

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Université Abou Bekr Belkaid
Tlemcen Algérie



جامعة أبي بكر بلقايد

تلمسان الجزائر



UNIVERSITE DE TLEMCCEN



Faculté de Médecine

Département de Médecine

Service d'hématologie clinique

MEMOIRE EN VUE D'OBTENTION DE DIPLOME EN MEDECINE

LE THEME :

Leucémie Lymphoïde Chronique Le devenir des patients en abstention thérapeutique au diagnostic

- ✚ SLIMANI CHAIMA
- ✚ TAHAR IBTISSEM
- ✚ KHALDI MERIEM ABIR
- ✚ KORSO TLEMSANI HIDAIA

Chef service : Pr N. MESLI

**Encadré par : Dr HOUTI née GUERD.N maitre assistante en hématologie.
: Dr CHEKAF ISMAHEN résidente en 4^{eme} année hématologie.**



DÉDICACE



SOYONS RECONNAISSANTS AUX
PERSONNES QUI NOUS DONNENT DU
BONHEUR ; ELLES SONT LES CHARMANTS
JARDINIERS PAR QUI NOS ÂMES SONT
FLEURIES »

MARCEL PROUST...

ON se doit d'avouer pleinement notre reconnaissance à toutes les personnes qui nous ont soutenu durant nos parcours, qui ont su nous hisser vers le haut pour atteindre notre objectif...

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, Le respect, la reconnaissance...

On dédie cette thèse...

A nos très chers parents

A qui on doit tout, et pour qui aucune dédicace ne saurait exprimer notre profond amour, notre gratitude, ni notre infinie reconnaissance. Pour l'ampleur des sacrifices et des souffrances que vous avez endurée pour pouvoir nous éduquer et pour notre bien-être : Que ce travail soit un témoignage de notre affection sincère.

A nos très chers frères et nos chères sœurs

En gage de notre profonde estime pour l'aide que vous nous avez apporté. Vous nous avez soutenu, réconforté et encouragé. On vous dédie ce travail en témoignage de l'amour qu'on a pour vous et qu'on a parvenue à vous rendre fier de vos sœurs. Puissent nos liens fraternels se consolider et se pérenniser encore plus.

A nos amis, qui se reconnaîtront .

A tous ceux ou celles qui nous sont chers et qu'on a involontairement omis de citer.

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.





REMERCIEMENT



Tout d'abord on tient à remercier DIEU, le tout puissant et Miséricordieux, qui nous a donné la force, l'intelligence et la Patience d'accomplir ce modeste travail.

On remercie très chaleureusement notre directeur de thèse, Docteur HOUTI NADIA NEE GUERD, qui malgré ses Nombreuse occupations, a accepté de prendre la direction de cette thèse en cours de route, vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de nous confier ce travail, on vous remercie pour votre confiance, votre disponibilité, pour votre patience et votre orientation qui ont Constitué un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être mené au bon port .votre dévouement au travail, votre modestie votre gentillesse impose le respect et représentent le modèle a suivre . ce fut très agréable de travailler avec vous .

Puisse ce travail être a la hauteur de la confiance que vous nous avez accordée.

MERCI

*Un grand merci a nos parents, maman, papa, vous êtes et avez été toujours présent pour nous soutenir dans les bons comme les mauvais moments. Merci d'avoir tout fait pour qu'on soit arrivée là aujourd'hui. **MERCI pour votre amour, MERCI pour tout !***





*À nos sœurs, nos frères qui ont toujours su trouver les mots
pour rire, pour nous changer les idées, et nous ont toujours
encouragée.*

*Merci à Dr CHAKKAF qui a consacré de son temps
Pour nous aider de l'élaboration du plan.*

**En guise de reconnaissance, je tiens à témoigner nos
Sincères remerciements à toutes les personnes qui ont
Contribués de près ou de loin au bon déroulement de notre
Stage de fin d'étude et à l'élaboration de ce modeste travail.**





