



Leucémie lymphoïde chronique et macroglobulinémie de Waldenström

3^e édition

Coordonnateurs : Alain Delmer, Pierre Feugier



Hématologie
COLLECTION
FMC

sfh
Société française
d'hématologie

John Libbey
EUROTEXT

Leucémie lymphoïde
chronique
et
macroglobulinémie
de Waldenström

3^e édition

Leucémie lymphoïde chronique et macroglobulinémie de Waldenström

Alain Delmer et Pierre Feugier



Hématologie
COLLECTION
FMC



ISBN : 978-2-7420-1490-3
ISSN : 1264-7527

Éditions John Libbey Eurotext

127, avenue de la République
92120 Montrouge, France
Tél. : 01 46 73 06 60
e-mail : contact@jle.com
<http://www.jle.com>

John Libbey Eurotext Limited

34 Anyard Road, Cobham
Surrey KT1122A
England

© John Libbey Eurotext, 2018 (2^e édition 2009)

Il est interdit de reproduire intégralement ou partiellement le présent ouvrage sans autorisation de l'éditeur ou du Centre Français d'Exploitation du Droit de Copie (CFC), 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris.

Leucémie lymphoïde chronique et macroglobulinémie de Waldenström

Sommaire

	VII	Avant-propos Alain Delmer, Pierre Feugier
	VIII	Éditorial Véronique Leblond
Chapitre 1	1	Épidémiologie de la leucémie lymphoïde chronique et de la macroglobulinémie de Waldenström Xavier Troussard, Édouard Cornet
Chapitre 2	9	Diagnostic cytologique et immunophénotypique des syndromes lymphoprolifératifs chroniques B Magali Le Garff-Tavernier, Marie-Christine Béné
		Partie 1. Leucémie lymphoïde chronique
Chapitre 3	21	Aspects cytogénétiques et génétiques Florence Nguyen-Khac, Frédéric Davi
Chapitre 4	37	Nouvelles altérations génomiques et évolution clonale Romain Guièze, Olivier Tournilhac
Chapitre 5	45	Signalisation du récepteur B à l'antigène et rôle du microenvironnement Anne Quinquenel, Florence Cymbalista, Nadine Varin Blank
Chapitre 6	53	Lymphocytose B monoclonale Marie-Sarah Dilhuydy
Chapitre 7	57	Facteurs pronostiques Vincent Lévy
Chapitre 8	65	Maladie résiduelle minime : quoi de neuf ? Rémi Letestu, Marie-Hélène Delfau-Larue

- Chapitre 9 75 **Leucémie lymphoïde chronique au stade A de la classification de Binet**
Vincent Lévy, Florence Cymbalista
- Chapitre 10 83 **Traitement de première ligne des sujets dits *fit***
Alain Delmer, Stéphane Leprêtre
- Chapitre 11 95 **Traitement de première ligne des sujets dits *unfit***
Pierre Feugier
- Chapitre 12 103 **Nouveaux médicaments**
Marie-Sarah Dilhuydy, Loïc Ysebaert
- Chapitre 13 111 **Prise en charge en rechute**
Luc Fornecker, Olivier Tournilhac
- Chapitre 14 121 **Thérapie cellulaire**
Nathalie Dhedin, Olivier Tournilhac
- Chapitre 15 131 **Infections**
Thérèse Aurran, Anne-Sophie Michallet
- Chapitre 16 139 **Auto-immunité**
Anne Quinquenel, Anne-Sophie Michallet
- Chapitre 17 145 **Syndrome de Richter**
Sylvain Choquet
- Chapitre 18 153 **Perspectives**
Alain Delmer, Pierre Feugier
- Partie 2. Macroglobulinémie de Waldenström
- Chapitre 19 161 **Avancées biologiques**
Stéphanie Poulain, Xavier Leleu
- Chapitre 20 167 **Approche thérapeutique**
Pierre Morel, Bénédicte Hivert

Avant-propos

Hémopathies lymphoïdes du sujet âgé, pathologies souvent indolentes où il ne faut qu'attendre et voir, formes parfois très agressives où malheureusement les moyens thérapeutiques sont extrêmement limités, les clichés ont la vie dure ; la leucémie lymphoïde chronique et la maladie de Waldenström ont longtemps été considérées comme les parents pauvres de l'hématologie. Ces vingt dernières années ont transformé l'approche que nous en avons tant sur le plan biologique que thérapeutique. Cette nouvelle monographie en est le témoignage.

De la description des nouvelles mutations et des voies d'activation impliquées, du rôle joué par le microenvironnement, en passant par l'importance d'obtenir une maladie résiduelle indétectable et l'apport en terme de survie des anticorps monoclonaux, et plus récemment des nouvelles thérapies ciblant le BCR et l'apoptose, les progrès sont nombreux et ouvrent de nouveaux horizons. En réunissant les différents experts français de ces hémopathies, l'objectif ici est de proposer une synthèse de la question où chacun, spécialiste ou non, peut trouver une actualisation de la question en donnant envie, si besoin d'approfondir les thématiques.

