

Recommandations pour le diagnostic et le traitement de la leucémie lymphoïde chronique en Suisse

2^e partie: Indications et stratégies thérapeutiques¹

Michael Gregor^a, Mario Bargetzi^b, Michel A. Duchosal^c, Jeroen S. Goede^d, Dominik Heim^e, Claudine Helgf, Wolfgang Korte^g, Leda Leoncini^h, Max Solenthalerⁱ, Reinhard Zenhäusern^k

Quintessence

- Un traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) est indiqué lorsque le patient présente une maladie avancée et/ou symptomatique.
- Les traitements actuellement disponibles induisent généralement une rémission de durée variable qui est néanmoins suivie d'une récurrence chez presque tous les patients. La leucémie lymphoïde chronique reste donc à ce jour une maladie incurable avec les traitements classiques.
- Le choix du traitement optimal dépendra principalement de la condition physique du patient et prendra également en considération la volonté et les attentes de ce dernier.
- Le chlorambucil reste le traitement standard pour les patients fragiles. A ce jour, l'immunochimiothérapie à base de rituximab, de fludarabine et de cyclophosphamide constitue le nouveau traitement standard pour les patients en bonne condition physique sans comorbidité significative (sauf chez les rares patients présentant une délétion chromosomique 17p).
- Des marqueurs prédictifs de la réponse avec valeur pronostique plus importante seront nécessaires dans le futur pour mieux adapter le traitement à chaque patient.


Introduction

Le diagnostic de la LLC, la stadification de cette maladie et les facteurs pronostiques ont été abordés dans la première partie¹ de cet article. Cette deuxième partie est axée sur les indications thérapeutiques, le choix de la stratégie thérapeutique à adopter, l'évaluation de la réponse au traitement et les soins de soutien chez les patients atteints de LLC.




Michael Gregor

Indications thérapeutiques

Au moment du diagnostic initial de la LLC, il est indispensable de déterminer si le patient a besoin d'un traitement immédiat ou si une stratégie d'«abstention surveillée» est plus appropriée. On ne dispose en réalité d'aucun élément indiquant qu'un traitement précoce des patients asymptomatiques permet de prolonger leur survie à long terme. Les patients chez qui la maladie vient d'être diagnostiquée à un stade précoce (Binet A, Rai 0) ou qui présentent un risque intermédiaire (Binet B, Rai I et II) doivent faire l'objet d'un suivi régulier sans traitement, sauf s'ils présentent des symptômes ou des signes de progression de la maladie (tab. 1 )

Soutien financier: Publication soutenue par Roche Pharma (Suisse).


Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 114 ou sur Internet sous www.smf-cme.ch.

L'International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) a publié des critères permettant d'identifier les patients dont la maladie est en progression et symptomatique afin de déterminer s'il est nécessaire d'instaurer un traitement [1] (tab. 2 )

Une élévation importante du nombre de lymphocytes ne doit pas être considérée comme indiquant à elle seule la nécessité d'un traitement. En outre, une hypogammaglobulinémie ou une paraprotéinémie monoclonale ou oligoclonale n'implique pas en elle-même un traitement.

Les décisions pour le traitement de deuxième ligne suivent généralement les mêmes indications que celles prises en compte pour l'instauration du traitement de première ligne.

Options thérapeutiques dans la LLC

Aucun des traitements actuels de la LLC ne permet de guérir la maladie, à l'exception de l'allogreffe de cellules souches, qui n'est pas envisageable chez la plupart des patients. Par conséquent, on peut supposer que tous les patients qui ont besoin d'un traitement présenteront une récurrence ou verront leur maladie évoluer après un traitement de première ligne, et devront par conséquent recevoir d'autres traitements. In n'y a pas longtemps qu'aucun traitement de première ligne n'a permis de constater une prolongation de la survie globale. Pour comprendre nos recommandations de stratégie thérapeutique qui tiennent compte de l'intensité du traitement, il est nécessaire de connaître l'évolution du traitement actuel de la LLC (tab. 3 et 4 )

L'agent alkylant chlorambucil est depuis plus de quarante ans le traitement standard de première ligne de

^a Hématologie, Luzerner Kantonsspital, Lucerne; ^b Zentrum für Onkologie/Hématologie und Transfusionsmedizin, Kantonsspital, Aarau; ^c Service d'Hématologie et Laboratoire Central d'Hématologie, CHUV, Lausanne; ^d Klinik für Hématologie, UniversitätsSpital, Zurich; ^e Hématologie, Universitätsspital, Bâle; ^f Onco-Hématologie, Clinic de Genolier et Centre de Radio-Oncologie des Eaux-Vives, Genève; ^g Institut für Klinische Chemie und Hématologie, Kantonsspital, Saint-Gall; ^h Ospedale regionale di Bellinzona e Valli, Bellinzona; ⁱ Universitätsklinik für Hématologie und Hématologisches Zentrallabor, Inselspital, Berne; ^k Onkologie/Hématologie, Spitalzentrum Oberwallis, Brigue

