

INFORMATIONS AUX PATIENTS ATTEINTS DE LEUCEMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

Qu'est-ce que la Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) ?

La LLC est une forme de leucémie dans laquelle il existe un nombre excessif de lymphocytes d'aspect mature mais peu fonctionnels dans le sang circulant et la moelle osseuse.

La raison majeure de cet excès de lymphocytes est une accumulation de ceux-ci par défaut de mort cellulaire. La production de ces lymphocytes n'est pas augmentée de façon importante.

Les lymphocytes sont les globules blancs qui sont au centre du système immunitaire. Ils sont classifiés en sous-groupe selon leur fonction.

Les deux groupes majeurs sont :

- Les lymphocytes B et
- Les lymphocytes T

Les lymphocytes T sont normalement majoritaires dans le sang normal (70 à 80 %).

Dans le cas de la LLC et de la majorité des lymphomes (tumeurs ganglionnaires), ce sont les lymphocytes B qui sont pathologiques et deviennent majoritaires.

Les patients avec une LLC peuvent avoir une maladie auto-immune, qui apparaît lorsque des anticorps sont produits contre leurs propres tissus.

Les anomalies les plus fréquemment rencontrées sont la destruction par auto-anticorps des globules rouges (anémie hémolytique) ou des plaquettes (purpura thrombopénique auto-immun) (environ 10 % des patients).

Après un temps d'évolution plus ou moins long, environ 15 % des patients souffrent d'une transformation en lymphome agressif, dont le pronostic est péjoratif, et nécessite un traitement par chimiothérapie intensive.

Actuellement il n'y a pas de test prédictif de la transformation de la LLC vers ce type de lymphome.

Les autres complications majeures sont les risques infectieux (par déficit immunitaire) et l'insuffisance médullaire (anémie, risque infectieux et risque hémorragique).

Qui souffre de leucémie lymphoïde chronique ?

La LLC est essentiellement une maladie du sujet âgé : elle représente plus de 40 % des leucémies du sujet de plus de 65 ans. L'incidence est d'environ 3/100 000 habitants par an, pour un âge médian de début de 65 ans.

Seulement 20 à 30 % des patients auront moins de 55 ans au moment du diagnostic. Il y a 2 fois plus d'hommes que de femmes touchés, surtout chez les sujets jeunes.

Quels sont les types de leucémie lymphoïde chronique ?

La forme habituelle de LLC est une accumulation de lymphocytes B atypiques par leur phénotype (présence des marqueurs CD5+ et CD20+, à leur surface détecté en cytométrie de flux). La présence ou non de gros ganglions, d'une grosse rate ou d'un

gros foie, ou d'une insuffisance médullaire (anémie : baisse de l'hémoglobine, thrombocytopenie : baisse des plaquettes, neutropénie : baisse des polynucléaires neutrophiles) a conduit à une classification en trois stades (cf. plus loin).

Qu'est-ce qui cause la LLC ?

Il n'y a pas de risque clairement défini de développer une LLC, en particulier pas d'exposition environnementale reconnue. Il y a par contre des différences génétiques importantes concernant la susceptibilité à développer une LLC : dans les population asiatique, l'incidence de LLC est très basse, quel que soit leur mode de vie. Ce facteur génétique de susceptibilité se retrouve aussi parmi les cas familiaux de LLC, qui représentent environ 5 % des cas.

Quels sont les signes de la leucémie lymphoïde chronique ?

Environ 70 à 80 % des nouveaux cas de LLC sont découverts lors d'un examen de routine du sang, et 60 % des patients n'ont aucun symptôme au moment du diagnostic, même si le chiffre des globules blancs est très élevé. Les symptômes rencontrés sont le plus souvent une fatigue, plus rarement des sueurs nocturnes ou des infections répétées.

A l'examen il peut exister des gros ganglions, une grosse rate, un gros foie. Environ 15 % des patients sont soit anémiques, soit thrombocytopeniques, ce qui peut être dû soit à la présence d'anticorps (anémie ou purpura auto-immun), ou par baisse de production de la moelle osseuse.

Comment la leucémie lymphoïde chronique est-elle diagnostiquée ?

A la différence des leucémies aiguës, la LLC n'est pas une urgence médicale. La grande majorité des patients ont une forme indolente de la maladie. Le diagnostic est le plus souvent basé sur la numération formule sanguine et l'immunophénotype sanguin. La NFS montre plus de $5 \times 10^9/l$ lymphocytes, qui sont en grande majorité de type B atypique (CD5+ et CD20+). Dans ces formes typiques, il n'est pas nécessaire de prélever un échantillon médullaire. L'immunophénotypage suffit à affirmer le diagnostic de LLC. Cependant des marqueurs récemment reconnus comme pouvant permettre de prévoir l'évolution de cette maladie peuvent être l'objet de prélèvements sanguins supplémentaires, avec l'accord du patient (examen des anomalies chromosomiques acquises des lymphocytes, degré de mutation des gènes des immunoglobulines, expression de ZAP 70 et de CD38, taux de thymidine kinase,...).