Bonne lecture à toutes et à tous !

Alain Delmer et Pierre Feugier

Éditorial

Ce livre, consacré à la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et la maladie de Waldenström, illustre les progrès réalisés durant les dix dernières années. Que de changements depuis la dernière édition de 2009 !

La compréhension de la physiopathologie de la LLC a évolué depuis une dizaine d'années et la notion de prolifération s'est ajoutée à celle de défaut de mort. Cette notion essentielle a permis de comprendre le rôle de la stimulation antigénique à partir du BCR et celui du microenvironnement, pouvant contribuer à l'hétérogénéité clinique et évolutive de la LLC, et a permis de définir de nouvelles cibles thérapeutiques comme les inhibiteurs de BTK, de PI3 kinase, de Syk et de BCL-2.

L'émergence de nouveaux facteurs pronostiques, cytogénétiques et moléculaires a bouleversé la prise en charge des patients. Aux classifications cliniques, *gold standard* pour guider la prise en charge thérapeutique depuis 20 ans, s'ajoutent maintenant ces outils pronostiques performants. Au-delà d'un intérêt pronostique, s'ajoute celui, prédictif, sur l'efficacité des traitements.

La prise en charge thérapeutique a évolué en raison de l'apparition des nouvelles thérapeutiques ciblées et de l'immunothérapie, mais surtout en raison d'une meilleure connaissance des facteurs pronostiques, orientant de plus en plus vers une prise en charge « individuelle » sur mesure, permettant de ne pas surtraiter les patients avec des facteurs de bon pronostic, et en revanche d'offrir des traitements plus agressifs et efficaces aux patients en ayant un mauvais. Cela nécessite donc une organisation biologique performante et de pointe pour que le clinicien ait connaissance le plus rapidement possible des différents facteurs essentiels.

La place de l'immunochimiothérapie se réduit pour laisser la place aux thérapeutiques ciblées, souvent administrées par voie orale. Cela impacte sur nos organisations et sur le parcours patient, impliquant une réflexion collective entre soignants et associations de patients sur la prise en charge ambulatoire.

Est également soulignée la difficulté d'élaborer des essais thérapeutiques dans des hémopathies chroniques où le patient bénéficiera successivement de nombreuses lignes, où les critères d'inclusion souvent drastiques concernant l'âge et l'état général ne reflètent pas la réalité, et où le critère principal de jugement ne peut être la survie globale.

La notion de maladie résiduelle devient donc essentielle pour guider l'efficacité et la durée des traitements, immunochimiothérapie et traitements ciblés.

Concernant la maladie de Waldenström, la découverte des mutations de *MYD88* et de *CXCR4* va également conditionner la prise en charge thérapeutique, privilégiant l'immunochimiothérapie ou les traitements ciblés en fonction du profil moléculaire. L'arrivée de nouvelles drogues comme les inhibiteurs de Bcl-2 va également ouvrir des perspectives thérapeutiques.

Cet ouvrage permet donc d'avoir une vue synthétique clinique et biologique grâce à la participation des différents acteurs du groupe FILO (French Innovative Leukemia Organization), en particulier des deux présidents du conseil scientifique, Alain Delmer et Pierre Feugier, qui ont coordonné cet ouvrage et que je remercie pour leur travail et leur implication.

Véronique Leblond

Xavier Troussard,
Édouard Cornet

Service d'hématologie,
Hôpital Côte de Nacre, Caen
Registre régional
des hémopathies malignes de
Basse-Normandie (RRHMBN)

Épidémiologie de la leucémie lymphoïde chronique et de la macroglobulinémie de Waldenström

Leucémie lymphoïde chronique

Le lymphome lymphocytaire est analysé simultanément avec la leucémie lymphoïde chronique (LLC) dans la plupart des études épidémiologiques. La LLC est définie par la présence de plus de $5 \times 10^9/L$ lymphocytes B circulants. Le diagnostic de lymphocytose B monoclonale (MBL) est retenu lorsque les lymphocytes B sont inférieurs à $5 \times 10^9/L$ dès lors qu'il n'y a pas de syndrome tumoral, de manifestation auto-immune ou de cytopénie. Plusieurs types de MBL ont été identifiés :

- les MBL de type LLC atypique (CD5+, CD23-);
- les MBL non LLC (CD5-);
- les MBL de type LLC (CD5+, CD23+), les plus fréquentes.

La MBL précède le diagnostic de LLC [1] et le risque de progression de MBL en LLC est évalué à 1 % par an. À ce jour, les registres ne distinguent pas les MBL des LLC.

■ Quelle est l'incidence de la LLC en France ?

