

# **LES LEUCEMIES A TRICHOLEUCOCYTES**

**Dr AISSAOUI Lamia**

**Service d'hématologie Hôpital Aziza Othmana**

**8-10-2004**

# DEFINITION

- **La leucémie à tricholeucocytes (LT) ou hairy cell leukemia (HCL) : un syndrome lymphoprolifératif chronique caractérisé par une infiltration de la moelle osseuse , de la rate , du foie et plus rarement des ganglions par des cellules lymphoïdes B chevelues**

# EPIDEMIOLOGIE

- Décrite en 1958
- 2 % de l'ensemble des leucémies
- Homme (8x/10)
- Age > 50 ans
- Étiologie inconnue ???
  - Formes familiales → prédisposition génétique
  - Facteurs environnementaux ?
  - Facteurs professionnels ? → étude Française a mis en cause l'activité des agriculteurs ( culture de fourrage – exposition aux insecticides organophosphorés)

# ETUDE CLINIQUE

- **Splénomégalie (3cas/4)**
- **Adénopathies superficielles ou profondes (exceptionnelles)**
- **Syndrome d'insuffisance médullaire :**
  - **Syndrome anémique fonctionnel**
  - **Syndrome infectieux +++ ( morbidité + mortalité )**
  - **Syndrome hémorragique ( rare )**

# DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

- **Hémogramme :**
  - **Pancytopénie : - hypersplénisme**
    - **Production de cytokines par les tricoleucocytes → suppression de l'hématopoïèse ??**
  - **1 Cytopénie : neutropénie – monocytopénie-  
anémie - thrombopénie**

# DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

- **Frottis sanguin :**

- Beau FS ( séchage par agitation →artéfact)

- Présence de **tricholeucocytes :**

- . Cellules de grande taille

- . Cytoplasme étendu faiblement basophile présentant de fines projections cytoplasmiques

- . Inclusions cytoplasmiques « granulolamellaires » ayant l'aspect de bâtonnets discrètement basophiles à zone centrale claire sont parfois observées