1 La 1^{re} partie, «Recommandations pour le diagnostic et le traitement de la leucémie lymphoïde chronique en Suisse: Diagnostic, stadification et facteurs pronostiques», a paru dans le numéro 6 du 9.2.2011, que vous pouvez également consulter sous www.medicalforum.ch/ff/set_archiv.html.

la LLC. Le chlorambucil est un médicament oral qui entraîne peu d'effets indésirables (nausées rares, pas d'alopécies, cytopénie dose-dépendante). Le taux de réponse au chlorambucil varie d'une étude à l'autre en raison de la sélection des patients et de l'utilisation de critères de réponse différents. Les polychimiothérapies classiques (par ex. CVP, CHOP) ont entraîné un taux de réponse plus élevé, mais n'ont pas permis d'obtenir un bénéfice en termes de survie [2–4].

Les analogues des purines, à savoir la fludarabine et la cladribine, permettent d'obtenir un taux de réponse supérieur, une réponse de meilleure qualité et, dans certaines études, une survie sans progression plus longue que le chlorambucil. Compte tenu de ces données, la fludarabine (ainsi que la cladribine) a été considérée, après ces études, comme le traitement de première ligne standard pour les patients jeunes atteints de LLC. Un bénéfice en termes de survie globale, dont l'hypothèse avait été émise d'après des études de phase II, n'a pu être démontré dans aucune étude de phase III [5]. Une étude de phase III récemment publiée n'a pas même permis de démontrer une survie sans progression plus longue que celle obtenue avec le chlorambucil [6]. Une étude de phase III a mis en évidence que, par comparaison au chlorambucil, un traitement de première ligne par la fludarabine permettait d'obtenir une survie globale inférieure chez les patients âgés avec comorbidités malgré réponse initiale favorable [7].

Trois études de phase III ont démontré la supériorité de l'association fludarabine-cyclophosphamide (FC) sur la fludarabine en monothérapie. Dans ces trois études, le taux de réponse, la qualité de la réponse et la survie sans progression étaient meilleurs avec la polychimiothérapie. La survie globale a été identique avec la polychimiothérapie qu'avec la fludarabine seule [6, 8, 9]. Sur la base de ces données, le protocole FC a été considéré par la suite comme la chimiothérapie standard pour le traitement de première ligne de la LLC chez les patients jeunes et en bonne santé (âge <70 ans, aucune comorbidité grave, clairance de la créatinine >70 ml/min/1,73 m²).

La bendamustine est un antimétabolite hybride (analogue des purines et un agent alkylant). Elle a été développée en ex-République démocratique allemande et est utilisée dans le traitement de la LLC et d'autres lymphomes depuis plus de 25 ans. Sur la base d'une étude de phase III montrant un taux de réponse supérieur, une réponse de meilleure qualité et une survie sans progression plus longue, ce produit a été récemment homologué en Suisse pour le traitement de la LLC [10]. Le rituximab, anticorps dirigé contre l'antigène CD20, a permis d'obtenir un taux de réponse inférieur dans la LLC, comparativement à d'autres lymphomes à cellules B, lorsqu'il a été utilisé en monothérapie à une dose standard. L'adjonction de rituximab à une chimiothérapie comportant soit un analogue des purines, soit une association d'analogues des purines et d'agent alkylant, a toutefois considérablement amélioré l'efficacité de ces traitements [11]. Des études de phase III qui ont comparé le protocole FC seul au protocole FC + rituximab ont été présentées lors du congrès annuel de l'*American Society of Hematology* en 2008 et ont fait apparaître une amélioration du taux de réponse, de la qualité de la réponse et de la survie sans progression dans le traitement de première et de deuxième ligne de la LLC. L'utilisation du rituximab en association avec le protocole FC a été homologuée pour le traitement de la LLC en Suisse. L'évaluation récemment publiée a montré pour la première fois une prolongation de la survie globale des patients avec LLC traités par FC + rituximab en 1^{ère} ligne (survie à 3 ans dans le groupe FC + rituximab 87% dans le groupe FC 83%, p = 0,01) [12, 13]. Les premiers résultats prometteurs d'une étude de

Tableau 1. Indications de traitement de la LLC dans la pratique générale.

Stade ou activité de la maladie		Traitement indiqué
Binet	Rai	
A	0	Non
B	I	Possible*
	II	
C	III	Oui
	IV	
Maladie active/évolutive, quel que soit le stade		Oui
Maladie inactive ou non progressive		Non

* Le traitement peut être indiqué si la maladie est active selon la définition du tableau 2.

