

Physiopathologie, diagnostic et traitement de la leucémie lymphoïde chronique

Khalid Serraj¹, Habiba Alaoui¹, Siham Hamaz¹, Houda Bachir¹, Rachid Seddik², Emmanuel Andrès³

¹ Service de médecine interne-hématologie clinique, CHU Mohammed VI, Oujda, Maroc <serrajkhalid@yahoo.fr>

² Service d'hématologie biologique, CHU Mohammed VI, Oujda, Maroc

³ Service de médecine interne, clinique médicale B, hôpitaux universitaires de Strasbourg, 67000 Strasbourg, France

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une hémopathie lymphoproliférative caractérisée par l'accumulation et le passage systémique de petits lymphocytes tumoraux matures. Son diagnostic est basé sur l'immunophénotypage lymphocytaire périphérique et l'étude médullaire – la biopsie ganglionnaire étant réservée aux situations où persiste un doute diagnostique ou une suspicion de transformation en syndrome de Richter. Les principales complications de la LLC sont les infections, les cytopénies, le syndrome de Richter et les cancers solides. La mise en évidence de nouveaux paramètres pronostiques a permis, ces dernières années, de mieux approcher le traitement de la maladie. Ce dernier tient ainsi compte essentiellement du terrain et de l'existence ou non de la délétion 17p et/ou de la mutation/délétion de la protéine p53. La fludarabine, les alkylants, les anti-CD20, les anti-BCR et les anti-BCL2 sont les principales familles thérapeutiques utilisées avec des schémas, des doses et des durées qui diffèrent selon les indications.

Mots clés : leucémie lymphoïde chronique, infections, cytopénies, syndrome de Richter, traitement

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est un syndrome lymphoprolifératif chronique caractérisé par la prolifération médullaire, l'accumulation et le passage périphérique systématique de petits lymphocytes tumoraux matures. Elle touche essentiellement la personne âgée aux alentours de 60 ans mais peut survenir chez des sujets beaucoup plus jeunes. La prise en charge de la LLC a connu ces dernières années des avancées considérables, notamment au niveau de la stratification pronostique et de la gestion thérapeutique. L'identification de nouvelles cibles physiopathologiques a débouché sur la mise en place de nouvelles molécules plus efficaces, notamment dans certaines formes jusque-là difficiles à traiter.

Par ailleurs, l'approche diagnostique et thérapeutique pratique de la LLC continue, à ce jour, à obéir à des règles historiques et universelles qu'il est toujours primordial de rappeler [1].

Dans ce chapitre, nous abordons de façon synthétique l'ensemble des aspects pratiques de la prise en charge de la LLC.

Aspects physiopathologiques

L'oncogenèse de la LLC est tout d'abord liée à des anomalies génétiques acquises fréquemment observées chez les patients, dont les principales sont les délétions 13q (del[13q]), 11q, 12q et, surtout, 17p