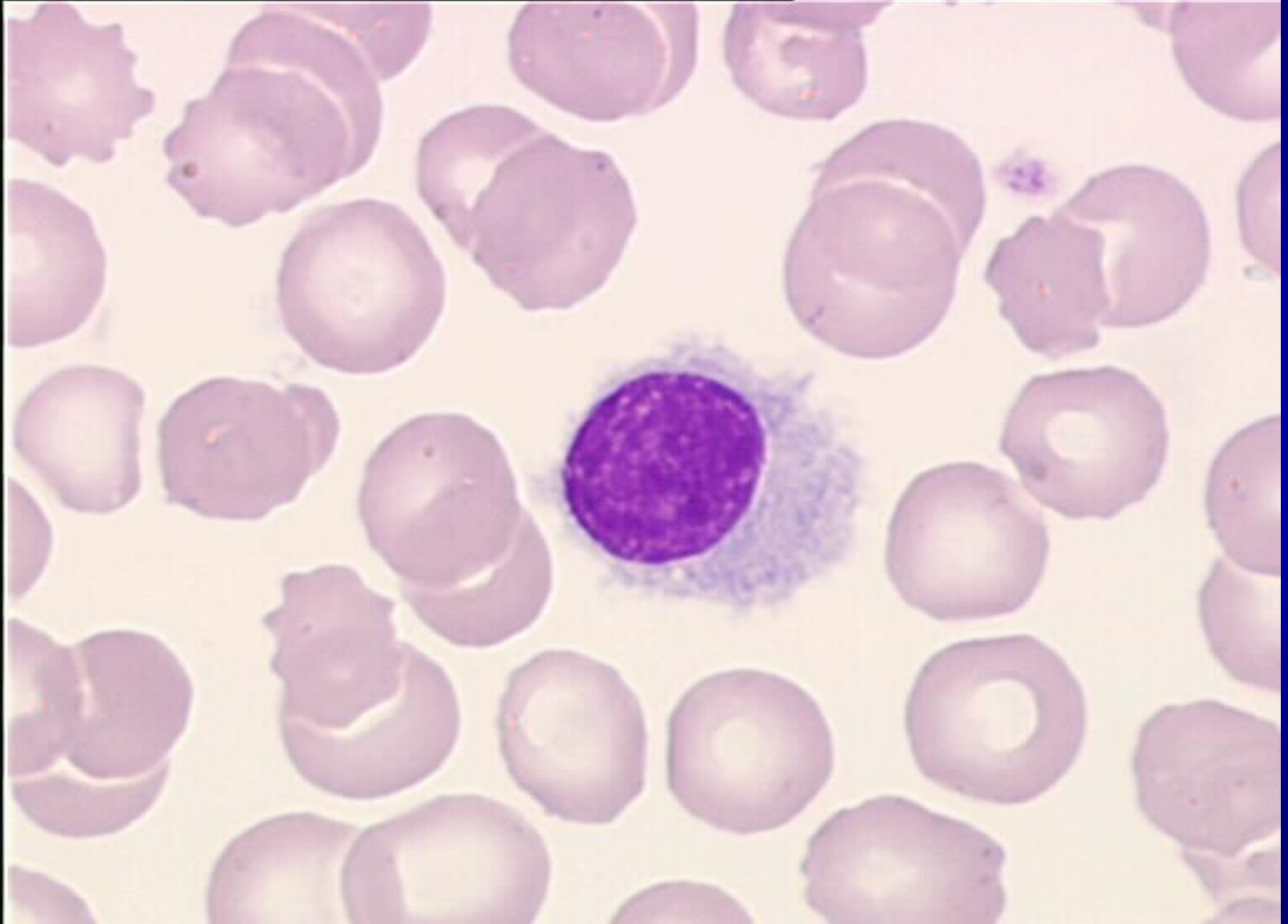
- . Rapport N/C ↓

- . Noyaux excentré , ovale , arrondi ou réniforme

- . Chromatine a un aspect finement dispersé

- . Nucléole non visible ou peu évident , de petite taille et en général !

# Tricholeucocytes



# DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

- **Myélogramme :**
  - Difficile à interpréter
  - Présence de tricholeucocytes
  - Cytochimie : Phosphatase acide tartrate résistante (PATR ) dans le cytoplasme
- **Biopsie ostéoméduillaire :**
  - N'est pas indispensable
  - Degré variable d'infiltration par les tricholeucocytes
- **Histologie splénique :**
  - Aspect très caractéristique par :
    - . La topographie de l'infiltration de la pulpe rouge
    - . Effacement de la pulpe blanche
    - . Formation de pseudosinus spléniques



# DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

- **Immunophénotypage** :
  - Examen clé
  - Les tricholeucocytes expriment à leur surface :
    - . Les immunoglobulines +++
    - . Les molécules de différenciation de la lignée B
      - CD19+++**
      - CD 20 ++ à +++**
      - CD 22 +++**
      - CD5 et CD24 (-)**
    - . Certains marqueurs d'activation
      - CD 11c ++++**
      - CD25 ++ à +++**
    - . **CD 103 +++** et le DBA44 ( histologie )
    - . **CD10+** (10 % des cas )

# DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

- **Étude cytogénétique :**
  - **Non indispensable**
  - **Pas d'anomalies clonales spécifiques**

# FORME CLINIQUE

## LEUCEMIE A TRICHOLEUCOCYTES «Variante»

- 1980
- **Épidémiologie** : Rare ( 10 % des LT )  
Homme plus âgé
- **Clinique** : SMG
- **Biologie** :
  - . **NFS** : Pas de cytopénies  
hyperleucocytose ( > 50.000/mm<sup>3</sup> ) avec hyper Lc
  - . **FS** : cellules aspect intermédiaire entre prolymphocytes et tricholeucocytes : cytoplasme étendu plus basophile présentant de nombreuses projections et un noyau à chromatine condensée avec un volumineux nucléole
  - . **Immunophénotypage** : B mature , CD11c + , CD103+, **CD25 (-)**
  - . **Cytogénétique** : t( 2,8) (p12, q24)

# DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

- **Lymphome splénique à lymphocytes villeux :**
  - CD19+, CD20+, CD22+
  - CD24+ , FMC7+
  - CD10 et CD23 , CD25 le plus souvent (+)
  - CD5 variable
  - DBA 44+
  - **CD123-** : ( étude anglaise haematologica 2004, Mar : 89(3))
- **Autres SLPC** : LLC , LPL , phases leucémiques du lymphome folliculaire ou du manteau
  - cellules tumorales ont des caractéristiques morphologiques différentes des tricoleucocytes

# EVOLUTION

- **Les infections +++**
  - **Septicémie à BGN**
  - **Pneumopathies ( aspergillaires-légionnellose)**
- **Le développement d'une vascularite**
- **Les K secondaires : 9 % ( 2,5 à 31 %)**
  - **Tumeurs solides**
  - **Hémopathies malignes (12 %)**

# TRAITEMENT : MOYENS

- Le traitement optimal de la LT reste encore discuté
- Il existe plusieurs alternatives pouvant aboutir soit à une RP, soit à une RC :
  - Réponse complète :
    - . Clinique : disparition du Sd tumoral
    - . NFS : Granuleux  $\geq 1500/\text{mm}^3$  , Hb  $\geq 12\text{g/dl}$  , plq  $\geq 100.000/\text{mm}^3$
    - . FS et myélogramme : disparition des tricholeucocytes
  - Réponse partielle :
    - . Une réduction de plus de 50 % du syndrome tumoral
    - . Une amélioration de + de 50 % des cytopénies
    - . Une persistance des tricholeucocytes à moins de 50 % du chiffre absolu initial

- **Cependant le taux de rechute reste élevé**

- **Rechute :**

- . **RC : réapparition des tricholeucocytes  
( sang et/ou moelle )**

- . **RP : ↑ taux des tricholeucocytes et/ou du  
syndrome tumoral et/ou de l'aggravation  
des cytopénies de + de 50 %**

# TRAITEMENT : MOYENS

## 1/ La splénectomie :

- Avant 1984 : le seul traitement de la LT
- Normalisation des paramètres hématologiques
- Transitoire
- Rechute dans la  $\frac{1}{2}$  des cas (5 ans )



# TRAITEMENT : MOYENS

## 2/ Interféron $\alpha$ (IFN)

- 1984
- 3 M x 3/sem pendant 12 mois
- RC : 10 %- 20 %
- RP : 60 % et de courte durée
- Rechute 3 / 4 cas ( 6 à 24 mois après l'arrêt du Ttt )
- Traitement d'entretien : 1 à 2 M x 2 à 3 /sem  
→ réduire le risque de rechute
- Tolérance : variable
- Effets indésirables : syndromes pseudogrippaux  
asthénie, hépatite , états dépressifs ,  
troubles psychiatriques

# TRAITEMENT : MOYENS

## 3/ Les analogues des purines :

- Désoxycytoformycine (DCF)
- 2 – Chlorodésoxyadenosine (2-CdA)

→ analogues de l'adénosine

Artificiellement

effet d'un déficit en  
adénosine désaminase

**LYMPHOPENIE**

# TRAITEMENT : MOYENS

## a/ Désoxycofomycine : Pentostatine (Nipent®)

- Inhibiteur de l'adénosine désaminase
- LT de novo ou après rechute ( Ttt IFN – splénectomie )
- 4 mg/m<sup>2</sup>/15js → 8 à 10 cycles
- Réponse au traitement rapide (15 j)
- RC : **80 %** , délai 2 à 6 mois
- RP : 17 %
- Études moléculaires → persistance de cellules tumorales
- Taux de rechute : **15 %** ( 8 % → 47 % selon les études )
- Effets secondaires :
  - Effet myelosupresseur : fièvre, infections sévères (± neutropénie )
  - Effet Immunosuppresseur : ↓ CD4