Tableau 2. Maladie active selon l'IWCLL 2007* (après [1]).

Signes d'insuffisance médullaire évolutive: apparition ou aggravation d'une anémie et/ou d'une thrombopénie.	
Splénomégalie massive (>6 cm en dessous du rebord costal) ou évolutive ou symptomatique.	
Ganglions volumineux (>10 cm pour le diamètre le plus important) ou lymphadénopathie évolutive ou symptomatique.	
Lymphocytose évolutive avec une augmentation >50% sur une période de deux mois ou temps de doublement des lymphocytes inférieur à six mois. La présence de facteurs contribuant à la lymphocytose ou à la lymphadénopathie, autres que la LLC (par ex. des infections), doit être exclue.	
Anémie auto-immune et/ou thrombopénie répondant mal aux corticoïdes et à un autre traitement standard.	
Au moins l'un des symptômes suivants liés à la maladie doit être présent:	Perte de poids involontaire ≥10% dans les six derniers mois.
	Fatigue significative (indice de performance ECOG inférieur ou égal à 2; incapacité à travailler ou à réaliser les activités habituelles).
	Fièvre supérieure à 38 °C pendant deux semaines sans autre signe d'infection.
	Sueurs nocturnes pendant plus d'un mois sans signe d'infection.

* Un des critères au moins doit être satisfait.

Tableau 3. Etudes cliniques chez des patients atteints de LLC non traités préalablement.

Etude	Patients	Traitement	Taux de réponse (%)	Taux de rémission complète (%)	Survie sans progression (mois)
US Intergroup [5]	193	Clb	37	4	14
	179	F	63	20	20
Etude CLL4 du GCLLSG [8]	182	F	83	7	20
	180	FC	94	24	48
US Intergroup [9]	137	F	59	5	19
	141	FC	74	23	32
Etude CLL4 de la LRF [6]	387	Clb	72	7	20
	196	F	80	15	23
	196	FC	94	38	42
EU Intergroup [10]	157	Clb	39	2	9
	162	B	67	30	21
CAM307 [17]	148	Clb	55	2	12
	149	A	83	24	15
CLL8 [12]	409	FC	80	22	33
	408	R-FC	90	44	52

A = alemtuzumab; B = bendamustine; C = cyclophosphamide; Clb = chlorambucil; F = fludarabine; R = rituximab.
Les taux de réponse ne sont pas comparables en raison des différences entre les populations de patients (âge, stade).

Tableau 4. Etudes cliniques réalisées chez des patients atteints de LLC en récurrence et réfractaire. Les taux de réponse ne sont pas comparables en raison de différences dans les critères d'inclusion.

Etude	Patients	Traitement	Taux de réponse (%)	Taux de rémission complète (%)	Survie sans progression (mois)
MDACC [15]	88	A	31	2	5
CLL2M [14]	81	R-B	77	14	S/O
REACH [13]	276	FC	58	13	21
	276	R-FC	70	24	31

A = alemtuzumab; B = bendamustine; C = cyclophosphamide; F = fludarabine; R = rituximab.
MDACC = réfractaire à la fludarabine; CLL2M = 1 à 3 traitements antérieurs; REACH = traitement de deuxième ligne, traitement de première ligne, chlorambucil dans la plupart des cas.

phase II ont montré que l'adjonction de rituximab à la bendamustine permet d'améliorer notablement les taux de réponse sans provoquer d'effets indésirables majeurs supplémentaires [14 a]. L'étude CLL10 réalisée actuellement par le *German CLL study group* et le Groupe suisse de recherche clinique sur le cancer (SAKK) tente de démontrer la non-infériorité de l'association rituximab + bendamustine par rapport à l'association rituximab + FC.

L'anticorps monoclonal alemtuzumab est dirigé contre l'antigène CD52 présent à la surface de la plupart des lymphocytes. L'alemtuzumab est homologué depuis déjà plusieurs années pour le traitement des LLC réfractaires aux analogues des purines. Après un traitement par l'alemtuzumab, une réponse est obtenue chez jusqu'à 50% de ces patients au pronostic défavorable. Le taux de réponse à cet anticorps monoclonal est inférieur chez les patients présentant des adénopathies de grande taille [15]. Il est à noter que la réponse à l'alemtuzumab est indépendante de la présence de la délétion 17p, qui implique un pronostic défavorable et un faible taux de réponse lorsqu'elle est traitée par des analogues des purines et des agents alkylants [16]. Une étude

d'homologation de phase III ayant comparé l'utilisation de l'alemtuzumab ou chlorambucil pour le traitement de première ligne a mis en évidence un taux de réponse plus élevé, une réponse de meilleure qualité et une survie sans progression plus longue avec l'alemtuzumab qu'avec le chlorambucil [17].