Les indicateurs épidémiologiques sont extraits des données de douze registres généraux métropolitains couvrant 20 % de la population, de deux registres pédiatriques nationaux l'un pour les tumeurs solides (RNTSE) et l'autre pour les hémopathies malignes (RNHE), de deux registres généraux d'Outre-mer (Guyane, Martinique), de huit registres spécialisés et de Mésonat, un registre multicentrique des mésothéliomes. Les registres français de cancer sont regroupés depuis 1991 dans le réseau Francim (France-cancer-incidence et mortalité). Les trois registres spécialisés en hématologie (Registre régional des hémopathies malignes de Basse-Normandie [RRHMBN], Registre des hémopathies malignes de la Gironde et Registre des hémopathies malignes de Côte d'Or) ont créé en octobre 2011 un réseau spécialisé en hématologie, le Réseau étudiant l'épidémiologie des hémopathies malignes (REPIH), qui permet des études épidémiologiques de haute résolution notamment dans le domaine de la LLC.

La LLC fait partie des trois hémopathies malignes les plus fréquentes, avec 4 500 nouveaux cas incidents en 2012 [2, 3]. Il existe, comme dans d'autres études [4], une forte prédominance masculine avec 56,5 % des cas observés chez l'homme. La LLC affecte le sujet âgé : l'âge médian au diagnostic est de 71 ans chez l'homme et de 74 ans chez la

femme. Dans environ 45 % des cas, les patients ont plus de 75 ans. L'incidence standardisée sur la population mondiale est de 4,4/100 000 personnes/année chez l'homme et de 2,2/100 000 personnes/année chez la femme.

■ Quelles sont les données de survie de la LLC en France ?

La survie relative (SR) ou survie nette, établie sur les données de survie analysées en 2013 chez les patients avec une LLC enregistrée entre 1989 et 2004 (mise à jour du statut vital au 1^{er} janvier 2008) est de 78 % chez la femme et 75 % chez l'homme à 5 ans. Elle est de 59 % chez la femme et de 52 % chez l'homme à 10 ans [2]. Les dernières analyses disponibles, réalisées sur la période 2005-2010 chez 5 005 patients (2 896 hommes [57,9 %] et 2 109 femmes [42,1 %]), montrent qu'à 5 ans et dans les deux sexes, la survie globale (OS) ou survie brute est de 71 % et la SR de 83 %. Les OS et SR sont meilleures chez la femme et diminuent régulièrement avec l'âge. La SR à 5 ans passe de 93 % dans la tranche d'âge 15-55 ans à 76 % pour la tranche d'âge 75 ans et plus. Cette diminution est observée dans les deux sexes, quelle que soit la tranche d'âge analysée. Les survies à 5 ans s'améliorent, quelle que soit la tranche d'âge analysée, passant pour la SR standardisée de 74 % pour la période 1989-1993 à 83 % pour la période 2005-2010 chez l'homme et de 80 à 88 % chez la femme.

■ Les données d'incidence et de survie sont-elles identiques aux États-Unis ?

Comme en France, le nombre de cancers augmente aux États-Unis, notamment dans les populations minoritaires [5]. Une étude récente du SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), réalisée par neuf registres américains couvrant 10 % de la population américaine, a analysé les variations d'incidence des principaux cancers entre 1975 et 2009 et réalisé des projections jusqu'en 2020 [6]. Le nombre de cancers incidents augmente sur la période analysée de 95,3 % chez l'homme blanc et de 76,6 % chez la femme. L'augmentation est plus marquée chez les Afro-Américains, avec pour la même période une augmentation de 183,4 % chez l'homme et de 192,9 % chez la femme.

L'incidence de la LLC est basse chez les Asiatiques, avec un taux ajusté à la population américaine de 2000 de 1,77/100 000 personnes/année comparé à 7,72/100 000 chez les Caucasiens. Elle est intermédiaire chez les Afro-Américains avec un taux de 5,86/100 000. Chez les Asiatiques, il est de 2,4/100 000 chez l'homme né aux États-Unis et de 1,7/100 000 quand il est né en dehors des États-Unis comparé à 7,9/100 000 dans la population blanche non hispanique. Chez la femme, les taux sont respectivement de 1,2, 1,0 et 4,2/100 000 personnes/année [7]. Ces variations ethniques sont retrouvées dans d'autres études. Celle du California Cancer Registry (CCR) identifie aussi des variations de fréquence et d'incidence entre la population asiatique vivant aux États-Unis (différentes origines : Philippines, Asie du Sud, Vietnam, Japon, Chine et Corée) et la population blanche non hispanique sur la période 1988-2004. La fréquence de la LLC est de 6 % dans la population asiatique (560/8 638) et de 17 % dans la population blanche non

hispanique (18 973/110 789). Une incidence de la LLC intermédiaire chez les Afro-Américains entre celle observée chez les Caucasiens et les Asiatiques est également identifiée dans d'autres études [8].