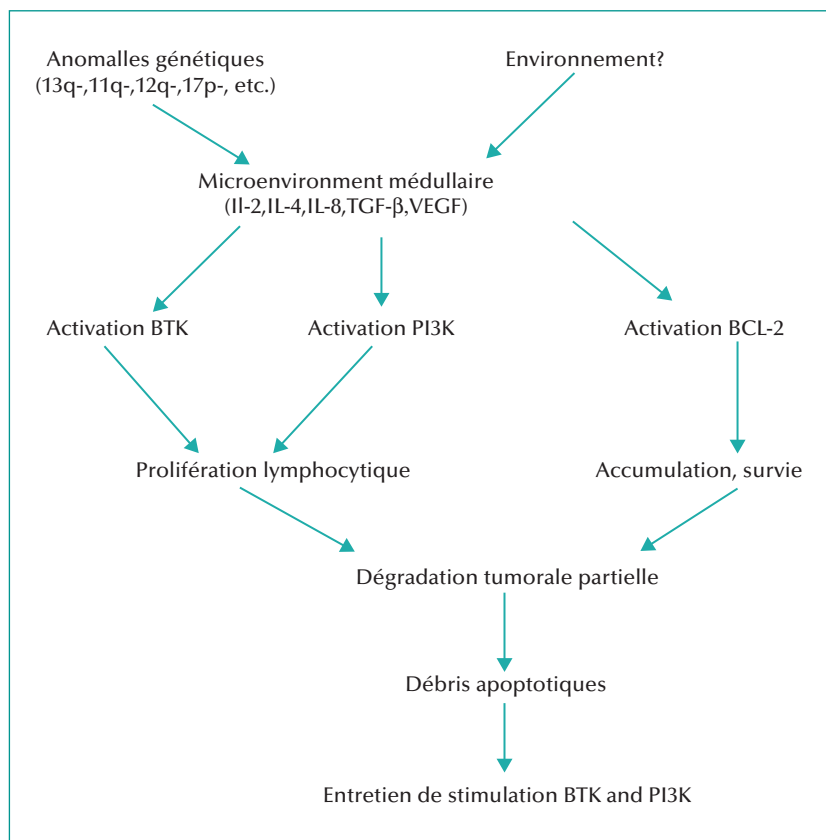


Figure 1. Physiopathologie simplifiée de la leucémie lymphoïde chronique.

qui présente par ailleurs une grande valeur pronostique et thérapeutique. Ces anomalies n'apportent toutefois qu'une explication partielle, puisque le caryotype est normal chez plus de 50 % des patients atteints de LLC. Les voies de signalisation constituent également un volet très important de la physiopathologie de la maladie, et une cible thérapeutique incontournable à l'heure actuelle. Il a été en effet constaté un défaut quantitatif des molécules de membranes du lymphocyte tumoral, compensée toutefois par une activation exagérée des voies du BCR, notamment celles de la tyrosine kinase de Bruton (BTK) et le la phospho-inositide 3-kinase (PI3K). Cette activation serait entretenue, voire amplifiée par la stimulation autoantigénique continue de la cellule lymphoïde par les débris apoptotiques des cellules tumorales détruites. À tout cela s'ajoute un défaut d'apoptose, lié surtout à des anomalies du BCL2 mais aussi au microenvironnement médullaire et à une ambiance médullaire cytokinique faite des interleukines 2, 4 et 8, du facteur de croissance transformant β (TGF β) et du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), tous connus pour leur potentiel anti-apoptotique [2]. La *figure 1* résume les principaux mécanismes physiopathologiques de la LLC.

Diagnostic positif

Le diagnostic positif de la LLC (*tableau 1*) se fait le plus souvent dans le cadre de l'exploration étiologique d'une polyadénopathie et/ou d'une lymphocytose $> 5\ 000/\text{mm}^3$ ($5 \times 10^9/\text{L}$ [5 G/L]), avec comme examen clé l'immunophénotypage lymphocytaire sur sang périphérique qui montre une forte positivité de CD5, CD19 et CD23 et une faible expression des molécules de membrane du lymphocyte B. Ni la biopsie ganglionnaire, ni la biopsie médullaire ne sont indispensables au diagnostic dans les formes classiques. Elles sont en effet réservées aux patients avec cytopénies, score de Matutes $< 3/5$ ou suspicion de

Tableau 1. Diagnostic positif de la leucémie lymphoïde chronique

Lymphocytose persistante $> 5\ \text{G/L}$ plus que 3 mois Petits lymphocytes matures au frottis sanguin périphérique Score de Matutes $> 3/5$ (CD5 ⁺ , CD19 ⁺ , CD23 ⁺ , chaîne légère monotypique)
--

transformation en syndrome de Richter. Il est important également de préciser le caractère indispensable du frottis sanguin périphérique, en vue surtout d'éliminer une leucémie aigüe [3].