LISTE DES ABREVIATIONS

Ac : anti corps

ADN : ACIDE DESOXYRIBO NUCLEIQUE

ADP : Adénopathie

Ag : Antigène

BCRi : B-cell Receptor signaling inhibitors

Bcl2 : B-cell lymphoma-2

BR : Bendamustine Rituximab

C : Cyclophosphamide

Cd : cluster de différenciation

CHOP : Cyclophosphamide Doxorubicine Vincristine Prednisone

CLB : Chlorambucil

COP : Cyclophosphamide Vincristine Prednisone

EPP : Electrophorèse des Protéines Plasmatiques

F : Fludarabine

Gr : globule rouge

Gb : globule blanc

IGVH : Immunoglobulin Variable region Heavy chain

LDH : Lactate Déshydrogénase

LDT : Temps de Dédoublément Lymphocytaire

LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique

Mo : moelle osseuse

NFS : Numération Formule Sanguine

NK : Natural Killers

PLQ : Plaquettes

PNN : Polynucléaires neutrophiles

Pc : Réponse complète

RPN : réponse non précise

Rp : réponse partielle

PS : Performance Status

R : Rituximab

RFC : Rituximab Fludarabine Cyclophosphamide

ZAP-70 : Zeta-chain-associated protein of 70kDa

β 2M : Beta-2 Macroglobuline



LISTE DES ILLUSTRATIONS

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : un schéma montrant les différents symptômes communs de la LLC.....	16
Figure 2 : un schéma montrant les différents aires ganglionnaires qui sont pris dans la classification de binet	21
Figure 3 : répartition des patients selon l'année de recrutement.....	35
Figure 4 : Répartition des patients selon les tranches d'âge	36
Figure 5 : répartition des patients selon le sexe	36
Figure 6 : Répartition des patients en fonction délai diagnostique	37
Figure 7 : Répartition des patients en fonction du PS.....	38
Figure 8 : Répartition des patients en fonction des comorbidités	38
Figure 9 : Répartition des patients en fonction des signes physiques.....	39
Figure 10 : Répartition des malades en fonction de la tranche de lymphocytose	40
Figure 11 : Répartition des patients en fonction du score de matutes	42
Figure 12 : Répartition des patients en fonction du score de binet.....	44
Figure 13 diagramme montrant l'évolution des patients	46
Figure 14 :: Répartition des patients en fonction du délai dévolution	47
Figure 15 : Répartition des patients en selon les protocoles thérapeutiques.....	48
Figure 16: diagramme montrant le suivi des patients.....	49

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Score de Matutes.....	17
Tableau 2:classification de rai 1975	18
Tableau 3 :classification de binet	21
Tableau 4: Répartition des patients selon les signes cliniques.....	39
Tableau 5: Répartition des patients selon la valeur d'Hémoglobine.....	41
Tableau 6: Répartition des patients selon le taux de plaquettes	41
Tableau 7: Répartition en fonction du test de Coombs direct.....	43
Tableau 8: Répartition en fonction du taux de LDH.....	43
Tableau 9: Répartition des patients en fonction du LDT.....	45



