

Les leucémies chroniques : aspects cliniques et thérapeutiques

Dr. G. FILLET - Service d'Hématologie
Hôpital de Bavière - LIEGE

LEUCEMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE (L.L.C.)

La LLC est une leucémie du sujet âgé. C'est la leucémie la plus fréquente chez le sujet au-delà de 60 ans. On diagnostique environ 15 cas par million d'habitants et par an.

• La LLC fait partie intégrante des *lymphomes non hodgkiniens*. Elle se définit comme une prolifération monoclonale de lymphocytes B, à immunoglobulines de surface IgM. Le volume tumoral au moment du diagnostic constitue le facteur pronostique essentiel. En effet, les lymphocytes envahissent progressivement la moelle osseuse, les ganglions, la rate, et l'évaluation de l'organomégalie et des signes d'insuffisance médullaire secondaire permet d'établir une échelle pronostique.

C'est ainsi que s'il existe simplement une lymphocytose sanguine et médullaire sans adénopathie pathologique, la survie moyenne est supérieure à 12 ans. En présence de ganglions ou d'une rate, l'espérance de vie se réduit à 8 ans. S'il y a anémie ou thrombocytopénie, elle se réduit à 2 ans. Les rares leucémies lymphoïdes chroniques à cellules T (2% des cas) montrent souvent une rate volumineuse, et des localisations cutanées. Leur pronostic serait plus mauvais.

Environ la moitié des patients présentent une hypogammaglobulinémie, 10% un test de Coombs positif, 5% une gammopathie monoclonale. Ces observations semblent indiquer que, dans la plupart des cas, il s'agit d'une néoplasie des lymphocytes B.

• A la différence de la LMC, la *transformation blastique* est tout à fait exceptionnelle bien qu'un petit nombre de patients évoluent vers un lymphosarcome agressif (syndrome de Richter).

• Par contre, l'évolution de la LLC

s'émaille souvent de *complications immunologiques* : infections, néoplasie secondaire, anémie ou thrombocytopénie auto-immune. C'est ainsi que les infections virales (zona, varicelle), tuberculeuses, mycotiques, ou à germes banaux peuvent être d'une extrême gravité et nécessitent toujours un traitement énergique. Elles sont responsables de 25% de décès. De plus, 20% des LLC présentent ou présenteront un second cancer : peau et côlon surtout.

• Le traitement de la LLC vise à augmenter le confort du patient en réduisant la masse lymphoïde. Les indications du traitement sont l'existence de signes généraux tels que asthénie ou perte de poids, une leucocytose supérieure à 50.000, la présence de masses sous forme d'adénopathies gênantes ou d'hépatosplénomégalie, et bien sûr l'anémie ou la thrombopénie immunes, de même que les cytopénies par envahissement médullaire.

- Le *LEUKERAN*® est utilisé seul ou en association avec les corticoïdes. L'usage de ceux-ci est habituellement limité

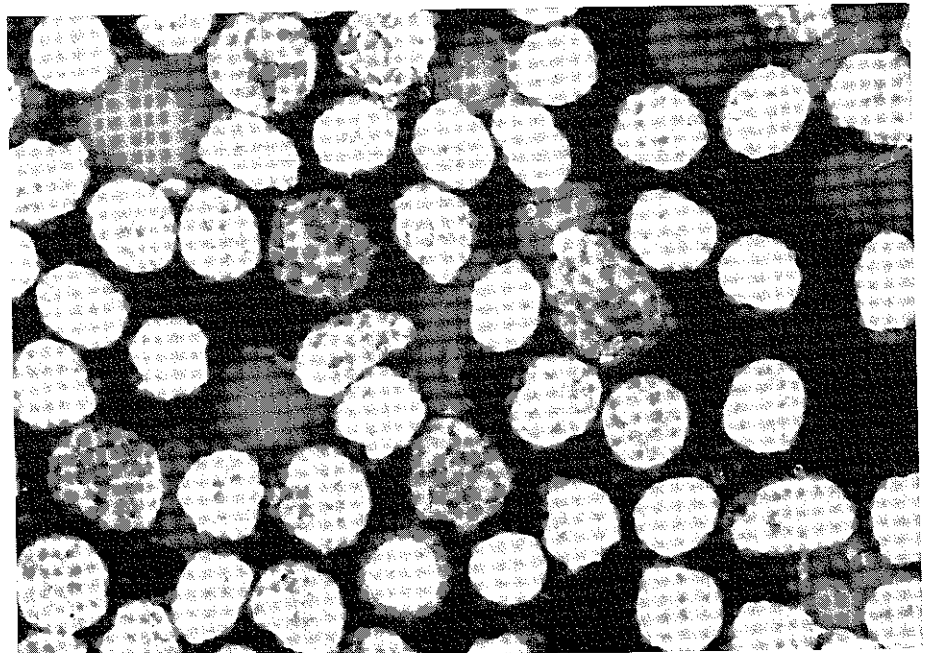
dans le temps, compte tenu de la fréquence des complications infectieuses, en particulier mycotiques. Les corticoïdes entraînent une augmentation temporaire de la lymphocytose sanguine qui ne doit pas inquiéter, car elle traduit simplement la vidange des lymphocytes ganglionnaires ou spléniques dans le sang circulant.