Diagnostic des complications

La recherche et le traitement des complications constituent, une fois le diagnostic de LLC retenu, une étape indispensable avant tout traitement de fond de la maladie. Les principales complications à rechercher sont les cytopénies, le syndrome de Richter, les infections et les tumeurs solides. Les cytopénies peuvent survenir à tout moment de l'évolution de la maladie et seraient associées à une réduction légère mais significative de la survie globale et de la survie sans progression. Les cytopénies d'origine centrale sont plus péjoratives que les cytopénies périphériques. Les trois lignées peuvent être touchées avec, par ordre de fréquence décroissant, l'anémie, la thrombopénie puis la neutropénie. Le syndrome de Richter constitue un tournant péjoratif majeur dans la vie d'un patient atteint de LLC, avec une survie n'excédant pas 20 % deux ans après le diagnostic. Les principaux signes évocateurs du syndrome de Richter sont l'altération de l'état général (fébricule, amaigrissement et sueurs), l'aggravation rapide du syndrome tumoral, l'apparition brutale de cytopénies et l'élévation des lactate déshydrogénases (LDH). Les infections sont plus fréquentes au cours de la LLC, pour des raisons liées à la maladie hématologique elle-même (hypogammaglobulinémie, stade de la maladie, neutropénie) ainsi qu'aux traitements utilisés (notamment les analogues de purine). Les principales infections sont la tuberculose, les infections herpétiques et les mycoses systémiques. Concernant les cancers secondaires, une étude de cohorte, réalisée sur 12 373 patients atteints de LLC, et s'étendant sur soixante ans, a montré un risque relatif de cancer solide de 1,8 – le poumon, la peau et la prostate étant les localisations les plus fréquentes [4].

Évaluation pronostique de la leucémie lymphoïde chronique

La stratification pronostique est une étape incontournable de la prise en charge de la LLC car elle permet, au-delà de la stadification de la maladie, de faire le choix thérapeutique de première ligne chez les patients ayant une indication au traitement. Les classifications de Binet et de Rai sont les plus classiques, et gardent leur place en raison de leur simplicité et de leur étroite corrélation avec la survie des patients. L'élévation des LDH et de la β_2 -microglobuline, l'expression du ZAP70 (pour *zeta-chain-associated protein of 70 kDa*) et du CD38, et le statut non muté des chaînes lourdes des immunoglobulines, ont été

tour à tour reconnus comme des éléments pronostiques péjoratifs au cours de la LLC. Toutefois, le couple formé par la del(17p) et la délétion/mutation de la protéine p53 (del[17p53]), présent dans 7 à 10 % des cas, est de loin le plus péjoratif avec un risque de décès multiplié par 8 et une réponse médiocre aux thérapeutiques classiques de première ligne [5]. Cet impact fait de la recherche de la del(17p53) un préalable indispensable, qui conditionne toute décision thérapeutique. La del(11q) a également un impact péjoratif proche, bien que moins important que la del(17p53) [3]. Enfin, la mutation *NOTCH1* est associée à une expression moindre de l'antigène CD20 et à une réponse souvent diminuée aux anti-CD20. En pratique, la seule anomalie dont la recherche est obligatoire actuellement, dans le cadre du bilan prétraitement, est la del(17p53) ; il est cependant fort probable, l'arsenal thérapeutique se faisant de plus en plus riche et efficace, qu'un traitement « à la carte » sera proposé, notamment en fonction de la présence ou non de la del(17p53) et des autres anomalies, notamment la mutation *NOTCH1* [6, 7]. Il est toutefois important de rappeler, en l'absence de parallélisme strict entre la délétion cytogénétique 17p et les anomalies moléculaires de la protéine P53, que la recherche concomitante de ces deux anomalies s'avère souvent utile pour détecter tous les patients pouvant nécessiter d'emblée un traitement par les anti-BCR. Par ailleurs, la présence de la del(17p53) dans une LLC de stade A ne constitue pas à elle seule, pour le moment, une indication au traitement, car il n'y a aucun impact positif démontré d'une intervention thérapeutique précoce chez ces patients [1, 8].

Aspects thérapeutiques

Prise en charge des complications

Les cytopénies auto-immunes relèvent d'un traitement spécifique et ne constituent pas, à elles seules, l'indication à un traitement de fond de la LLC. Les corticoïdes sont indiqués en première ligne, selon un schéma généralement calqué sur celui des cytopénies auto-immunes idiopathiques. La plupart des équipes préconisent de passer directement à une intervention thérapeutique sur la LLC en cas de corticorésistance ou de corticodépendance, même si d'autres options thérapeutiques peuvent être efficaces comme la ciclosporine, le rituximab en monothérapie ou la splénectomie, rarement pratiquée actuellement dans cette indication. Les différentes possibilités thérapeutiques des cytopénies auto-immunes au cours de la LLC sont résumées dans le *tableau 2* [9].