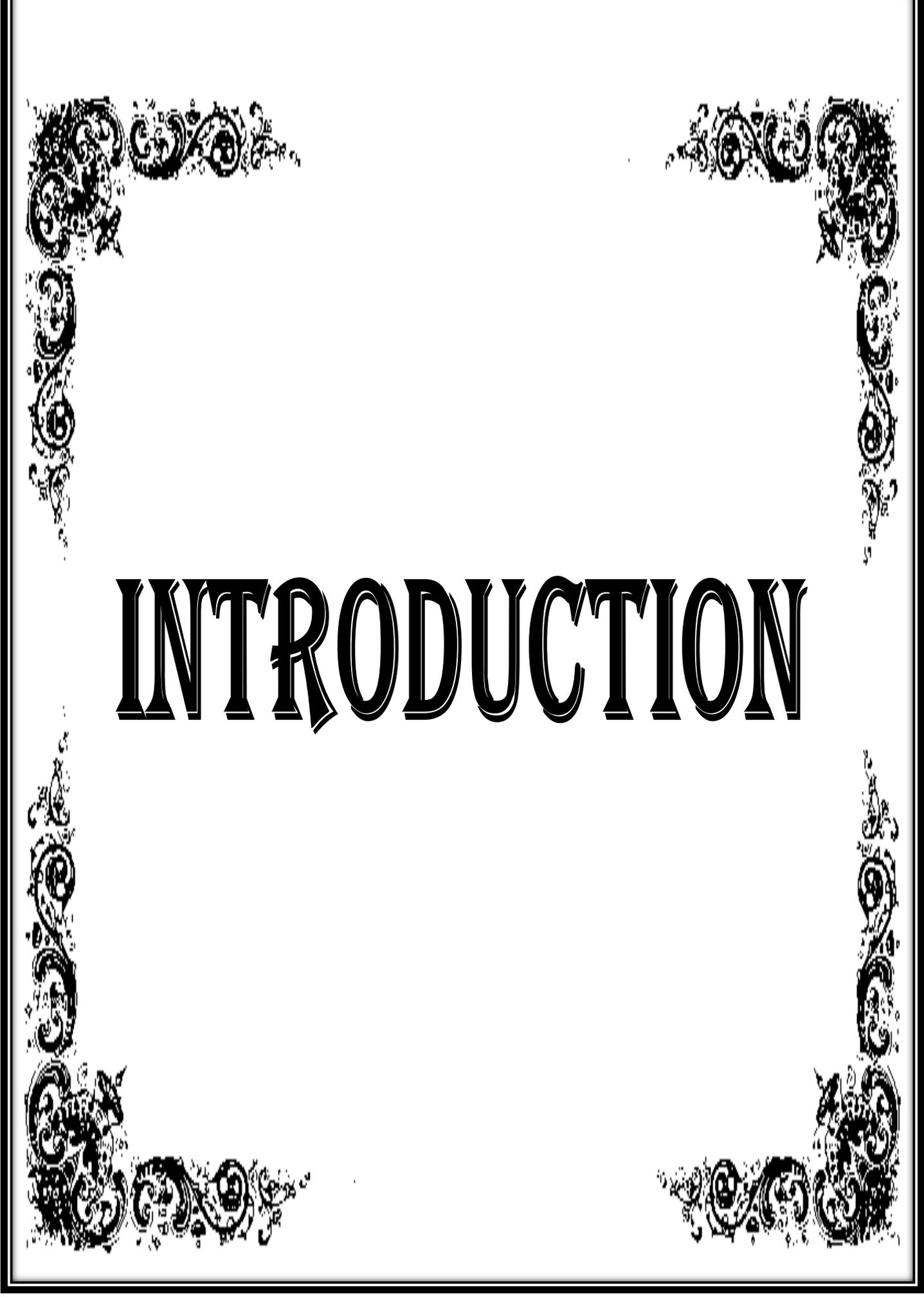
SOMMAIRE

TABLE DES MATIÈRES

Introduction :.....	
Problématiques :.....	4
Objectifs :.....	4
Partie théorique :	5
I. DEFINITION :.....	6
II. HISTORIQUE :.....	7
III. EPIDEMIOLOGIE :.....	8
III.1 Epidémiologie descriptive :	8
III.2 Epidémiologie analytique :	9
IV. PHYSIOPATHOLOGIE :.....	9
IV.1 Rappel physiologique :	9
IV.2 Physiopathologie de la LLC :.....	12
IV.3 Aspect moléculaire de la LLC :.....	14
V. ETUDE CLINIQUE :.....	15
V.1 Circonstances de découverte :	15
V.2 Les manifestations cliniques de LLC :	16
V.3 Les éléments Du Diagnostic :.....	16
V.4 Diagnostic positif de LLC :.....	17
VI. Diagnostic différentiel :	19
VII. Pronostic et évolution :	20
VII.1 Pronostic :.....	20
VII.1.1 :Classifications clinico-biologiques	20
VII.1.2 Autres facteurs pronostiques :	23
VII.2 Critères d'évolutivité et de progression de LLC :.....	26
VIII. La survie :.....	27
IX. Complications :.....	29
X. Prise en charge thérapeutique :.....	30
X.1 Bilan pré-thérapeutique :	30
X.1.1 Examens d'imagerie :	30
X.1.2 Examens biologiques :.....	30
X.2 . Moyens thérapeutiques :	32

