

Leucémie à tricholeucocytes (Hairy cell leukemia), une réalité au Congo ; à propos de 10 observations.

A. Elira Dokekias (1), B. Bikandou (2), G. Dhello (2), M. Chasen (3), A. Martin (2) & M. Raphaël (2)

(1) Service hématologie, CHU Brazzaville, BP 32, Congo.

(2) Services hématologie biologique et anatomie pathologique, Hôpital Avicenne, Bobigny, France.

(3) Sandton Oncology Centre, 2100 Sandton, South Africa.

Manuscrit n°2460. "Santé publique". Reçu le 5 août 2002. Accepté le 21 janvier 2003.

Summary: Hairy cell leukemia; report of 10 cases. Real occurrences in Congo.

Hairy cell Leukaemia (HCL) is a rare chronic lymphoid hemoproliferation. Few studies have been carried out in this area in sub-Saharan Africa.

Between January 1993 and December 1999, 10 cases (6 men and 4 women, average age: 43,3) of HCL were registered in the haematology service of the University hospital Centre of Brazzaville (UHCB). As far as the socio-professional and environmental risk is concerned, three patients have probably been exposed: one as a workman in wood working industry and the other two as exposed to hydrocarbons manipulation for at least ten years. Retroviral serology tests were negative for HIV and HTLV I/II. From a clinical standpoint, patients all presented large spleen, which was misinterpreted as being of malarial origin associated with severe pancytopenia. Histological and immunohistological assays were instrumental in making the correct diagnosis. Chemotherapy could not be systematically offered due to lack of means.

Splenectomy was performed, and for 2 patients who were sent abroad, this was followed by administration of interferon alpha. This study once again highlights the difficulty of clinical management of malign hemopathies in sub-Saharan Africa.

Résumé :

La leucémie à tricholeucocytes (HCL) est une hémoprolifération lymphoïde chronique très rare. En Afrique subsaharienne, très peu d'études ont été réalisées.

Entre janvier 1993 et décembre 1999, 10 cas ont été recensés dans le service d'hématologie du Centre hospitalier et universitaire de Brazzaville : 6 patients de sexe masculin et de 4 de sexe féminin, dont la moyenne d'âge était de 43,3 ans (extrêmes 18 et 60 ans). Au plan du risque socio-professionnel et environnemental, on pouvait noter des possibilités d'exposition chez trois patients : l'un dans l'industrie du bois et les deux autres pouvant avoir été ou ayant été en contact avec des dérivés d'hydrocarbures. La sérologie rétrovirale (VIH et HTLV I/II) s'est révélée négative. La symptomatologie clinique est dominée par une splénomégalie latente, bien que souvent monstrueuse, étioposée souvent à tort "rate palustre", associée à une pancytopenie sévère. L'histologie et l'immunocytochimie ont été déterminantes pour le diagnostic, en particulier grâce à une collaboration fructueuse avec l'hôpital Avicenne (France).

Le traitement, très limité par l'insuffisance des moyens, a consisté, dans la majorité des cas, en une splénectomie pour supprimer l'hypersplénisme et en l'administration d'Interféron alpha dans deux cas de malades évacués sanitaires.

hairy cell
leukemia
splenomegalia
splenectomy
hospital
Brazzaville
Congo
Sub-Saharan Africa

leucémie
tricholeucocyte
splénomégalie
splénectomie
hôpital
Brazzaville
Congo
Afrique intertropicale

Introduction

La leucémie à tricholeucocytes fait partie des hémopathies lymphoïdes B décrites initialement par BOURONCLE *et al.* (1) comme des leucémies du système réticulo-endothélial. On estime son incidence annuelle à 600 cas aux États-Unis. La leucémie à tricholeucocytes représente environ 2 % des leucémies de l'adulte (2). Au niveau du continent africain, les travaux restant très limités, la prévalence de cette maladie n'est pas connue.

La présente étude décrit les premiers cas congolais.