Concernant le risque infectieux, la vaccination anti-pneumococcique et antigrippale doit être systématique chez tout patient atteint de LLC. Les vaccins vivants atténués sont totalement interdits. Un délai de deux semaines avant et de six mois après le traitement de la

Tableau 2. Différentes alternatives thérapeutiques des cytopénies auto-immunes de la leucémie lymphoïde chronique (LLC)

1 ^{re} ligne
Corticostéroïdes <i>per os</i>
Corticostéroïdes en bolus IV
2 ^e ligne
Rituximab
Rituximab-cyclophosphamide-dexaméthasone
Ciclosporine
Mycophénolate mofétil
3 ^e ligne
Traitement de la LLC
4 ^e ligne
Splénectomie

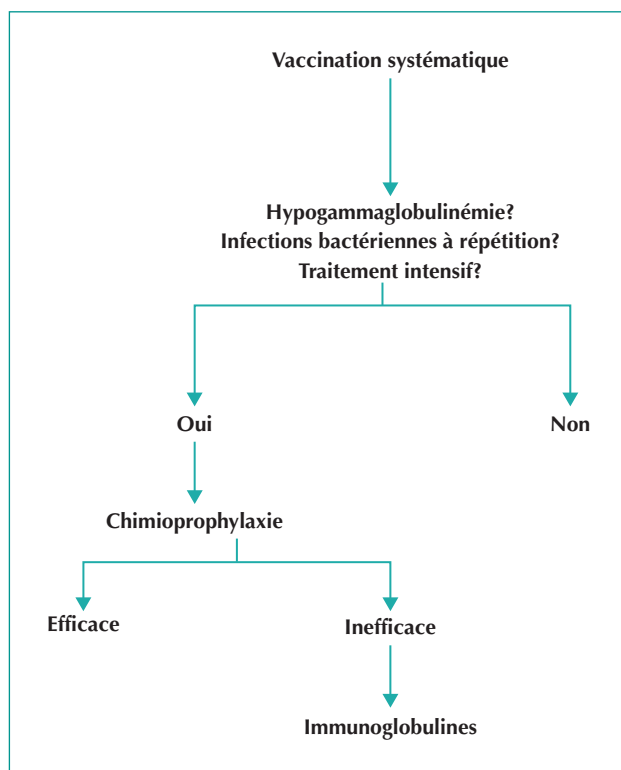


Figure 2. Approche pratique pour la gestion du risque infectieux dans la leucémie lymphoïde chronique.

maladie doit être respecté pour une réponse immunitaire optimale au vaccin. Une antibioprophylaxie anti-infectieuse par cotrimoxazole et valaciclovir est indiquée chez les patients présentant des infections à répétition, une hypogammaglobulinémie profonde ou un traitement à base d’analogues de purines. L’azithromycine par voie inhalée peut être utilisé chez les patients souffrant d’une pathologie respiratoire chronique sous-jacente. Enfin, les

immunoglobulines polyvalentes sont réservées aux patients chez qui des infections sévères et/ou récidivantes persistent malgré la vaccination et la chimioprophylaxie [10]. La *figure 2* propose un algorithme pratique pour la gestion du risque infectieux au cours de la LLC.

Traitement de fond de la leucémie lymphoïde chronique

L’histoire thérapeutique de la LLC a longtemps stagné, la seule option disponible étant le chlorambucil, utilisé alors chez la grande majorité des patients. Un tournant crucial a été pris dans la première décennie du *xxi^e* siècle, avec l’arrivée, successivement, de la fludarabine en monothérapie, de l’association fludarabine-cyclophosphamide et enfin du protocole rituximab-fludarabine-cyclophosphamide (RFC). Cette dernière association a montré une efficacité remarquable, à court et à longue échéance, en termes de survie sans progression et de survie globale, et elle constitue encore actuellement le traitement de choix en première ligne chez les patients jeunes, bien portants et ne présentant pas de *del(17p)* ni d’anomalie de la protéine [11].