X.2.1	La chimiothérapie.....	32
X.2.2	Les thérapies ciblées :.....	33
X.2.3	Les soins de support :.....	39
X.3	Indications :	39
X.4	Réponses au traitement :	40
X.4.1	CR = Réponse complète :.....	41
X.4.2	Réponse Partielle :.....	41
X.4.3	Réponse Partielle Nodulaire :.....	42
X.4.4	Maladie Evolutive :	42
X.4.5	Maladie résiduelle minime :.....	42
X.5	Le suivi :	43
	PARTIE PRATIQUE.....	45
I.	Patients et méthodes :	44
I.1	Type d'étude :.....	44
I.2	Recueil des données.....	44
I.3	Critères d'inclusion et d'exclusion :.....	45
I.4	Saisie et analyse des données :	45
II.	RESULTATS :.....	46
II.1	Données démographiques :	46
II.1.1	Répartition des LLC par année de recrutement :	46
II.1.2	Origine démographique :	46
II.1.3	Age :.....	47
II.1.4	Sexe :	47
II.2	Aspect clinique :	48
II.2.1	Lié au malade :.....	48
II.2.2	Lié à la maladie :.....	50
II.3	Les examens paracliniques :.....	51
II.3.1	Biologie :.....	51
II.3.2	RADIOLOGIE :.....	54
II.4	L'aspects pronostiques :	55
II.4.1	La classification clinico-biologique de binet :.....	55
II.4.2	La cytogénétique :	55
II.4.3	Temps de dédoublement lymphocytaire (LDT) :.....	55
II.4.4	La beta2-microglobuline β 2M :	56

II.4.5	La gammaglobuline:	56
II.5	Les modalités d'évolution :	56
II.5.1	Patient en abstention thérapeutique :	56
II.5.2	Patient présentant des signes de maladie active :	57
II.5.3	Le délai d'évolution :	58
II.5.4	Critères de maladie active :	58
II.5.5	Traitements instaurés :	59
II.6	La réponse thérapeutique :	60
II.6.1	La survie :	61
III.	Discussion :	62
III.1	Aspects épidémiologiques :	62
III.2	Aspect clinique :	63
III.3	Profil Paraclinique :	64
III.4	Aspects Pronostiques :	68
III.5	Données thérapeutiques :	70
III.6	La Survie	70
CONCLUSION :		73
RESUME :		75
ANNEXES :		77
REFERENCES :		85



INTRODUCTION

La dénomination « cancer » regroupe un nombre important d'affections qui touchent les différentes parties de corps partageant un pronostic grave à des degrés différents pour chacun, constitue la seconde cause de mortalités dans les pays développés avec une augmentation de 33% des cas entre 2005 et 2015 et une mortalités de 15000 personnes en 2017 en France. « 1 »

Le cancer résulte de la multiplication et la propagation anarchiques de cellules anormales. C'est une maladie ancestrale dont l'origine remonte à la naissance des métazoaires (les espèces multicellulaires), il y a plus d'un demi-milliard d'années. Là, les cellules constitutives des nouveaux organismes multicellulaires abandonnent leurs propres intérêts reproductifs pour mieux propager leur matériel génétique partagé. L'unité de sélection darwinienne devient alors l'organisme entier, et non plus les cellules individuelles à l'origine d'un envahissement progressif de l'organe primitif « 2 », puis de l'organisme entier, par des cellules devenues peu sensibles ou insensibles aux mécanismes d'homéostasie tissulaire et ayant acquis une capacité de prolifération indéfinie (immortalisation). Trois familles de gènes impliquées dans la cancérogenèse constituent des éléments clé dans la physiopathologie des cancers et sont successivement : Oncogènes, Gènes suppresseurs, Gènes de maintien de l'intégrité (care takers), en marge de ces caractéristiques oncogéniques pures s'ajoute l'échappement à l'immunité anti-tumorale, qui représente un facteur extrinsèque décisif de la progression tumorale. La combinaison complexe de ces facteurs génétiques et leur interaction aux facteurs démographiques et environnementaux y compris professionnel augmentent encore le risque de survenue de cancer. «3 »

En hématologie, les hémopathies malignes regroupent l'ensemble des cancers du sang et des organes lymphoïdes développées à partir des cellules d'origine hématopoïétique matures ou immatures. Classées en fonction de la lignée ou du tissu à l'origine de la dégénérescence maligne et de la vitesse d'évolutivité de la maladie. Les principales variétés d'hémopathies malignes, telles qu'elles ont été proposées par la classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) selon leur origine de développement distingue : les néoplasies myéloïdes comprenant les syndromes myéloprolifératifs chroniques, les syndromes myélodysplasiques, les syndromes intermédiaires entre ces deux états et les leucémies aiguës et les

néoplasies lymphoïdes comprenant les lymphomes de Hodgkin et les lymphomes non hodgkiniens soit B dont la leucémie lymphoïde chronique(LLC), les LNH NK/T, les néoplasies histiocytaires et à cellules dendritiques et enfin mastocytes « 4 »