Malades et méthodes

Malades

Il s'agit de 10 patients, âgés de 18 à 60 ans, hospitalisés dans le service d'hématologie du Centre hospitalier et universitaire de Brazzaville entre janvier 1993 et décembre 1999. Au cours de cette période, ce service a hospitalisé 3854 patients, ce qui correspond, pour la leucémie à tricholeucocytes, à une fréquence de l'ordre de 0,25 %. Les patients (4 de sexe féminin et 6 de sexe masculin) étaient issus des différentes couches sociales de la population de Brazzaville et de ses environs.

Méthodologie

L'enquête rétrospective a porté sur l'analyse des dossiers. Le diagnostic de leucémie à tricholeucocytes a été porté sur la mise en évidence des tricholeucocytes sur frottis de sang, frottis de moelle osseuse et/ou de rate, et confirmé, dans certains cas, par l'utilisation de marqueurs immunologiques.

L'analyse histologique a été réalisée dans la majorité des cas grâce à une collaboration avec le service d'hématologie biologique de l'hôpital Avicenne et, dans deux cas, avec le Sandton Oncology Centre vers lequel deux évacuations sanitaires ont été possibles.

Résultats et analyses de résultats

Le tableau I présente un résumé de chaque cas.

Patients

Six sont de sexe masculin et 4 de sexe féminin. L'âge moyen est de 43,3 ans (extrêmes 18 et 60 ans). Toutes les couches de la population sont représentées avec, semble-t-il, une prédominance de la couche la plus défavorisée. Un ouvrier travaille

le bois dans une industrie de type artisanale, un second manipule des dérivés d'hydrocarbures et un troisième travaille dans une brasserie. Tous les autres patients ont des activités qui semblent totalement exemptes de risque mutagène.

Clinique

Le symptôme prédominant est la splénomégalie. Elle est très importante et retrouvée dans tous les cas. Elle est souvent latente, considérée la plupart du temps comme palustre et traitée par chloroquine sans succès. Elle est associée, dans un cas, à des hémorragies cutanées et, dans un autre cas, à des hémorragies muqueuses. Des signes généraux (fièvres, sudations abondantes et amaigrissement) sont retrouvés chez la majorité des patients.

Biologie

L'hémogramme permet de retrouver une pancytopenie dans 8 cas sur 9 et une bicytopenie chez un patient.

La pancytopenie est généralement sévère, le taux moyen d'hémoglobine étant de 5,83 g/dl (extrêmes : 3,8 et 10,8 g/dl), celui des neutrophiles de $0,52 \cdot 10^9/l$ (extrêmes 0,38 et $1,3 \cdot 10^9/l$), et celui des plaquettes de $37,9 \cdot 10^9/l$ (extrêmes $12 \cdot 10^9/l$ et $55 \cdot 10^9/l$).

Tableau I.