Les augmentations du nombre de patients atteints de LLC observées avec le temps peuvent s'expliquer notamment par des modifications de prise en charge mais aussi par des modifications d'exposition aux facteurs de risque, de population ou d'âge. Elles ont été évaluées dans la LLC à 17,3 %, 33,2 % et 49,5 % chez l'homme et 21,1 %, 34,2 % et 44,7 % chez la femme. Chez les Afro-Américains, elles sont de 13,0 %, 62,5 % et 24,4 % chez l'homme et de 8,3 %, 56,3 % et 35,4 % chez la femme [6].

Les améliorations de l'OS observées entre les périodes 2001-2009 et 1992-2000 sont observées dans toutes les ethnies, sauf pour les Américains d'origine asiatique et du Pacifique [9]. L'étude du SEER, consacrée spécifiquement à la LLC [10], montre une amélioration de la SR à 5 ans passant de 69 % (1980-1984) à 75 % (2000-2004). La SR diminue aussi avec l'âge. L'étude hospitalière de la Mayo Clinic à Rochester chez 2 487 patients confirme la diminution de l'OS avec l'âge : 11,8 ans chez les moins de 55 ans, 6,4 ans chez les plus de 75 ans, 10,9 ans chez les 55-64 ans et 9 ans chez les 65-74 ans. Cette étude hospitalière montre que la LLC du sujet âgé n'a pas un profil particulier et que les profils cytogénétique et génétique sont identiques dans les différentes tranches d'âge analysées, avec des anomalies 11q- et/ou 17p- présentes dans 12 à 15 % des cas selon les tranches d'âge analysées. Le profil est non muté dans 49 % des cas chez les moins de 55 ans, 46 % dans la tranche d'âge 55-64 ans, 41 % dans la tranche d'âge 65-74 ans et 39 % chez les plus de 75 ans. Enfin, l'OS chez les patients avec une LLC est inférieure à celle de sujets du même âge sans LLC dans toutes les tranches d'âge, sauf chez les sujets de plus de 75 ans. Ces données sont aussi observées chez les patients avec un stade peu avancé de leur maladie [11].

■ La LLC est rare en Asie mais a-t-elle un profil particulier ?

L'étude menée de façon conjointe sur la période 1986-2005 par le Taiwan National Cancer Registry et le SEER identifie une augmentation d'incidence de la LLC à Taiwan passant de 0,16 à 0,47/100 000 personnes/année chez l'homme et de 0,05 à 0,24 chez la femme sur les périodes 1986-1990 et 2001-2005, alors qu'il existe une stabilité de l'incidence chez les Américains caucasiens. Sur la période 1991-2007, l'incidence de la LLC chez les Asiatiques vivant aux États-Unis est intermédiaire entre celle observée à Taiwan et celle observée chez les Américains caucasiens [12].

La LLC au Japon pourrait avoir un profil différent : expression forte du CD20 et des chaînes légères, score du Royal Marsden Hospital (RMH) souvent inférieur à 4, profil muté très fréquent avec une utilisation du VH3 sans le VH3-21 et, enfin, une évolution plus souvent indolente [13]. Chez les LLC observées chez les Asiatiques, on constate un âge plus jeune, une morphologie lymphoïde atypique et un profil plus souvent muté [14].

■ Quelles sont les données épidémiologiques de la LLC en Europe ?

L'étude Eurocare 5 (30 registres européens, 20 pays différents répartis en cinq zones géographiques différentes) réalisée sur 560 444 hémopathies malignes dont le diagnostic a été effectué entre 1996 et 2007 montre que le myélome multiple/plasmocytome représente l'hémopathie la plus fréquente (20,3 %) suivie de la LLC/lymphome lymphocytaire (17,3 %), du lymphome diffus à grandes cellules (13,5 %), du lymphome de Hodgkin (8,4 %) et du lymphome folliculaire (8,0 %). Entre les périodes 1997-1999 et 2006-2008, les survies augmentent pour la majorité des hémopathies malignes, de façon plus marquée pour le lymphome diffus à grandes cellules (42,0 à 55,4 %), le lymphome folliculaire (58,9 à 74,3 %), la leucémie myéloïde chronique (32,3 à 54,4 %), la leucémie à promyélocytes (50,1 à 61,9 %) et de façon moindre pour la LLC (66,1 à 69,0 %) [15].

L'étude hospitalière menée à Barcelone entre 1980 et 2008 chez 929 patients montre une augmentation de la proportion de patients en stade A dans la dernière période calendaire étudiée passant de 69 (1980-1994) à 80 % (1995-2004), une amélioration de la SR entre ces deux périodes chez les patients de moins de 70 ans et chez les patients avec un stade B ou C mais une absence d'amélioration significative de la SR chez les patients de plus de 70 ans et chez les patients avec un stade A [16].