L'allogreffe de cellules souches est le seul traitement potentiellement curatif de la LLC. En raison de l'importante mortalité liée au traitement, l'allogreffe ne doit être envisagée que chez les patients en bonne condition physique et dont la maladie à haut risque nécessite un traitement. Le mécanisme d'action le plus important de l'allogreffe de cellules souches est ce qu'il est convenu d'appeler l'effet greffe contre leucémie, médiée par le système immunitaire du donneur. L'allogreffe de cellules souches à conditionnement atténué permet de diminuer la mortalité liée au traitement et de prolonger l'effet greffe contre leucémie. Une étude récente de phase II menée auprès de patients atteints de LLC qui avaient été lourdement traités au préalable a révélé un taux de mortalité liée au traitement de 23%, un taux de récurrence de 40% et une survie globale à 3 ans de 65% [18]. L'allogreffe de cellules souches doit être réservée

Tableau 5. Stratégies thérapeutiques de première ligne selon l'intensité du protocole.

Niveau d'intensité	Traitement
Intensif	Fludarabine, cyclophosphamide, rituximab
Modéré	Fludarabine ± rituximab
	Bendamustine
	CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) Alemtuzumab*
Léger	Chlorambucil

* Uniquement chez les patients présentant une délétion 17p. La cladribine (2-CDA) est aussi efficace que la fludarabine et peut la remplacer.

Tableau 6. Stratégies thérapeutiques en cas de récurrence précoce et de maladie réfractaire, selon l'intensité du protocole.

Niveau d'intensité	Traitement
Intensif	Allogreffe de cellules souches*
	Fludarabine, cyclophosphamide, rituximab
	R-CHOP
Modéré	Bendamustine ± rituximab
	Fludarabine ± rituximab
	Alemtuzumab**
Léger	Fludarabine (dose réduite)
	Cyclophosphamide (dose adaptée)

* Uniquement chez les patients à haut risque en bonne condition physique [17].

** Les stratégies faisant appel à l'alemtuzumab sont recommandées chez les patients présentant une délétion 17p et/ou réfractaires à la fludarabine.

La cladribine (2-CDA) est aussi efficace que la fludarabine et peut la remplacer.

R-CHOP = rituximab, cyclophosphamide, adriablastine, vincristine, prednisone.

aux patients présentant une LLC à haut risque selon le consensus de l'EBMT, si possible dans le cadre d'une étude clinique prospective [19].

Stratégies reposant sur l'intensité du traitement

Lorsque la décision d'instaurer un traitement est prise, le choix du traitement optimal dépend principalement de la condition physique du patient. Les patients ayant un indice de performance faible non lié à leur LLC ne tolèrent pas les traitements intensifs. Les patients ayant un indice de performance faible dû principalement ou exclusivement à la LLC (par ex. une anémie, des symptômes constitutionnels) doivent être traités comme les patients d'âge comparable sans comorbidité. En effet, pour la plupart des patients atteints de LLC, le diagnostic est posé à un âge avancé et des comorbidités influenceront sur la tolérance des différentes stratégies thérapeutiques. Dans ce contexte, il convient de procéder à une évaluation générale médicale et gériatrique afin de distinguer trois stades de fragilité:

- patients fonctionnellement indépendants et ne présentant pas de comorbidités, susceptibles de recevoir un traitement standard optimal, à l'exception, parfois, de l'allogreffe de cellules souches;
- patients «intermédiaires» susceptibles de tirer profit d'une approche personnalisée;
- patients fragiles ayant besoin d'aide pour effectuer une ou plusieurs activités quotidiennes, présentant trois pathologies concomitantes ou davantage ou patients gériatriques.

L'évaluation de la situation du patient et de sa capacité à tolérer le traitement permet de sélectionner la stratégie thérapeutique appropriée. Nous suggérons trois catégories de stratégies thérapeutiques, définies en fonction de l'intensité des protocoles de chimiothérapie (tab. 5) :

- Traitements intensifs, entraînant fréquemment des effets indésirables significatifs, à proposer uniquement aux patients en bonne condition physique.
- Traitements modérés entraînant moins d'effets indésirables, mieux tolérés que les traitements de la première catégorie; peuvent être proposés aux patients présentant quelques comorbidités.
- Traitements légers qui devraient être tolérés par la plupart des patients, même ceux présentant plusieurs pathologies concomitantes ou syndromes gériatriques.

Les différentes options thérapeutiques possibles doivent être abordées avec le patient, la décision finale dépendant de la volonté et des attentes de ce dernier.

Les traitements actuels de la LLC n'étant pas curatifs, les patients sont appelés à présenter une récurrence ou à voir leur maladie progresser. Le choix d'un traitement de deuxième ligne dépendra du temps écoulé entre le traitement et la récurrence. Pour les récurrences survenant après plus d'un an, le traitement de première ligne peut être répété ou un traitement plus intensif peut être envisagé, à condition que le patient puisse le tolérer (tab. 5).