	Résumés cliniques. Clinical summaries.				
	cas 1 OKA... CIS (H) élève 18 ans	cas 2 NGA... A.(H) enseignant 52 ans	cas 3 KAN... Si (H) ouvrier 33 ans	cas 4 KIL... H (H) paysanne 57 ans	cas 5 MOUE... OK (F) paysanne 56 ans
clinique	1993 évacuation Nord Congo pyrexie 40°C, pâleur purpura. Rate V* hépatomégalie	1994 fébricule, sudations, amaigrissement rate V*, pâleur intense hépatomégalie modérée	1995 inconfort abdominal splénomégalie V* sudations fébricule	1995 gêne abdominale splénomégalie V* hépatomégalie modérée • lithiase VB à échographie	1996 fièvre, gingivorragies, pâleur splénomégalie IV* hépatomégalie modérée purpura pétechial amaigrissement
biologie	Hb :5,7 Ht :19,8 VGM: 79 GB 1,5 neutro : 0,38.10 ⁹ /l plaq. : 18.10 ⁹ /l VS: 84mm (1 ^{re} h) uricémie: 83mg/l	Hb : 4,2 Ht :13,4 VGM: 92 neutro : 0,25.10 ⁹ /l plaq. : 2510 ⁹ /l VS :107mm (1 ^{re} h) uricémie: 76mg/l	Hb :7,9 Ht :26,4 VGM: 70,2 neutro : 0,2.10 ⁹ /l plaq. : 4310 ⁹ /l VS: 140mm (1 ^{re} h)	Hb :6,3 Ht :18,4 VGM: 91,4 neutro : 0,45.10 ⁹ /l plaq. : 5410 ⁹ /l	Hb : 4,5 Ht 13,8 VGM: 80,2 neutro 0,5.10 ⁹ /l plaq. : 12.10 ⁹ /l VS :101mm (1 ^{re} h)
moelle et/ou rate histologie immuno-histologie	myélogramme : négatif moelle osseuse fibreuse à la biopsie infiltration tricholeucocytes (CHU Liège)	myélogramme : infiltration 16 % de tricholeucocytes CHU BZV, Avicenne	myélogramme négatif biopsie osseuse et rate localisation médullaire et splénique d'une HCL (histo+immunomarquage) Avicenne	biopsie osseuse : myélofibrose modérée infiltration HCL 10-15% Leu 26 positive DBA 44 positif (Avicenne)	PBO et rate infiltration par HCL Leu 26 + DBA 44 + (Avicenne)
évolution et traitement	refus splénectomie décès 2 mois après par choc septique et hémorragique	splénectomie décès immédiat par choc et hémorragie	splénectomie : succès bilan 1999 : stable Hb : 9-10g/l GB : 3,5.10 ⁹ /l	IFN X 6 mois évolution Ok rechute 1997 splénectomie Ok (1999)	IFN x 1 mois hémodogramme normal puis splénectomie suivi jusqu'en 1997 perte de vue
	cas 6 ISS... TH (H) étudiant 25 ans	cas 7 MOU... HEL paysanne 38 ans	cas 8 MFI... KO (H) officier supérieur 52 ans	cas 9 BIB... MAD (H) ouvrier 52 ans	cas 10 OND... Paul (F) paysanne 60 ans
clinique	1996 splénomégalie V fièvre prolongée amaigrissement	1997 asthénie fièvre gingivorragies splénomégalie IV*	1997 asthénie, pâleur ++ splénomégalie III* pyrexie	1998 pâleur splénomégalie V* amaigrissement	1999 splénomégalie IV* (splénalgies)
biologie	Hb :6,9 Ht :19,2 VGM: 78 neutro : 0,68.10 ⁹ /l plaq. :46.10 ⁹ /l VS: 84mm (1 ^{re} h)	Hb : 4 Ht :16,2 VGM: 82 neutro : 0,42.10 ⁹ /l plaq. : 15.10 ⁹ /l VS :102mm (1 ^{re} h)	Hb : 3,8 Ht :10,8 VGM: 81 neutro : 0,3.10 ⁹ /l plaq. : 22.10 ⁹ /l VS: 88mm (1 ^{re} h)	Hb :4,4 Ht :14,6 VGM: 88 neutro : 0,8.10 ⁹ /l plaq. : 5510 ⁹ /l VS: 122mm (1 ^{re} h)	Hb :10,6 Ht :27,8 VGM: 87 neutro : 1,3.10 ⁹ /l plaq. : 89.10 ⁹ /l VS :58mm (1 ^{re} h)
moelle et/ou rate histologie immuno-histologie	myélogramme : négatif rate : localisation splénique HCL (Sandton/EVASA) Afrique du sud	myélogramme : non contributif rate : infiltration par tricholeucocytes infiltration B, CD 20 + DBA 44 positive.	myélogramme : pauvre biopsie osseuse infiltration par HLC (Sandton Afrique du sud)	myélogramme : + HCL rate : confirmation par histo et immunomarquage (Avicenne)	biopsie : myélofibrose + intestinale majeure L 26 positivité (CD20) CD76 (DBA 44) positif
évolution et traitement	IFN 2 DCA évolution OK réside à Joburg	splénectomie correction hypersplénisme stabilité maintenue jusqu'à 1998 et 2001	IFN x 2 mois évolution OK rupture médicaments pendant la guerre, décès janvier 1998	splénectomie : évolution : pas d'hypersplénisme à ce jour	refus splénectomie patiente perdue de vue (12 mois) puis splénectomie acceptée évolution stable

* Stadification de la splénomégalie évaluée selon HACKETT/ Different stages of the mentoned splenomegaly according to HACKETT

Les sérologies VIH et HTLV I/II sont négatives dans tous les cas.