Chez la personne âgée, le schéma RFC, initialement mis en place, s’est rapidement révélé plus délétère que bénéfique, du fait de sa mauvaise tolérance chez ces patients. Un retour au chlorambucil a donc été opéré chez les patients fragiles, puis un passage à l’association du chlorambucil au rituximab (RC), un anti-CD20. Une autre évolution majeure survenue au cours des dernières années a été l’arrivée d’autres molécules de cette famille, qui sont venues enrichir l’arsenal thérapeutique et constituer des alternatives efficace au rituximab. L’antigène CD20 est en effet la principale cible thérapeutique membranaire dans la LLC [11]. Les deux autres anti-CD20 disponibles actuellement sont l’ofatumumab, également validé en association avec le chlorambucil chez le sujet âgé, et surtout l’obinutuzumab, qui vient d’avoir l’autorisation de mise sur le marché dans la même indication, avec une supériorité vraisemblable sur ses deux prédécesseurs. Physiopathologiquement, les avantages de l’obinutuzumab sur les autres anti-CD20 sont qu’il présente un épitope plus petit, un mode d’action non lipidique et qu’il induit une mort cellulaire directe, non apoptotique. Ces caractéristiques se traduisent par un risque moindre de polymorphisme et d’inefficacité thérapeutique, une absence d’interaction avec les statines et enfin une aptitude à contourner tout signal régulateur antiapoptotique éventuel, qui aurait pu sinon atténuer le potentiel pharmacodynamique de l’obinutuzumab. Par ailleurs, le caractère humanisé et glycomodifié de l’obinutuzumab lui confère une immunogénicité moindre, une fixation plus affine et plus stable à l’épitope et une cytotoxicité 10 à 100 fois plus élevée que les autres anti-CD20. Sur le plan clinique, le principal essai le concernant est le CLL11, qui

Tableau 3. Réponse globale aux différents traitements de la leucémie lymphoïde chronique en 1^{re} ligne

Régime	% de réponse complète
RFC*	95
RC*	84
OC*	82
GC*	95
RB*	90
ibrutinib**	85
R - idelalisib**	77
vénétoclax**	77

* RFC : rituximab-fludarabine-cyclophosphamide ; RC : rituximab-chlorambucil ; OC : ofatumumab-chlorambucil ; GC : obinutuzumab-chlorambucil ; RB : rituximab-bendamustine ; R : rituximab ;
* LLC sans del(17p53) ; ** LLC avec del(17p53)

a montré une supériorité franche du schéma obinutuzumab-chlorambucil sur le RC en matière de réponse complète, de survie sans progression et de maladie résiduelle négative – au prix toutefois d’une plus grande fréquence des réactions liées à la perfusion dans le bras obinutuzumab [11, 12].

Outre les sujets très jeunes et bien portants et les individus très âgés et fragiles, il convient d’identifier un troisième groupe de patients qui, pour ce qui concerne la LLC, pose un problème de classification et donc de choix thérapeutique. Il s’agit des personnes ayant un âge limite et un degré moyen de fragilité. Deux grands essais cliniques s’y sont intéressés, et ont comparé le schéma rituximab-bendamustine (RB) aux schémas RFC et RC, respectivement, et ont clairement démontré un bénéfice maximal du RB chez cette troisième catégorie chez qui le RFC était trop agressif et le RC insuffisamment efficace [13, 14]. Ces résultats ont opéré une modification profonde des raisonnements thérapeutiques vis-à-vis de la LLC, puisqu’il s’agira désormais de distinguer, non pas deux, mais trois groupes de patients à traiter différemment en fonction de l’âge et du score de fragilité. Le *cumulative illness rating scale* (CIRS), proposé en 1968, est actuellement considéré comme le critère le plus à même de permettre une catégorisation fine et objective des trois sous-groupes, et devient de ce fait un outil tout aussi incontournable que la del(17p53) dans le bilan préthérapeutique d’une LLC [15].