Les stades de la leucémie lymphoïde chronique

La mise en route d'un traitement dépend du stade de la maladie, puisque celui-ci est prédictif de l'espérance de survie. En France, la classification de Binet est la plus souvent utilisée :

Stade	Signes cliniques	Médiane de survie*
-------	------------------	--------------------

Stade A	Absence des ganglions ou présence de ganglions dans moins de 3 aires ganglionnaires	> 10 ans
Stade B	Ganglions augmentés de volume dans plus de 3 aires ganglionnaires ou présente d'une grosse rate	5 ans
Stade C	Baisse des plaquettes et/ou de l'hémoglobine	3 à 5 ans

*Médiane de survie : il s'agit de la durée au cours de laquelle 50 % des patients sont vivants et non pas la date de décès de tous les patients.

Beaucoup de patients vivant à cette date médiane sont encore vivants de nombreuses années après. Il est aussi à noter que la LLC survenant chez des sujets âgés, beaucoup de patients ne meurent pas de leur maladie hématologique.

Parmi le stade A de Binet, les patients qui ont plus de 13 g/dl d'hémoglobine, moins de $30 \times 10^9/l$ lymphocytes, pas d'adénopathie ni de splénomégalie, et un temps de doublement des lymphocytes (durée pour que le nombre des lymphocytes double dans le sang) supérieur à un an ont des chances de survie de 80 % à 10 ans.

Comment la leucémie lymphoïde chronique doit-elle être traitée ?

Principes de traitement

Il est généralement admis qu'à l'exception des transplantations de cellules souches chez les sujets jeunes, il est pratiquement impossible de faire disparaître complètement les cellules anormales dans la LLC. Heureusement, beaucoup de patients n'auront jamais besoin de traitement (stade A de Binet), et la grande majorité des patients ont une longue survie.

Les traitements efficaces dans la LLC sont, à ce jour, les suivants :

• Chimiothérapie :

– **Agents alkylants** : le médicament le plus souvent utilisé est le Chlorambucil (Chloraminophène). Un autre médicament proche est le Cyclophosphamide (Endoxan) qui peut avoir la même efficacité.

– **Anthracyclines** : cette classe de cytostatiques est largement utilisée dans le traitement des leucémies et des lymphomes ; ils sont le plus souvent utilisés en combinaison avec d'autres médicaments. L'Adriamycine est le plus fréquemment utilisé dans la LLC.

– **Analogues des purines** : l'ADN de nos cellules comprend des purines et des pyrimidines. Les analogues des purines sont des médicaments qui ressemblent aux purines, mais quand les cellules essayent de les utiliser pour fabriquer leur ADN, ces analogues bloquent le processus et empêchent la cellule de se diviser. Ces analogues des purines sont particulièrement efficaces dans la LLC, les plus utilisés sont la Fludarabine et la Cladribine. L'inconvénient de ces médicaments est qu'ils sont également toxiques pour tous les lymphocytes et rendent les sujets particulièrement immuno-déficients, les exposant à des complications infectieuses. Il est également difficile de recueillir des cellules souches en vue d'autogreffe après de tels traitements.

• Anticorps monoclonaux

L'anticorps monoclonal se lie spécifiquement à un composant (antigène) présent sur la membrane du lymphocyte. Il ne s'agit donc pas d'une chimiothérapie. Seules les cellules portant l'antigène spécifique lient l'anticorps, et cette cellule recouverte d'anticorps peut être détruite par le système immunitaire du patient. Les anticorps utilisés, dans le cadre d'essais thérapeutiques, dans la LLC sont le MABTHERA et le MABCAMPATH.

• Cortico-stéroïdes

Il n'y a pas de preuve que l'ajout de corticoïdes au traitement décrit ci-dessus ait un réel bénéfice dans la LLC, toutefois ils sont importants dans deux situations :

- En association avec d'autres chimiothérapies, en cures courtes de 4 à 5 jours,
- En cas de maladie auto-immune : anémie hémolytique ou purpura auto-immun.

Indication de traitement

Comme il a déjà été dit, une large minorité de patients n'auront pas besoin de traitement tout au long de leur maladie. Ils devront cependant être surveillés par un hématologue au moins une fois par an.

Un traitement est nécessaire en cas de :

- **Baisse de fonctionnement de la moelle osseuse** : développement d'une anémie ou d'une baisse des plaquettes,
- **Présence de gros ganglions,**
- **Présence d'une grosse rate,**
- **Augmentation rapide de la lymphocytose** (doublement du nombre des lymphocytes dans le sang en moins de 6 mois),
- **Apparition de symptômes cliniques, pour lesquels aucune autre cause n'aurait été retrouvée** : perte de poids de plus de 10 % en moins de 6 mois, fièvre à plus de 38° pendant plus de 2 semaines, sans cause infectieuse, sueurs nocturnes persistantes,
- **Anémie hémolytique auto-immune ou purpura thrombopénie auto-immun.**

Stratégie thérapeutique

La Fludarabine ou le Chloraminophène en monothérapie peuvent être utilisés en traitement de première ligne, ce dernier traitement étant réservé aux patients âgés ou avec des contre-indications à la Fludarabine (anémie hémolytique).