Cytologie et histologie

L'examen cytologique du sang périphérique (concentré hémoleucocytaire) n'a permis d'évoquer le diagnostic que dans deux cas (n° 5 et n° 8). Le myélogramme, souvent non contributif en raison de la fibrose médullaire, a permis de diagnostiquer deux autres cas. Les phosphatases acides n'ont pas été recherchées. L'histologie a été déterminante pour le diagnostic.

Les prélèvements (biopsie ostéo-médullaire et rate après splénectomie pour hypersplénisme) ont été expédiés à l'hôpital Avicenne (France) (7 cas) et au centre hospitalier et universitaire de Liège (1 cas). Des colorations spéciales et surtout l'immunomarquage ont permis le diagnostic à partir des prélèvements osseux ou des fragments spléniques.

Traitement et évolution

Sept patients qui présentaient un hypersplénisme ont été splénectomisés, avec un décès en post-opératoire immédiat.

Un patient, évacué sanitaire en Afrique du Sud, a bénéficié d'un traitement par Interféron alpha 2b puis par 2 chlorodésoxyadénosine. Il est actuellement en cours de rémission.

Un patient est décédé deux mois après son admission, après avoir refusé d'être splénectomisé.

Un dernier patient a bénéficié d'un traitement par Interféron alpha 2b pendant deux mois avec réponse favorable. Ce traitement a malheureusement dû être interrompu en raison de la guerre civile et le patient est décédé en janvier 1998.

Discussion

La leucémie à tricholeucocytes est une hémopathie maligne rare. Cette étude, qui porte sur 10 cas recensés en sept ans, est l'une des plus importantes réalisée en Afrique subsaharienne. Elle est néanmoins modeste comparée à la revue des cas proposée par FLANDRIN (5).

L'âge moyen de nos patients (43,3 ans) est identique à celui des cas rapportés par NAGELI (8) et STAINES (12). L'affection a une prédominance masculine avec un ratio H/F estimé à 1,5, proche des cas japonais, cité par FLANDRIN (5). Notre série est trop limitée pour que nous puissions extrapoler et comparer nos résultats à ceux des grandes séries préalablement citées, d'autant qu'il faut noter une prédominance assez importante de la population féminine par rapport à la population masculine au Congo.

L'exposition aux solvants organiques et aux radiations ionisantes joue un rôle important déjà documenté dans la survenue des leucémies. STAINES et CARTWRIGHT (12) décrivent une association significative entre exposition aux solvants organiques et aux dérivés des hydrocarbures et la survenue de leucémie à tricholeucocytes. L'étude analytique des facteurs professionnels et environnementaux de nos différents patients fait apparaître des possibilités d'exposition pour trois d'entre eux: un ouvrier travaillant depuis trois ans dans une brasserie dans laquelle sont utilisés, d'après notre enquête, des dérivés d'hydrocarbures, un second ouvrier qui manipule depuis plus de 10 ans des solvants organiques de nature indéterminée et un dernier patient travaillant dans l'industrie du bois exposé aux poussières de bois. Il paraît prudent toutefois, faute d'une étude plus complète, de lier ces trois cas de leucémie à un facteur de risque spécifique.

Au plan de la répartition ethnique et géographique (régionale), il paraît également difficile de rechercher une quelconque particularité ou originalité congolaise, non seulement en raison du caractère très limité de notre série, mais encore en raison du fait que les porteurs de splénomégalie sont loin, comme nous l'avons dit, d'être hospitalisés et lorsqu'ils le sont, ils ne le sont pas fatalement dans notre service.