Les options thérapeutiques destinées aux patients présentant une maladie réfractaire ou une récurrence précoce (c'est-à-dire dans le délai d'un an après un traitement moins intense ou 2 ans après rituximab + FC) sont indiquées dans le tableau 6. Pour un patient donné, le choix du traitement dépendra des comorbidités et du traitement précédent. Après un échec sous chlorambucil, la fludarabine en monothérapie offre une chance de réponse raisonnable. Chez les patients réfractaires à la fludarabine en monothérapie ou en récurrence précoce après avoir reçu de la fludarabine en monothérapie (sans délétion 17p-), un protocole plus intensif est recommandé (par ex. fludarabine en association avec le cyclophosphamide et le rituximab ou bendamustine en association avec le rituximab). L'anticorps monoclonal alemtuzumab est le traitement de choix pour les patients réfractaires aux associations d'analogues des purines et les patients porteurs d'une délétion 17p- d'acquisition récente. L'alemtuzumab peut être administré soit en monothérapie, soit, en présence d'une forte charge tumorale, en association avec des doses élevées de stéroïdes ou d'autres médicaments. Le pronostic des patients atteints d'une maladie réfractaire ou en récurrence

Tableau 7. Définition de la réponse au traitement pour les patients atteints de LLC [1].

Paramètre	CR*	PR*	PD*
Charge tumorale			
Lymphadénopathie ¹	Aucun >1,5 cm	Diminution ≥50% par rapport à la situation initiale	Augmentation ≥50% par rapport à la situation initiale
Hépatomégalie	Absence		
Splénomégalie	Absence		
Lymphocytes sanguins	<4 G/l		
Moelle osseuse ²	normocellulaire ³ <30% de lymphocytes Aucun nodule de lymphocytes B	Diminution de ≥50% par rapport à la situation initiale ou nodules de lymphocytes B	
Fonctionnement de la moelle osseuse			
Nombre de plaquettes	>100 G/l	>100 G/l ou 50% de plus par rapport à la situation initiale	Réduction ≥50% par rapport à la situation initiale due à la LLC
Hémoglobine	>110 g/l	>100 g/l ou 50% de plus par rapport à la situation initiale	Réduction ≥20 g/l par rapport à la situation initiale due à la LLC
Neutrophiles	>1,5 G/l	>1,5 G/l ou 50% de plus par rapport à la situation initiale	

* CR (rémission complète): tous les critères doivent être satisfaits et les patients ne doivent pas présenter de symptômes constitutionnels liés à la maladie; PR (rémission partielle): au moins deux des critères relatifs à la charge tumorale et l'un des critères relatifs au fonctionnement de la moelle osseuse doivent être satisfaits; on parle de maladie stable (SD) en l'absence de maladie évolutive (PD) et d'obtention d'au moins une PR; PD: au moins l'un des critères susmentionnés doit être satisfait.

¹ Pour PR et PD: somme des produits de plusieurs ganglions lymphatiques (tels qu'évalués par le biais d'un examen physique dans la pratique générale ou de scanners dans les essais cliniques).

² Dans la pratique clinique quotidienne, l'examen de la moelle osseuse n'est pas nécessaire pour évaluer la réponse (sauf en cas de cytopénie persistante).


³ On parle de CR avec récupération médullaire incomplète (CRi) en présence d'une moelle hypocellulaire ou de la persistance d'une cytopénie non liée à la LLC.

précoce après un traitement par une association d'analogues des purines est très défavorable et leur survie est courte, même lorsque l'on obtient une rémission grâce à la poursuite des traitements. Sauf s'il existe une contre-indication (comorbidité grave, âge biologique), il convient de proposer à ces patients des protocoles cliniques expérimentaux, notamment une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Définition des termes «réponse», «récidive» et «maladie réfractaire»

L'évaluation de la réponse doit avoir lieu au moins deux mois après la fin du traitement. Dans la pratique clinique, l'évaluation de la réponse nécessite un examen physique attentif et une analyse du sang périphérique. Dans les études cliniques et après des traitements intensifs visant l'obtention d'une rémission complète (CR), il est recommandé de réaliser également un immunophénotypage du sang périphérique, des examens d'imagerie, ainsi qu'une ponction et une biopsie de la moelle osseuse (cette dernière visant uniquement à confirmer la rémission complète par d'autres méthodes). Dans la pratique clinique quotidienne, la biopsie de moelle osseuse doit être uniquement envisagée chez les patients présentant une cytopénie.

La lymphadénopathie, l'hépatomégalie et la splénomégalie sont évaluées à l'aide d'un examen clinique (ou par échographie abdominale si une anomalie a été constatée auparavant; par des scanners dans les études cliniques). Un ganglion d'un diamètre <1,5 cm est considéré comme normal.