L’une des découvertes marquantes réalisées au cours des dix dernières années, concernant la LLC, sont les anomalies de la protéine p53 dans la maladie, et leur impact péjoratif majeur sur le pronostic et la réponse à

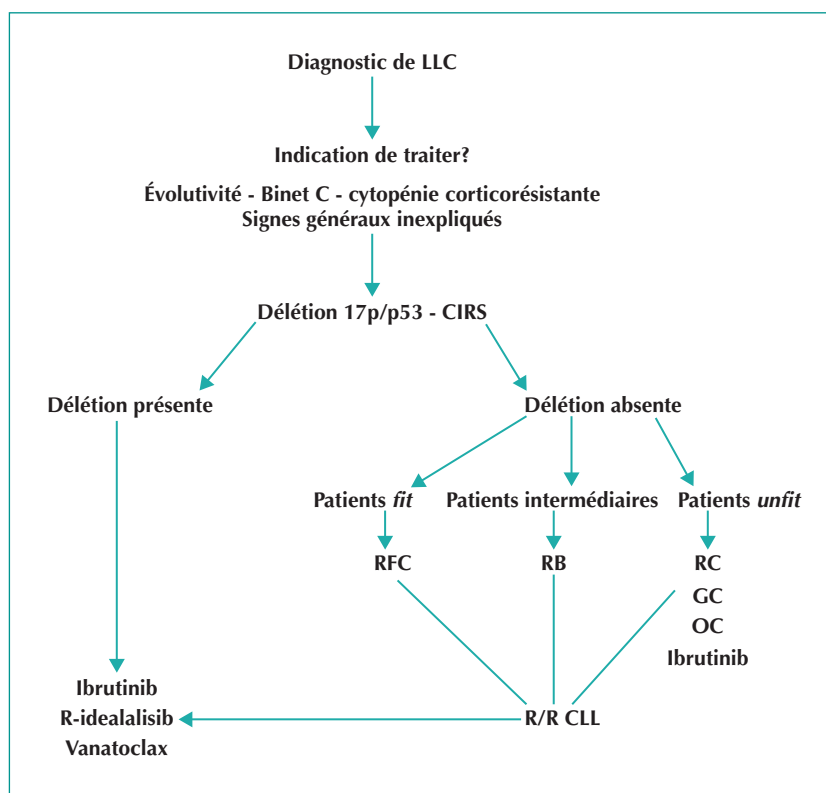


Figure 3. Algorithme thérapeutique de la leucémie lymphoïde chronique.

R/R : en rechute ou réfractaire, CIRS : *cumulative illness rating scale*

l'immunochimiothérapie, quelle que soit sa nature. Une autre avancée significative ont été les progrès dans la compréhension de la physiopathologie de la maladie, et, partant, l'identification des voies BCR et BCL2 comme cibles possibles des traitements, lesquels se sont révélés hautement efficaces chez les patients présentant la del (17P53). Ces derniers étaient en effet, avant 2013, traités par l'alemtuzumab, un anti-CD52 peu efficace (40 % de rémission globale) et hautement toxique (jusqu'à 85 % d'effets secondaires). Les trois molécules anti-BCR disponibles actuellement sont l'ibrutinib (anti-BTK), l'idélalisib (anti-PI3K) et le vénétoclax (anti-BCL2). Elles permettent une rémission complète, excédant 75 %, avec un profil de tolérance jugé acceptable – notamment pour l'ibrutinib et le vénétoclax. Les principaux effets secondaires à redouter sont :

- la fibrillation atriale, l'hémorragie et l'infection pour l'ibrutinib,
- les infections sévères pour l'association R-idélalisib,
- le syndrome de lyse tumorale pour le vénétoclax.

Le *tableau 3* les résultats thérapeutiques des principaux schémas utilisés ; la *figure 3* propose une approche thérapeutique pratique globale du patient atteint de LLC [16, 17].