Les variations ethniques, que nous ne pouvons pas étudier en France et précédemment décrites aux États-Unis, sont aussi observées en Angleterre [17].

■ Connaissons-nous les causes de la LLC ?

La cause de la LLC est inconnue. Les études des liens de causalité entre cancer et environnement et la mesure des risques se heurtent à de nombreuses difficultés : limite des connaissances et des méthodes disponibles. Une étude de l'Institut de veille sanitaire (INVS) de juillet 2006 montre que les leucémies (type non précisé) et les lymphomes malins non hodgkiniens pouvaient être des maladies à surveiller étroitement compte tenu de liens suspectés ou établis avec l'environnement. Les enquêtes de cas témoins ne permettent pas cependant de mettre en évidence un rôle déterminant et précis des principaux facteurs environnementaux, dont celui de la radioactivité.

Des facteurs de prédisposition génétique expliquent possiblement certains cas de LLC. Le génotype (299.983 SNPs) des patients avec une LLC et de sujets contrôles a identifié six régions d'intérêt : 6p25.3 (rs872071, rs9378805) avec les gènes *IRF4* (*interferon regulatory factor 4*) et *MUM1* (*multiple myeloma oncogene*), 11q24.1 (rs735665) avec le gène codant pour la protéine *GRAMD1B*, 15q23 (rs7176508) dans une région inconnue pour contenir des transcrits ou des micro-ARN, 2q37.1 (rs13397985) intéressant *SPI40*, un homologue de *SP100* exprimé dans toutes les cellules B, les cellules plasmocytaires et quelques cellules T, 2q13 (rs17483466) dans l'intron 10 du gène codant pour *ACOL1* (*acyl-coenzyme A oxidase like*) et, 19q13.32 (rs11083846) dans l'intron 3 de *PKKD2* (*protein kinase D2*) dans une zone comprenant *STRN4* (*striatin, calmodulin binding protein 4*) et *FKRP* (*fukutin related protein*) [18].

Les formes familiales de LLC ont été décrites, notamment par les équipes suédoises [19, 20]. Le phénomène d'anticipation existe avec un diagnostic de LLC chez les parents à l'âge de 71,5 ans et chez les descendants à 55,5 ans. De plus, le risque relatif est 8,5 (6,1-11,7) fois plus élevé chez les descendants de patients avec une LLC, 9,9 (6,8-14,3) fois plus élevé s'il s'agit d'hommes avec une LLC au diagnostic et 6,7 (4,4-10,2) fois plus élevé s'il s'agit de femmes.

Les techniques de séquençage du génome ont permis d'identifier aussi de nombreuses mutations somatiques (acquises) qui ne sont pas spécifiques de la maladie et qui contribuent à l'hétérogénéité de la maladie ; mutations de *NOTCH1* (12,2 %) associées à un profil non muté (20,4 vs 7 %), à une trisomie 12 [29, 30] et à un risque plus élevé de transformation en syndrome de Richter (23 % vs 1,3 %), mutation de *MYD88* (*Myeloid differentiation primary response gene 88*) (2,9 %), mutations de *XPO1* (exportine-1) (2,4 %), de *KLHL6* (1,8 %), de *CCND2* ou délétions en 13q14 ou en 6q14-q22, mutation également de *SF3B1* présentes dans environ 10 % des cas et observée aussi dans les syndromes myélodysplasiques.

Les données épidémiologiques sur la macroglobulinémie de Waldenström sont-elles identiques à celles de la LLC ?

Le lymphome lymphoplasmocytaire (LPL) est analysé simultanément avec la macroglobulinémie de Waldenström (MW) dans la plupart des études épidémiologiques.

Avec environ 1 250 nouveaux cas en 2012, la MW est une hémopathie lymphoïde plus rare que la LLC. L'âge médian des patients au diagnostic est identique à celui de la LLC : 73 ans chez l'homme et 74 ans chez la femme. Il existe, comme dans la LLC, une forte prédominance masculine, avec 800 cas chez l'homme (64 %) et 450 cas chez la femme. L'incidence standardisée sur la population mondiale est plus faible que celle observée dans la LLC : 1,3/100 000 personnes/année chez l'homme et 0,6 chez la femme.

La SR établie sur les données de survie analysées en 2013 chez les patients avec une MW enregistrée entre 1989 et 2004 (mise à jour du statut vital au 1^{er} janvier 2008) est de 72 % chez la femme et de 66 % chez l'homme à 5 ans. Elle est de 47 % chez la femme et de 44 % chez l'homme à 10 ans [2]. Ces données montrent que la MW a un pronostic plus réservé que celui de la LLC. Les dernières données disponibles, réalisées sur la période 2005-2010 chez 1 345 patients, 849 hommes (63,1 %) et 496 femmes (36,9 %), montrent qu'à 5 ans, l'OS est de 65 % et la SR de 76 %, avec des OS et SR meilleures chez la femme et diminuant avec l'âge. La SR passe à 5 ans de 94 % dans la tranche d'âge 15-55 ans à 65 % pour la tranche d'âge 75 ans et plus. La survie à 5 ans s'améliore, quelle que soit la tranche d'âge analysée, passant pour la SR standardisée

de 88 % pour la période 1995-1998 à 93 % pour la période 2005-2010 dans les deux sexes. Les améliorations des survies sont aussi observées dans les études américaines ou européennes [21-23].