Les recommandations de l'IWCLL 2007 comportaient un certain nombre de modifications par rapport aux directives publiées par le NCI-WG en 1996 [1, 20] (tab. 7 ). Les patients répondant à l'ensemble des critères de CR, mais qui présentent une anémie, une thrombopénie ou une neutropénie persistante apparemment liée non pas à la LLC, mais à la toxicité médicamenteuse, doivent être considérés comme appartenant à une catégorie de rémission différente, à savoir une CR avec récupération incomplète de la moelle osseuse (CRi).

La maladie est définie comme réfractaire en présence d'un échec du traitement ou d'une progression dans les six mois suivant le dernier traitement anti-leucémique. La LLC est définie comme étant «à haut risque» et justifie alors le recours à une allogreffe de cellules souches lorsque l'on s'attend à ce que la maladie soit réfractaire à un traitement à base d'analogues des purines.

La récurrence est définie comme une progression de la maladie chez un patient qui était précédemment en rémission complète (CR) ou partielle (PR) pendant six mois au moins après le dernier traitement [1]. La récurrence précoce, qui intervient dans un délai d'un an, est à distinguer de la récurrence tardive, après un an, lors de la prise de décisions thérapeutiques ultérieures [21].

Soins de soutien

Au début du traitement, les patients ayant une forte charge tumorale risquent de développer une hyperuricémie symptomatique et un syndrome de lyse tumorale. Ces patients doivent recevoir une hydratation adéquate

et de l'allopurinol afin d'éviter ces complications graves et susceptibles d'engager le pronostic vital.

Au cours de la chimiothérapie, le G-CSF et l'érythropoïétine, deux facteurs de croissance hématopoïétique, peuvent être utilisés conformément aux directives générales [22, 23].

Une incidence accrue de diverses infections, y compris d'infections bactériennes, fongiques et virales, est constatée chez les patients atteints de LLC. Ces complications peuvent être secondaires à une hypogammaglobulinémie, qui est fréquemment associée à la LLC, ou peut être due à une neutropénie ou à des déficits en lymphocytes T secondaires à la LLC ou au traitement. La vaccination anti-pneumococcique doit donc être envisagée chez tous les patients atteints de LLC, au moment du diagnostic, puis tous les cinq ans. Une vaccination antigrippale annuelle doit également être considérée. Les réponses vaccinales obtenues avec des vaccins conjugués ou à base de protéines peuvent être supérieures à celles obtenues avec les vaccins polysaccharides. Les patients présentant plusieurs infections récurrentes et une hypogammaglobulinémie (taux d'IgG <4 g/l) tirent un bénéfice de perfusions d'immunoglobulines lors de la survenue de complications infectieuses récurrentes (≥2 infections bactériennes sévères). Les traitements substitutifs par immunoglobulines demandent beaucoup de temps, sont coûteux et ne sont pas dépourvus de risques. La décision d'instaurer un traitement substitutif par immunoglobulines est donc toujours prise au cas par cas [24].

Le stade de la maladie et le choix du traitement auront une incidence considérable sur le spectre des infections. Il n'existe aucune étude prospective randomisée sur le rôle des agents antimicrobiens prophylactiques. Nos recommandations s'appuient donc sur la pratique clinique dans les centres suisses et sur les politiques appliquées dans le cadre des études cliniques. Un traitement prophylactique contre les infections dues au virus de l'herpès et les infections à *Pneumocystis jirovecii* doit être administré aux patients traités par l'alemtuzumab. Par ailleurs, l'instauration d'un traitement prophylactique contre les infections à *Pneumocystis jirovecii* doit être envisagée chez les patients traités par des associations d'analogues des purines. Le dysfonctionnement immunitaire pouvant durer de quelques mois à plusieurs années après la fin du traitement, la prophylaxie, dans ce contexte, peut être poursuivie plusieurs mois après l'arrêt du traitement. Une réactivation du cytomégalovirus (CMV), qui peut être décelée par PCR, est souvent observée chez les patients atteints de LLC traités par l'alemtuzumab et, parfois, chez les patients traités par des associations d'analogues des purines. Les maladies à CMV symptomatiques et potentiellement sévères sont toutefois assez rares. Les maladies à CMV peuvent être prévenues par un traitement précoce par le ganciclovir. Les patients à haut risque, en particulier ceux recevant un traitement par l'alemtuzumab, doivent donc être étroitement suivis au moyen d'une recherche hebdomadaire de CMV par PCR quantitative ou subir immédiatement un test de dépistage pour les maladies à CMV s'ils sont porteurs du CMV et présentent de la fièvre [25].