Le tableau clinique présenté par nos 10 patients est caractérisé par la constance d'une splénomégalie évoluant depuis plusieurs mois, la prédominance d'un syndrome anémique et des complications infectieuses souvent révélatrices de la maladie. La revue des différentes études fait apparaître que, dans près de 75 % des cas, c'est la splénomégalie qui conduit au diagnostic (1, 7, 9, 11). Dans notre série, avant l'admission, la splénomégalie est souvent latente et évolue dans certains cas depuis plus d'une année. En zone tropicale où le paludisme sévit à l'état endémique, les splénomégalies sont fréquentes et le premier réflexe, en présence d'une grosse rate, est de porter un diagnostic de splénomégalie tropicale palustre. Ce n'est que l'échec du traitement par la chloroquine pendant plusieurs semaines, associé à l'apparition de complications liées à l'insuffisance médullaire, qui finissent par conduire les patients vers notre service dans le meilleur des cas.

Au plan biologique, la pancytopenie sévère traduit non seulement l'évolution naturelle de la maladie, mais aussi l'admission tardive de nos patients. La présence d'une pancytopenie associée à une neutropénie et une monocytopenie est retrouvée dans plus de 75 % des cas (4, 7). Sa sévérité reflète l'ampleur des complications infectieuses et/ou hémorragiques retrouvées à l'entrée.

L'examen d'un frottis de sang périphérique ou obtenu à partir d'un concentré hémoleucocytaire, ce qui permet souvent d'identifier les tricholeucocytes, n'a permis, dans notre série, d'évoquer le diagnostic que dans 2 cas sur 10. Ce faible pourcentage semble être imputable à un manque d'attention de nos cytologistes, inattention qui a certainement joué un rôle important dans le fait qu'il a fallu attendre 1993 pour porter le diagnostic du premier cas de leucémie à tricholeucocyte au Congo.

FLANDRIN (5) et TROUSSARD (13) décrivent la constance des tricholeucocytes sur un examen attentif du frottis sanguin. Ils soulignent en même temps les difficultés de réaliser une aspiration médullaire en vue d'un myélogramme sur une moelle osseuse souvent fibreuse.

Mais le diagnostic positif de leucémie à tricholeucocytes dans notre série a surtout été porté, ou le cas échéant confirmé, par l'examen histologique et immunohistochimique. En effet, la splénectomie, réalisée dans un but thérapeutique pour hypersplénisme, a permis l'expédition à l'hôpital Avicenne (Professeur M. RAPHAËL/Antoine MARTIN) de fragments de rate pour étude histologique. Dans certains cas, l'analyse du tissu splénique a été associée à celle des fragments osseux issus de la biopsie ostéomédullaire expédiés dans le même service. La concordance des lésions décrites au niveau de la rate et/ou l'étude du tissu médullaire ont permis la description de la localisation médullaire et/ou splénique de la leucémie à tricholeucocytes. Le diagnostic histologique a été confirmé par l'immunomarquage utilisant l'anticorps anti DB A44. GROSBOSIS *et al.* (6), FLANDRIN (5) et TROUSSARD (13) soulignent l'importance de l'histologie et surtout de l'immunomarquage dans le diagnostic positif.

Au plan thérapeutique, il n'existe pas à ce jour un consensus nettement dégagé sur la stratégie à adopter (2, 3, 8, 10). La splénectomie demeure malheureusement, dans nos pays, le seul geste que l'on peut proposer au patient, malgré son

caractère agressif. Elle permet de corriger l'hypersplénisme (8, 11), mais n'élimine pas les tricholeucocytes.

Au milieu des années 80, des études ont démontré les effets bénéfiques du traitement par interférons malgré un certain nombre d'effets indésirables contrôlés par la prise de paracétamol. L'interféron alpha permet d'obtenir la régression de la splénomégalie et la normalisation des constantes hématimétriques. Des rechutes survenant 6 à 12 mois après l'arrêt du traitement permettent à nouveau de meilleures réponses. Trois de nos patients ont bénéficié de cette thérapie grâce à une évacuation sanitaire en Afrique du Sud dans un cas, sur fonds propres dans un autre cas, et grâce à une prise en charge de très courte durée (3 mois) par une organisation humanitaire dans un troisième cas.