Il existe aussi des formes familiales de LPL/MW. Dans une étude suédoise comprenant 2 144 patients avec un LPL/MW, 8 279 contrôles, 6 177 parents au premier degré des patients avec la maladie et 24 609 contrôles, les parents au premier degré des patients avec un LPL/MW ont un risque augmenté de développer un LPL/MW ou une autre maladie lymphoproliférative chronique, notamment un lymphome malin non hodgkinien, ou de gammopathies monoclonales de signification indéterminée (MGUS) mais pas celui de lymphome de Hodgkin ou de myélome multiple [24].

■ **Quel est le risque de cancers secondaires chez les patients avec une LLC ou une MW ?**

Le risque de cancers secondaires [25] est connu dans la LLC, notamment celui de carcinome neuroendocrine cutané primitif à cellules de Merkel [26]. Il existe également chez les patients atteints de MW un risque de cancer secondaire augmenté de 49 fois par rapport à la population générale : 681 cancers secondaires ont été identifiés chez 4 676 patients suivis pour une MW, correspondant à un SIR de 1,49 (IC 95 % : 1,38–1,61) [27]. Ces données doivent nous inciter à une surveillance prolongée des patients atteints de LLC ou de MW.

CONCLUSION

Les données épidémiologiques sont essentielles car elles permettent notamment de surveiller les variations temporelles et spatiales de la LLC et de la MW. Les données d'incidence mettent en évidence une absence de modification des taux standardisés sur la population mondiale, mais des variations ethniques avec une incidence de la LLC faible en Asie. La présence d'une LLC ou d'une MW dans la famille augmente le risque de LLC et/ou de MW. Les données des survies globales et relatives montrent des améliorations significatives, qui devraient s'amplifier avec le temps, compte tenu de l'introduction de nouvelles drogues efficaces dans la LLC et dans la MW, comme les inhibiteurs de BTK, de PI3K ou de Bcl-2. Le risque de cancer secondaire est augmenté chez les patients avec une LLC ou une MW. Ce risque impose une surveillance continue de ces patients, même s'ils ne sont pas traités.

RÉFÉRENCES

1. Landgren O, Albitar M, Ma W, *et al.* B-cell clones as early markers for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 659-67.
2. Monnereau A, Remontet L, Maynadié M, *et al.* Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Partie 2 – Hémopathies malignes. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, 2013, 88 p.
3. Monnereau A, Troussard X, Belot A, *et al.* pour le French Network of Cancer Registries (FRANCIM). Unbiased estimates of long-term net survival of hematological malignancy patients detailed by major subtypes in France. *Int J Cancer* 2013 ; 132 : 2378-87.
4. Catovsky D, Wade R, Else M. The clinical significance of patients' sex in chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2014 ; 99 : 1088-94.
5. Smith BD, Smith GL, Hurria A, Hortobagyi GN, Buchholz TA. Future of cancer incidence in the United States: burdens upon an aging, changing nation. *J Clin Oncol* 2009 Jun ; 27 : 2758-65.
6. Weir HK, Thompson TD, Soman A, Møller B, Leadbetter S. The past, present, and future of cancer incidence in the United States: 1975 through 2020. *Cancer* 2015 ; 121 : 1827-37.
7. Clarke CA, Glaser SL, Gomez SL, *et al.* Lymphoid malignancies in U.S. Asians: incidence rate differences by birthplace and acculturation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011 ; 20 : 1064-77.
8. Coombs CC, Falchi L, Weinberg JB, Ferrajoli A, Lanasa MC. Chronic lymphocytic leukemia in African Americans. *Leuk Lymphoma* 2012 ; 53 : 2326-9.
9. Brenner H, Gondos A, Pulte D. Trends in long-term survival of patients with chronic lymphocytic leukemia from the 1980s to the early 21st century. *Blood* 2008 ; 111 : 4916-21.
10. Nabhan C, Aschebrook-Kilfoy B, Chiu BC, *et al.* The impact of race, ethnicity, age, and sex on clinical outcome in chronic lymphocytic leukemia: a comprehensive SEER analysis in the modern era. *Leuk Lymphoma* 2014 ; 55 : 2778-84.
11. Shanafelt TD, Rabe KG, Kay NE, *et al.* Age at diagnosis and the utility of prognostic testing in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2010 ; 116 : 4777-87.
12. Wu SJ, Huang SY, Lin CT, Lin YJ, Chang CJ, Tien HF. The incidence of chronic lymphocytic leukemia in Taiwan, 1986-2005: a distinct increasing trend with birth-cohort effect. *Blood* 2010 ; 116 : 4430-5.
13. Tomomatsu J, Isobe Y, Oshimi K, *et al.* Chronic lymphocytic leukemia in a Japanese population: varied immunophenotypic profile, distinctive usage of frequently mutated IGH gene, and indolent clinical behavior. *Leuk Lymphoma* 2010 ; 51 : 2230-9.
14. Yang S, Li J, Gale RP, Huang X. The mystery of chronic lymphocytic leukemia (CLL): Why is it absent in Asians and what does this tell us about etiology, pathogenesis and biology? *Blood Rev* 2015 ; 29 : 205-13.
15. Sant M, Minicozzi P, Mounier M, *et al.* EURO CARE-5 Working Group. Survival for haematological malignancies in Europe between 1997 and 2008 by region and age: results of EURO CARE-5, a population-based study. *Lancet Oncol* 2014 ; 15 : 931-42.
16. Abrisqueta P, Pereira A, Rozman C, *et al.* Improving survival in patients with chronic lymphocytic leukemia (1980-2008): the Hospital Clinic of Barcelona experience. *Blood* 2009 ; 114 : 2044-50.
17. Shirley MH, Sayeed S, Barnes I, Finlayson A, Ali R. Incidence of haematological malignancies by ethnic group in England, 2001-7. *Br J Haematol* 2013 ; 163 : 465-77.
18. Di Bernardo MC, Crowther-Swanepoel D, *et al.* A genome-wide association study identifies six susceptibility loci for chronic lymphocytic leukemia. *Nat Genet* 2008 ; 40 : 1204-10.