Les patients recevant un traitement fortement immunosuppresseur (par ex. des analogues des purines, en monothérapie ou en association, et de l'alemtuzumab) ont un risque accru de maladie du greffon contre l'hôte associée à la transfusion. Cette complication étant rare, mais souvent fatale, car médiée par des lymphocytes vitaux HLA-incompatibles provenant des donneurs de sang, l'utilisation de produits sanguins irradiés est recommandée chez les patients traités par l'alemtuzumab et la fludarabine, même après la fin du traitement [45].

Suivi des patients atteints de LLC

Il est essentiel d'expliquer soigneusement l'évolution possible de la maladie, les symptômes et les signes de progression, ainsi que les complications éventuelles aux patients asymptomatiques chez lesquels le diagnostic a été récemment posé. Si certains patients acceptent sans trop de difficulté le diagnostic de LLC, d'autres peuvent avoir besoin du soutien de leurs médecins, de groupes de patients ou de psycho-oncologues.

Les patients asymptomatiques doivent être suivis tous les trois à six mois, afin de contrôler l'activité de la maladie. Le suivi des patients comprend une anamnèse (infections, présence de symptômes constitutionnels), un examen physique (hypertrophie des ganglions lymphatiques, du foie et de la rate) et une numération globulaire complète [21].

Les visites de suivi des patients asymptomatiques non traités peuvent avoir lieu soit chez leur médecin généraliste, soit chez un onco-hématologue. L'orientation vers un spécialiste est indiquée en présence d'une maladie symptomatique, d'une lymphadénopathie ou d'une hépatosplénomégalie évolutive, d'une aggravation rapide de la lymphocytose (temps de doublement attendu <6 mois) et de l'apparition d'une anémie ou d'une thrombopénie.

Le suivi des patients traités comprend également une anamnèse, un examen des ganglions lymphatiques, du foie et de la rate et une numération globulaire complète tous les trois à six mois.

Les patients atteints de LLC présentent un risque plus élevé de pathologies malignes secondaires, et en particulier de cancer cutané. Des cancers cutanés habituellement indolents comme le carcinome épidermoïde peuvent se comporter de manière très agressive chez les patients atteints de LLC, notamment après un traitement par des analogues nucléosidiques [27].

Résumé et perspectives

Aujourd'hui, la LLC peut être facilement et correctement diagnostiquée et différenciée des autres affections lymphoprolifératives leucémiques ou d'une lymphocytose réactive grâce à un immunophénotypage du sang périphérique. La décision de traiter un patient atteint de LLC repose toujours sur les symptômes cliniques, les résultats cliniques et les valeurs des paramètres sanguins. L'immunochimiothérapie par le rituximab + FC constitue à ce jour le nouveau traitement standard pour

les patients en bonne condition physique sans comorbidités, à l'exception des patients présentant une délétion chromosomique del(17p). Le traitement par le rituximab + FC en première ligne s'est avéré augmenter la survie sans progression et comme indiqué récemment aussi la survie globale. L'allogreffe de cellules souches reste le seul traitement susceptible de guérir la LLC, mais son utilisation est limitée aux patients jeunes et en bonne santé présentant une maladie très agressive, en récurrence ou réfractaire. D'autres avancées sont nécessaires, en particulier pour la majeure partie des patients âgés présentant des comorbidités, pour qui le chlorambucil reste le vieux traitement de référence, souvent insatisfaisant.

De nouveaux marqueurs pronostiques permettent de distinguer les patients dont la maladie est stable ou évolue lentement de ceux dont la maladie évolue de manière plus agressive. Bien que les marqueurs pronostiques puissent être utiles pour conseiller les patients sur l'évolution probable de leur maladie, leur intérêt pour les décisions thérapeutiques reste limité aux patients présentant une délétion chromosomique del(17p) ou une délétion du gène p53 (détectée par FISH ou PCR). Bien que la lenteur de l'intégration des facteurs de risque biologiques dans la pratique clinique puisse paraître décevante au premier abord, l'identification et la compréhension biologique des marqueurs pronostiques peuvent nous permettre de comprendre de manière beaucoup plus précise l'hétérogénéité de la LLC. A l'avenir, nous n'aurons pas besoin d'autres marqueurs pronostiques, mais de marqueurs prédictifs de la réponse à un traitement adapté au cas de chaque patient. Il est raisonnable d'espérer qu'une meilleure compréhension de la biologie de la LLC permettra un ciblage plus efficace à l'aide d'agents plus spécifiques [28].

Remerciements

Les auteurs remercient le Docteur U. Buser, spécialiste en médecine interne et en hématologie à Bâle, d'avoir lu et commenté les présentes recommandations, ainsi que le Docteur Oliver Meier, de Roche Pharma (Suisse), Reinach, d'avoir organisé les réunions du groupe et apporté son soutien à la préparation du manuscrit.

