sur les éléments cliniques et biologiques traditionnels des classifications de Rai et Binet [2] tandis que les critères de mise en route du traitement sont ceux du NCI WG établis en 1996 et revus en 2008 [41].

La LLC représente à ce jour un modèle de thérapeutique ciblée. Le traitement de première ligne de référence repose sur les analogues des purines (Fludarabine +/- associée au cyclophosphamide) en association à un anticorps monoclonal ((Rituximab* ou Alemtuzumab).

Références

1. Cheson BD, Bennett JM, Grever M, et al. National cancer institute-sponsored working group guidelines for chronic lymphocytic leukemia : Revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 1996; 87 : 4990-4997.
2. Binet JL, Caligaris-Cappio F, Catovsky D, et al. Perspectives on the use of new diagnostic tools in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2006; 107 : 859-861.
3. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from multivariate survival analysis. *Cancer* 1981; 48 : 198-206.
4. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975; 46 : 219-234.
5. Rozman C, Montserrat E, Rodriguez-Fernandez JM, et al. Bone Marrow histologic pattern-the best single prognostic parameter in chronic lymphocytic leukemia: A multivariate survival analysis of 329 cases. *Blood* 1984; 64 : 642-648.
6. Montserrat E, Sanchez-Bisno J, Vinolas N, et al. Lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukemia : Analysis of its prognostic significance. *Br J Haematology* 1986; 62 : 567-575.
7. Sarfati M, Chevret S, Chastang C, et al. Prognostic importance of serum soluble CD23 level in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1996; 88 : 4259-4264.
8. Keating MJ. Chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol* 1999; 26:107-174.
9. Hallek M, Langenmayer I, Nerl C, et al. Elevated serum thymidine kinase levels identify a subgroup at high risk of disease progression in early, nonsmoldering chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999; 93 : 1723-1727.
10. Dohner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *New Engl J Med* 2000; 343 : 1910-1916.
11. Calin GA, Ferracin M, Cimmino A, et al. A microRNA signature associated with prognosis and progression in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2005; 353 : 1793-1801.
12. Ghia P, Guida G, Stella S, Gottardi D, et al. The pattern of CD38 expression defines a distinct subset of chronic lymphocytic leukemia patients at risk of disease progression. *Blood* 2003; 101 : 1262-1269.
13. Ghia P, Guida G, Scielzo C, et al. CD38 modifications in chronic lymphocytic leukemia : are they relevant ?. *Leukemia* 2004; 18 : 1733-1735.
14. Chen L, Apgar J, Huynh L, et al. Zap-70 directly enhances igm signaling in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2005; 105 : 2036-2041.
15. Richardson SJ, Matthews C, Catherwood MA, et al. Zap-70 expression is associated with enhanced ability to respond to migratory and survival signals in b-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2006; 107 : 3584-3592.
16. Crespo M, Bosch F, Villamor N, et al. Zap-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2003; 348 : 1764-1775.