19. Goldin LR, Björkholm M, Kristinsson SY, Turesson I, Landgren O. Elevated risk of chronic lymphocytic leukemia and other indolent non-Hodgkin's lymphomas among relatives of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2009 ; 94 : 647-53.
- Rebora P, Lee M, Czene K, Valsecchi MG, Reilly M. High risks of familial chronic lymphatic leukemia for specific relatives: signposts for genetic discovery? *Leukemia* 2012 ; 26 : 2419-21.
20. Sekhar J, Sanfilippo K, Zhang Q, Trinkaus K, Vij R, Morgensztern D. Waldenström macroglobulinemia: a surveillance, epidemiology, and end results database review from 1988 to 2005. *Leuk Lymphoma* 2012 ; 53 : 1625-6.
21. Kristinsson SY, Eloranta S, Dickman PW, et al. Patterns of survival in lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinemia: a population-based study of 1,555 patients diagnosed in Sweden from 1980 to 2005. *Am J Hematol* 2013 ; 88 : 60-5.
22. Castillo JJ, Olszewski AJ, Kanan S, Meid K, Hunter ZR, Treon SP. Overall survival and competing risks of death in patients with Waldenström macroglobulinaemia: an analysis of the surveillance, epidemiology and end results database. *Br J Haematol* 2015 ; 169 : 81-9.
23. Kristinsson SY, Goldin LR, Turesson I, Björkholm M, Landgren O. Familial aggregation of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinemia with solid tumors and myeloid malignancies. *Acta Haematol* 127 : 173-7.
24. Brewer JD, Shanafelt TD, Otley CC, et al. Chronic lymphocytic leukemia is associated with decreased survival of patients with malignant melanoma and Merkel cell carcinoma in a SEER population-based study. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 843-9.
25. Castillo JJ, Olszewski AJ, Hunter ZR, Kanan S, Meid K, Treon SP. Incidence of secondary malignancies among patients with Waldenström macroglobulinemia: An analysis of the SEER database. *Cancer* 2015 ; 121 : 2230-6.
26. Tsimberidou AM, Wen S, McLaughlin P, et al. Other malignancies in chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 904-10.
-

Magali
Le Garff-Tavernier*,
Marie-Christine Béné**

* Service d'hématologie
biologique, Hôpital

Pitié-Salpêtrière, Paris

** Service d'hématologie
biologique, CHU de Nantes,
Nantes

Diagnostic cytologique et immunophénotypique des syndromes lymphoprolifératifs chroniques B

L'examen cytologique sur frottis sanguin coloré au May-Grünwald Giemsa et l'étude immunophénotypique par cytométrie en flux (CMF) de la population cellulaire pathologique constituent les étapes indispensables pour le diagnostic de la LLC, hémopathie la plus fréquente des syndromes lymphoprolifératifs chroniques B (SLPB). Ces techniques permettent également de diagnostiquer les autres SLPB (dont la dernière classification est celle de l'Organisation mondiale de la santé [1]) lorsqu'ils présentent une phase leucémique et peuvent être appliquées à la moelle osseuse.