Correspondance:

Dr Michael Gregor
Hématologie
Departement Medizin
Luzerner Kantonsspital
CH-6000 Luzern 16
michael.gregor@ksl.ch

Références recommandées

- Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008;111:5446-56.
- Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000;343:1750-7.
- Catovsky D, Richards S, Matutes E, et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:230-9.
- Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;276:1164-74.
- Eichhorst B, Hallek M, Dreyling M. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21(Suppl. 5):v162-v164.

La liste complète des références numérotées se trouve sous www.medicalforum.ch.

Empfehlungen für Diagnose und Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie in der Schweiz, Teil 2: Therapieindikationen und Therapiestrategien /

Recommandations pour le diagnostic et le traitement de la leucémie lymphoïde chronique en Suisse, partie 2: Indications et stratégies thérapeutiques

Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

- 1 Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008;111:5446–56.
- 2 Sawitsky A, Rai KR, Glidewell O, et al. Comparison of daily versus intermittent chlorambucil and prednisone therapy in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1977;50:1049–59.
- 3 French Cooperative Group on CLL. A randomised clinical trial of chlorambucil versus COP in stage B chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1990;75:1422–5.
- 4 Leporrier M, Chevret S, Cazin B, et al. Randomized comparison of fludarabine, CAP, and ChOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients. *Blood*. 2001;98:2319–25.
- 5 Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2000;343:1750–7.
- 6 Catovsky D, Richards S, Matutes E, et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia (the LRF CLL4 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:230–9.
- 7 Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2009;114:3382–91.
- 8 Eichhorst BF, Busch R, Hopfinger G, et al. Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2006;107:885–91.
- 9 Flinn IW, Neuberg DS, Grever MR, et al. Phase III trial of fludarabine plus cyclophosphamide compared with fludarabine for patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: US Intergroup Trial E2997. *J Clin Oncol*. 2007;25:793–8.
- 10 Knauf WU, Lissichkov T, Aldaoud A, et al. Phase III randomized study of bendamustine compared with chlorambucil in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2009;27:4378–84.
- 11 Tam CS, O'Brian S, Wierda W, et al. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2008;112:975–80.
- 12 Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376:1164–74.
- 13 Robak T, Dmoszynska A, Solal-Céligny P, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28:1756–65.
- 14 Fischer K, et al. Bendamustine in Combination with Rituximab (BR) for Patients with Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): A Multicentre Phase II Trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2008;112:330.
- 14a Fischer K, Cramer P, Stilgenbauer S, et al. Bendamustine Combined with Rituximab (BR) in First-Line Therapy of Advanced CLL: A Multicenter Phase II Trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2009;114:205.
- 15 Keating MJ, Ian Flinn I, Vinay Jain V, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood*. 2002;99:3554–61.
- 16 Zenz T, Benner A, Döhner H, et al. Chronic lymphocytic leukemia and treatment resistance in cancer: the role of the p53 pathway. *Cell Cycle*. 2008;7:3810–4.
- 17 Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, et al. Alemtuzumab Compared With Chlorambucil As First-Line Therapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2007;25:5616–23.
- 18 Dreger P, Döhner H, Ritgen M et al. Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: long-term clinical and MRD results of the German CLL Study Group CLL3X trial. *Blood*. 2010;116:2438–47.
- 19 Dreger P, Corradini P, Kimby E, et al. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia*. 2007;21:12–7.
- 20 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;87:4990–7.
- 21 Eichhorst B, Hallek M, Dreyling M. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21(Suppl. 5):v162–4.
- 22 Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, et al. American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:4996–5010.
- 23 Greil R, Psenak O. for ESMO Guidelines Working Group. Hematopoietic growth factors: ESMO recommendations for the application. *Ann Oncol*. 2007;18 (Suppl 2):ii89–91.
- 24 Molica S, Musto P, Chiurazzi F, et al. Prophylaxis against infections with low-dose intravenous immunoglobulins (IVIG) in chronic lymphocytic leukemia. Results of a crossover study. *Haematologica*. 1996;81:121–6.
- 25 Thursky KA, Worth LJ, Seymour JF, et al. Spectrum of infection, risk and recommendations for prophylaxis and screening among patients with lymphoproliferative disorders treated with alemtuzumab. *Br J Haematol*. 2006;132:3–12.

- 26 Maung ZT, Wood AC, Jackson GH, et al. Transfusion-associated graft-versus-host disease in fludarabine-treated B-chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 1994;88:649–52.
- 27 Schollkopf C, Rosendahl D, Rostgaard K, et al. Risk of second cancer after chronic lymphocytic leukemia. *Int J Cancer.* 2007;121:151–6.
- 28 Jurlander J. Prognostic markers in chronic lymphocytic leukaemia. *Hematology Education: the education program for the annual congress of the European Hematology Association.* 2008;2:308–313.