Des traitements plus intensifs, associant Fludarabine et Endoxan (\pm Rituximab) peuvent être proposés chez des sujets jeunes, dans le but de réduire au maximum le nombre de lymphocytes tumoraux dans l'organisme, permettant un prélèvement de cellules souches "sain" en vue d'autogreffe et/ou la réalisation d'une allogreffe de cellules souches après conditionnement plus ou moins atténué chez les sujets jeunes (< 65 ans). Pour ce type d'approche, l'inclusion dans des protocoles d'essais thérapeutiques est nécessaire.

Le Mabcampath n'est pas recommandé en phase initiale, de même que le Mabthera seul.

Traitements ultérieurs

- Les patients ayant eu une réponse prolongée peuvent reprendre le même traitement lors de la deuxième poussée évolutive de leur maladie, qu'il s'agisse du Chloraminophène ou de la Fludarabine.
- Une autogreffe ou une allogreffe peut-être proposée en cas de très bonne réponse à la chimiothérapie
- Les patients qui n'ont pas répondu au Chloraminophène peuvent être traités par la Fludarabine orale s'ils ont une contre-indication à la Fludarabine, ils peuvent recevoir des mini-CHOP (doses atténuées d'Adriamycine, Endoxan, Oncovin et corticoïdes en cures mensuelles de 4 jours). En cas d'échec de la Fludarabine, il n'y a pas de traitement standard : le Mabcampath peut être utilisé lorsqu'il n'existe pas de grosse masse ganglionnaire.

Prise en charge des complications

Les infections sont des complications fréquentes dans les LLC. Elles peuvent résulter des conséquences de la maladie elle-même : production faible d'anticorps (hypogammaglobulinémie acquise), baisse des polynucléaires neutrophiles par insuffisance médullaire, défaut de fonction des lymphocytes T. Ces infections sont particulièrement redoutables chez des patients âgés, avec une maladie à un stade avancé et qui reçoivent des chimiothérapies.

La majorité des infections sont bactériennes et touchent d'abord l'appareil respiratoire (nez, gorge et poumons).

Des infections plus graves (septicémie, infections rénale et uro-génitale) sont aussi fréquentes.

Les infections dues à des champignons, à des virus ou à des germes opportunistes (qui sont habituellement non pathogènes chez l'individu normal) sont relativement rares en l'absence de traitement, mais sont maintenant plus fréquentes après traitement par analogues des purines, cortico-stéroïdes et Mabthéra.

Prévention des infections

Prophylaxie contre le *Pneumocystis carinii* (infection opportuniste pulmonaire)

- Tous les patients qui reçoivent des analogues des purines ou du Mabthéra doivent recevoir du Bactrim ou des inhalations de Pentamidine en prévention de la pneumonie à *Pneumocystis carinii*. Cette prévention doit durer 6 mois après la fin des traitements.
- Perfusion d'immunoglobulines intraveineuses en cas d'hypogammaglobulinémie sévère avec infection microbienne récurrente : un traitement mensuel par des perfusions d'immunoglobines peut être proposé.
- Vaccinations : les vaccinations sont souvent moins efficaces chez les patients avec LLC. Bien que la pratique recommande la vaccination annuelle antigrippale chez ces patients comme chez tous les sujets âgés, son efficacité est incertaine. Il en est de même pour les autres vaccinations (diphthérie, typhoïde, pneumocoque et hemophilus).

Traitement des infections

Les patients doivent être prévenus du risque d'infection, surtout après traitement. Ils doivent consulter rapidement leur médecin généraliste dès qu'une infection est suspectée (fièvre, toux,...). Les infections mineures peuvent être traitées en ambulatoire, mais les infections majeures (fièvre persistante, pneumonie,...) nécessitent un traitement hospitalier par perfusion intraveineuse, par des antibiotiques à large spectre.

Traitement de l'anémie et/ou thrombocytopénie auto-immune

Le traitement de ces cytopénies nécessite des corticoïdes à forte dose. Le traitement par les analogues des purines peut provoquer une anémie hémolytique auto-immune. Dans ce cas, la reprise de ce traitement est contre-indiqué.

Syndrome de Richter (survenue d'un lymphome de haut grade)

L'apparition d'un lymphome de haut grade chez un patient porteur de LLC survient dans environ 15 % des cas. Le traitement de ces lymphomes ne diffère pas de celui des lymphomes survenus isolément, et repose sur une polychimiothérapie associée au Rituximab. L'évolution en est cependant plus réservée que dans les lymphomes "de novo".

Résumé

La leucémie lymphoïde chronique est une forme de cancer des lymphocytes, qui survient chez des gens le plus souvent âgés.

La majorité des patients ont des formes très progressives, avec une survie supérieure à 10 ans.

La classification en stade A, B ou C permet de définir une stratégie thérapeutique : les stades peu évolués ne sont pas traités, alors que les stades B ou C sont traités par chimiothérapie.