# TRAITEMENT : MOYENS

## b) 2 chlorodésocytadénosine ou Cladribine ( Leustatine® )

- 1987
- LT de novo ou après échec ou rechute par un Ttt antérieur (DCF)
- 0,1mg/kg/j x 07 js en perfusion continue
- RC : **80 à 90 %**
- RP : **10 à 20 %**
- Durée moyenne de 98 mois ( 8 à 172 mois )
- Taux de rechute : **17,5 %** ( 14 % → 37 %)
- Délai moyen 42 mois ( 8 → 18 mois )
- Études moléculaires : persistance des cellules tumorales
- Effets secondaires :
  - . Neutropénie +++
  - . Infections opportunistes
  - . Hyperéosinophilies
  - . SMD

# TRAITEMENT : MOYENS

## 4/ Traitement immunologique

- Indications : échec ou après rechute ( 2 à 3 cycles )  
de 2-CdA
- 2 types de Ttt :
  - **Recombinants immunotoxiques** :
    - Proteines chimériques dans lesquelles la portion Fv (Ac monoclonal ) est fusée avec un fragment de 38KDa) de Pseudomonas exotoxine
      - . BL 22 ( CD22)
      - . LMB2 ( CD25)
  - **Ac monoclonaux** : anti CD20 : Rituximab

# TRAITEMENT : MOYENS

**a) Anti CD22 : BL22** ( N Eng J Med, Vol 345 ,N°4 .July 26 2001)

- **Kreitman et al : 16 patients résistants à la Cladribine**
  - Dose : 0,2 - 4 mg
  - RC : 11/16 (69 %)  
( 2 malades : MRD (-))
  - Rechutes : 2/11 ( suivi de 16 mois )
  - Effets secondaires : SHU ( réversible )

**b/ Anti CD20 :Rituximab** ( Blood 2003;102 : 3906-3911)

- **Kantarjian et al : 15 patients ( en rechute ou réfractaires)**
  - **Dose : 375mg/m<sup>2</sup>/sem x 8 sem ( 12 sem)**
  - **RC : 8/15 ( 53 % )**
    - 2 MRD-**
  - **RP : 2/15 ( 13 %)**
  - **Aucune rechute ( suivi médian 14 mois )**

# TRAITEMENT

## CHOIX DU TRAITEMENT

- Pas d'études randomisées comparant les analogues des purines entre eux , ni entre la 2-CdA et l'IFN
- Choix thérapeutique initial dépend de 4 facteurs :
  - Facilité d'administration du produit ( IFN-DCF 2CdA)
  - Chiffre de PNN au moment du traitement
  - Coût inhérent à chaque traitement
  - Risque de K secondaires



# TRAITEMENT

## CHOIX DU TRAITEMENT

- Ttt optimal en 1ère intention est loin d'être unanime  
Cependant
  - \* Les Ttt par IFN prolongés : contraignants avec des RC rarement obtenues
  - ➔ Les analogues des purines sont préférés ( 2CdA >>>DCF)
    - Risque accru d'infections (immunodépression myélosuppression )
    - MRD rarement négative ➔ **RECHUTE ??**

↓

Immunothérapie ( anti C20 ) ??

↓

Effet synergique

↓

Réduire le taux de rechute

# CONCLUSION

- Le traitement optimal de la LT est encore discuté
- L'INF nécessite un traitement prolongé
- Les analogues des purines permettent l'obtention d'une RC plus fréquente et plus longue
- ↑ du risque des K secondaires chez les patients atteints de LT et la relation possible avec les traitements restent à évaluer

**→ Place de l'immunothérapie ?**

**( Coût !!!)**