- L'*ENDOXAN*® a une efficacité comparable au *LEUKERAN*®. La polychimiothérapie (*ONCOVIN*®, *ENDOXAN*®, Prednisone) est réservée aux cas résistants ou aux stades avancés.

- La splénectomie ou la radiothérapie splénique sont indiquées dans les cytopénies par hypersplénisme. De même, la radiothérapie peut être envisagée sur de grosses masses.

- Parmi les mesures ancillaires, l'injection intramusculaire de gammaglobulines 16% (0,5 ml/kg toutes les 3 à 4 semaines) est utile en cas d'infection récidivante avec hypogammaglobulinémie. Cependant, l'administration de vaccins vivants doit être proscrite en raison du déficit propre à la maladie.

LLC. Envahissement de la moelle par de petits lymphocytes mûrs (grossissement 10 x 100)



**LEUCEMIE
MYELOIDE CHRONIQUE
(L.M.C.)**

La LMC est une leucémie de l'adulte. On diagnostique environ douze cas par million d'habitants et par an. La LMC fait partie des syndromes myéloprolifératifs, au même titre que la maladie de Vaquez, la thrombocythémie essentielle et la myélosclérose.

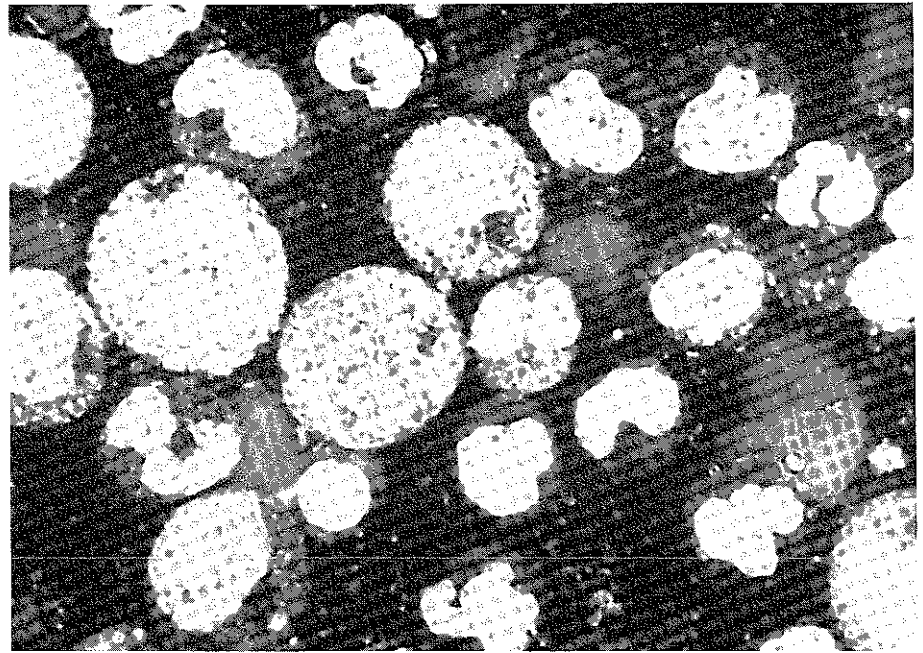
Elle s'exprime au départ par une splénomégalie et par une augmentation du nombre des polynucléaires et des formes granuleuses de maturation intermédiaire (myélémie sanguine). Son évolution se subdivise classiquement en une phase chronique et une phase blastique.