La maladie résiduelle génophénotypique, qui va bien au-delà de la réponse clinique, morphologique et biologique classique, s'impose actuellement comme l'un des principaux critères d'évaluation thérapeutique dans la LLC, à l'instar de ce qu'il se passe dans beaucoup d'autres hémopathies, notamment le myélome multiple et la leucémie myéloïde chronique. Les études du groupe allemand sur la LLC ont permis d'identifier la maladie résiduelle négative après traitement comme étant le facteur le plus robuste permettant de prédire le pronostic ultérieur et la survie globale des patients. Dans ces mêmes études, il a également été constaté que la persistance d'une maladie résiduelle ganglionnaire avait une valeur pronostique beaucoup plus péjorative que la maladie résiduelle splénique [18]. Sur le plan des perspectives thérapeutiques futures, plusieurs pistes sont en cours d'exploration, comme la voie de l'épigénétique, celle des CD40, celle des corécepteurs CXCR4 et, enfin, la voie du micro-environnement médullaire avec le lénalidomide [19].

Liens d'intérêt : Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Am J Hematol* 2017 ; 92 : 946-65.
2. Zhang S, Kipps TJ. The pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. *Ann Rev Pathol* 2014 ; 9 : 103-18.
3. Nabhan C, Rosen ST. Chronic lymphocytic leukemia: a clinical review. *JAMA* 2014 ; 312 : 2265-76.
4. Clanahan FM, Dreger P. Current strategies for the diagnosis and management of chronic lymphocytic leukemia (CLL), with a focus on poor-risk CLL: a review. *Turk J Haematol* 2011 ; 28 : 86-96.
5. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 1910-6.
6. Goy J, Gillan TL, Bruyere H, et al. Chronic lymphocytic leukemia patients with deletion 11q have a short time to requirement of first-line therapy, but long overall survival: results of a populationbased cohort in British Columbia, Canada. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017 ; 17 : 382-9.
7. Pozzo F, Bittolo T, Arruga F, et al. NOTCH1 mutations associate with low CD20 level in chronic lymphocytic leukemia: evidence for a NOTCH1 mutation-driven epigenetic dysregulation. *Leukemia* 2015 ; 30 : 182-9.
8. Pozzo F, Dal Bo M, Peragine N, et al. Detection of TP53 dysfunction in chronic lymphocytic leukemia by an in vitro functional assay based on TP53 activation by the non-genotoxic drug Nutlin-3: a proposal for clinical application. *J Hematol Oncol* 2013 ; 6 : 83.
9. Hodgson K, Ferrer G, Pereira A, Moreno C, Montserrat E. Autoimmune cytopenia in chronic lymphocytic leukaemia: diagnosis and treatment. *Br J Haematol* 2011 ; 154 : 14-22.
10. Tadmor T, Welslau M, Hus I. A review of the infection pathogenesis and prophylaxis recommendations in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Expert Rev Hematol* 2018 ; 11 : 57-70.
11. Parikh SA. Chronic lymphocytic leukemia treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J* 2018 ; 8 : 93.
12. Klein C, Bacac M, Umana P, Fingerle-Rowson G. Combination therapy with the type II anti-CD20 antibody obinutuzumab. *Expert Opin Investig Drugs* 2017 ; 26 : 1145-62.
13. Al-Sawaf O, Cramer P, Goede V, Hallek M, Pflug N. Bendamustine and its role in the treatment of unfit patients with chronic lymphocytic leukaemia: a perspective review. *Ther Adv Hematol* 2017 ; 8 : 197-205.
14. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2016 ; 17 : 928-42.
15. De Decker L. Le cumulative illness rating scale. *Ann Gerontol* 2009 ; 2 : 9-11.
16. Buccheri V, Barreto WG, Fogliatto LM, Capra M, Marchiani M, Rocha V. Prognostic and therapeutic stratification in CLL: focus on 17p deletion and p53 mutation. *Ann Hematol* 2018 ; 97 : 2269-78.
17. Edelmann J, Gribben JG. Managing patients with TP53-deficient chronic lymphocytic leukemia. *J Oncol Pract* 2017 ; 13 : 371-7.
18. Thompson M, Brander D, Nabhan C, Mato A. Minimal residual disease in chronic lymphocytic leukemia in the era of novel agents: a review. *JAMA Oncol* 2018 ; 4 : 394-400.
19. Troussard X, Cornet É. New insights in the treatment of chronic lymphocytic leukemia and role of the biologist in the monitoring of the treatments. *Ann Biol Clin* 2016 ; 74 : 176-83.