Depuis les premières études sur les interférons, l'immunothérapie a beaucoup progressé. D'autre part, l'introduction dans la thérapeutique d'analogues des purines permet d'obtenir aujourd'hui des réponses satisfaisantes dans la plupart des cas et des rémissions de plus longue durée avec un temps de traitement plus court (2, 4, 7, 10). Parmi ces molécules, on peut citer la 2-déoxycytosine (Pentostatine®) et la 2-chlorodéoxyadénosine administrée à l'un de nos patients évacué sanitaire à Sandton. Mais ce sont des médicaments qui coûtent chers et qui, de ce fait, en l'absence de couverture sociale au Congo, ne sont accessibles qu'à un nombre extrêmement limité de patients.

Conclusion

La présente étude permet de dégager les faits marquants suivants :

- En matière de leucémie à tricholeucocytes, l'importance du volume de la splénomégalie initiale associée à la pancytopenie, constante, constitue le principal point d'appel diagnostique. La splénomégalie, ignorée, sous-estimée ou mal interprétée, évolue souvent depuis plusieurs mois. Il ne faut jamais oublier, ce qui est beaucoup trop souvent le cas, qu'une splénomégalie tropicale peut masquer une hémoprolifération lymphoïde. Le diagnostic cytologique peut être relativement aisé, à condition que le microscopiste y prête suffisamment d'attention.
- Sa confirmation par immunomarquage, par contre, pose davantage de problèmes dans les PVD où l'insuffisance des

moyens limite également le traitement à la seule splénectomie qui ne constitue qu'un pis-aller à visée essentiellement symptomatique.

- Le coût du traitement par Interféron alpha est de l'ordre de 11 000 euros, celui d'un traitement par la Pentostatine® ou par la 2-chlorodéoxyadénosine, à 38 000 euros. Ces traitements sont, pour l'heure, inaccessibles à la très grande majorité de nos patients. On peut craindre qu'ils le restent encore longtemps.

Références bibliographiques

1. BOURONCLE BA, WIESMAN BK & DOAN CA - Leukemic reticulo endothéliosis. *Blood*, 1958, **13**, 609-630.
2. CHESON BD & MARTIN A - Clinical trials in hairy cell leukaemia: currents status and future direction. *Ann intern Med*, 1987, **106**, 871.
3. CLAVEL J & FLANDRIN G - Épidémiologie des leucémies à tricholeucocytes. *Hématologie*, 1999, **5**, 295-299.
4. DUTCHER JP, SALVER KM & WIERNIK PH - Successful treatment of Hairy cell leukaemia with 2'- déoxycytosine after fail interferon's alpha or beta. *Am J clin oncol*, 1990, **13**, 290-293.
5. FLANDRIN G - La leucémie à tricholeucocytes. *Rev Fr Lab*, 1987, **163**, 53-61.
6. GROSOIS B, DERENNES V, CHALES G, BRACQ J, LANCIEU G et al. - Multiple bone localizations in Hairy cell leukaemia. Efficacy of treatment with alpha interferon. *Nouv Rev Fr Hematol*, 1986, **28**, 377-379.
7. LEGRAND O - Treatment of Hairy cell leukaemia with 2. Chlorodéoxyadénosine, identification of parameters predictive of adverse effects. *Br J Haematol*, 1997, **99**, 165-167.
8. NAGELI J & LANGE J - Indications, technique and outcome of laparoscopic splenectomy. *Ther Unisch*, 1997, **54**, 510-514.
9. ROCHANT H, CASTAIGNE S, CATOVSKY D, DELANNOY A, MICHAUX JL & TROUSSARD X - Leucémie à tricholeucocytes : Nouveaux choix thérapeutiques ? *Hématologie*, 1996, **3**, 251-261.
10. SAVEN A - Long term follow up of patients with hairy cell leukemia after cladribine treatment. *Blood*, 1998, **92**, 1918-1926.
11. SGRO M, BESNATI M & MASSAZZA C - Splenectomy: medical and surgical indications (observations on 95 cases) *Minerva chir*, 1979, **15**, 749-758.
12. STAINES A & CARTWRIGHT RA - Hairy cell leukaemia: Descriptive epidemiology and case control study. *Br J Haematol*, 1993, **85**, 714-717.
13. TROUSSARD X & FLANDRIN G - *Aspects habituels de la leucémie à tricholeucocytes: à propos d'une observation*. Les mercredis cytologiques de Necker. Mars 1995, n° 19.