- *A la phase chronique*, la maladie est aisément contrôlée et parfaitement tolérée. Elle permet, dans la majorité des cas, une activité normale. A ce stade, il existe essentiellement une altération de l'homéostasie avec croissance progressive du pool myéloïde. Cet avantage prolifératif sur les autres lignées hématopoïétiques est le fait d'un clone cellulaire issu d'une mutation spontanée ou induite (radiations). Ce clone est caractérisé par le chromosome de Philadelphie, décelable dans 90% des cas.

Un autre test de laboratoire caractéristique de la LMC est une diminution ou une absence des phosphatases alcalines leucocytaires dans les polynucléaires neutrophiles.

- *La phase blastique* est mortelle en quelques semaines à quelques mois. Elle survient à n'importe quel moment de la maladie. L'évolution vers la phase blastique s'exprime par la température, l'altération de l'état général, les douleurs osseuses ou les arthrites non goutteuses, l'apparition d'adénopathies ou d'autres tumeurs extramédullaires, une blastose sanguine progressive, l'insuffisance médullaire, une rate résistante à la thérapeutique par MYLERAN®.

- *La survie moyenne* de la LMC est de 3,5 ans. On note un taux constant de 25% de décès par an en poussée blastique de sorte qu'il y a très peu de survivants à long terme. Ceci fait de la leucémie myéloïde chronique, en dépit d'une excellente qualité dans la phase



LMC. Hyperplasie marquée de la lignée granulocytaire dont la maturation se poursuit cependant jusqu'au stade final (grossissement 10 x 100)

chronique, une des plus mauvaises affections hématoprolifératives.

Elle est à rapprocher de ce point de vue du myélome. Dans un certain nombre de cas, l'évolution en poussée blastique est obscurcie par le passage en myélosclérose, avec insuffisance médullaire progressive, splénomégalie considérable, et cachexie.

- *Le traitement* de la LMC vise à augmenter le confort du patient en réduisant la masse myéloïde.

Le MYLERAN® s'utilise en cures discontinues de façon à maintenir les globules blancs entre 10.000 et 50.000 par mm³. En raison de sa latence d'action et de son effet retard, toute négligence dans la surveillance du traitement par MYLERAN® risque de se solder par une aplasie profonde et souvent mortelle. C'est la raison pour laquelle certains préfèrent l'HYDREA®, moins toxique, mais imposant le plus souvent un traitement continu.

L'hyperuricémie doit être traitée par le ZYLORIC®, surtout à l'induction.

La splénectomie initiale systématique semble peu utile et expose à des problèmes de thrombocytopénie. Elle est envisagée en cas de splénomégalie résistante à la chimiothérapie, sans attendre un volume trop important. Ses autres indications sont les douleurs spléniques, l'hémolyse ou la thrombocytopénie en rapport avec un hypersplénisme.

Au cours du virage vers la poussée blastique, la tolérance aux chimiothérapies se réduit et le MYLERAN® devient

peu efficace. L'HYDREA® garde des indications à ce stade, de même que le PURINETHOL®, seul ou associé avec l'HYDREA®. Lors de la poussée blastique franche, le traitement sera souvent déterminé par la morphologie des blastes.

En cas d'aspect lymphoblastique (cas le plus favorable), l'ONCOVIN®, ou mieux la Vindésine, en association avec la Prednisone, permettront dans certains cas d'obtenir une rémission complète, souvent de courte durée.

En cas d'aspect myéloblastique, une polychimiothérapie agressive (Ara-C, Thioguanine avec ou sans anthracyclines) permettra de différer quelque peu l'évolution.

- *Un progrès récent* est la possibilité de reconstituer, après chimiothérapie intensive et irradiation corporelle totale, la moelle d'un patient atteint de LMC par des cellules souches hématopoïétiques prélevées dans son propre sang au début de la maladie et conservées à -160°C. Cette technique d'autogreffe a permis dans certains cas, après l'éradication du clone de la transformation aiguë, la recolonisation de la moelle par le clone de la phase chronique.

L'autogreffe se heurte cependant à la résistance du clone blastique vis à vis de la chimiothérapie et de l'irradiation. C'est la raison pour laquelle la greffe allogénique de la moelle osseuse, réalisée au moment de la phase chronique, à partir d'un frère ou d'une sœur HLA compatible, constituera sans doute un traitement d'avenir de cette affection. □