Comment diagnostiquer une LLC ?

La LLC est une accumulation monoclonale de petits lymphocytes B matures dans le sang, la moelle osseuse et les ganglions. Selon les recommandations de l'*International workshop on CLL (iwCLL)*, son diagnostic repose sur la présence d'au moins $5 \times 10^9/L$ lymphocytes B monotypiques sanguins [2]. Une LLC doit être évoquée devant toute hyperlymphocytose de l'adulte persistant depuis au moins 3 mois. Le diagnostic est facilement posé par la numération, l'aspect cytologique et l'immunophénotypage des lymphocytes sanguins en CMF. Des anomalies des autres lignées, anémie et thrombopénie, peuvent être observées et sont prises en compte dans les classifications de Binet et de Rai.

■ Cytologie

L'analyse du frottis sanguin constitue la première étape du diagnostic de toute hyperlymphocytose. Dans sa forme typique, la lymphocytose de la LLC est constituée de petits lymphocytes matures très proches du petit lymphocyte normal, avec un cytoplasme peu étendu (rapport nucléocytoplasmique élevé). Le noyau, régulier, présente des renforcements sombres, nettement séparés par des espaces plus clairs, donnant l'impression de mottes chromatiniennes. Les nucléoles ne sont pas ou peu visibles. Le cytoplasme est homogène, faiblement basophile et dépourvu de granulations. Des variations morphologiques existent d'un patient à l'autre, et si un contingent de prolymphocytes peut être retrouvé, il ne doit pas dépasser 10 % des éléments de la formule. Le frottis sanguin permet aussi d'observer des noyaux nus appelés ombres de Gümprécht (*smudge cells*), très évocatrices de LLC. Elles correspondent à des artefacts de réalisation du frottis, liés à une fragilité cellulaire conférée par une expression réduite de la vimentine, protéine

du cytosquelette essentielle pour la rigidité et l'intégrité des lymphocytes. Un pourcentage faible d'ombres de Gümprecht est un facteur de pronostic défavorable, mais leur décompte semi-quantitatif dépend du mode d'étalement manuel ou automatisé du frottis sanguin.

■ Immunophénotype

Le diagnostic de LLC est affirmé par l'étude des marqueurs membranaires lymphocytaires en CMF. L'appartenance des lymphocytes à la lignée B est déterminée par l'expression du marqueur pan-B CD19. Le clone B exprime la même immunoglobuline de surface (slg), ce qui est détecté indirectement par l'identification de sa chaîne légère, kappa ou lambda, permettant d'affirmer la monotypie. Les slg constituant le récepteur pour l'antigène (BCR) sont en densité plus faible sur les cellules de LLC que sur les lymphocytes normaux. Ceci se traduit par une densité plus faible des molécules de costimulation CD79. On note aussi une diminution de l'expression de CD22 et de CD20, se traduisant pour ce dernier par la disparition de l'épitope FMC7. L'antigène pan-T CD5 et CD23, marqueur d'activation des lymphocytes B, sont présents de façon quasi constante sur les cellules de LLC. Ces caractéristiques phénotypiques homogènes ont permis d'établir un score dit RMH (Royal Marsden Hospital) ou « score de Matutes » car décrit par le docteur Estella Matutes (Tableau I), qui est de 4 ou 5 dans la LLC [3]. Un score strictement inférieur à 3 oriente vers un autre SLPB. Un score ambigu à 3 fait évoquer une LLC atypique. Les cellules de LLC sont par ailleurs fréquemment CD200⁺, CD43⁺ et CD81^{dim}. Des marqueurs pronostiques ont été proposés, comme la présence de CD38, CD49d ou l'hyperexpression cytoplasmique de ZAP-70 mais ceux-ci ne sont pas utilisés en pratique quotidienne.

Tableau I

Score de Matutes/Moreau.
La somme des points obtenus donne le score de Matutes qui est de 4 ou 5 dans les LLC. Un score égal à 3 permet d'évoquer une LLC atypique ou un autre SLPB et un score < 3 exclut le diagnostic de LLC.

Marqueurs	Points	
	0	1
Intensité des Ig de surface	Modérée/forte	Faible
CD5	-	+
CD23	-	+
FMC7	+	Faible/-
CD22 ou CD79b	+	Faible/-

+ : expression positive
- : absence d'expression.

■ Formes frontières

Lorsque des lymphocytes cytologiquement et immunophénotypiquement similaires à ceux de la LLC sont observés à un taux inférieur à $5 \times 10^9/L$, il faut évoquer une lymphocytose B monoclonale (*monoclonal B-cell lymphocytosis* [MBL]) ou le passage sanguin de cellules de lymphome lymphocytaire (*small lymphocytic lymphoma* [SLL]).