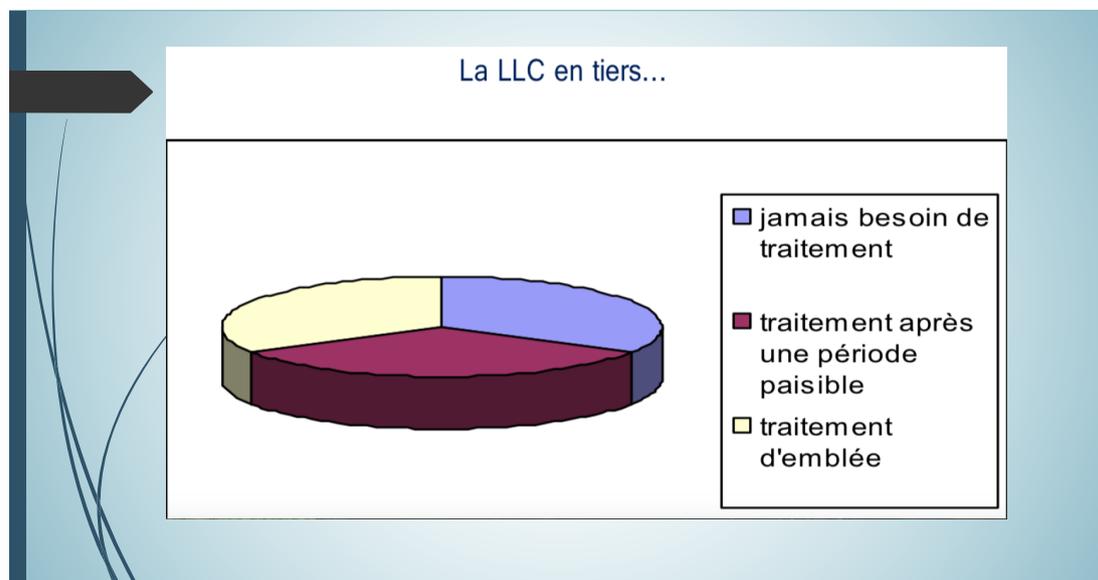
Au sein des syndromes lymphoprolifératifs chroniques la leucémie lymphoïde chronique (LLC) est la forme de leucémie la plus fréquente chez l'adulte, elle se distingue par son hétérogénéité clinique biologique et pronostique. Les méthodes diagnostiques et l'identification des facteurs pronostiques ont significativement évolués ces deux dernières décennies. La meilleure connaissance de ces paramètres a permis de mieux comprendre l'évolution hétérogène de cette affection qui a suscité des stratégies thérapeutiques adaptées aux différentes formes évolutives. L'abstention thérapeutique est de mise pour les stades précoces asymptomatiques et le traitement peut être différé jusqu'à progression de la maladie.

L'élaboration de ce travail a été entièrement voué à « la leucémie lymphoïde chronique, LLC » avec un volet théorique et un volet pratique dans lequel nous rapportant le parcours des LLC diagnostiquées précocement maintenu en abstention thérapeutique et l'identification des facteurs de progression imposant la mise en route d'un traitement par immunochimiothérapie.

Problématique :

Il est communément admis que L'évolution de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) est dite en tiers:

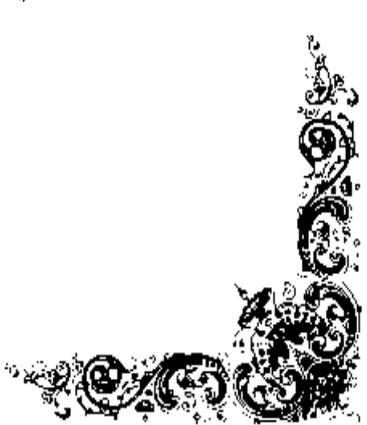
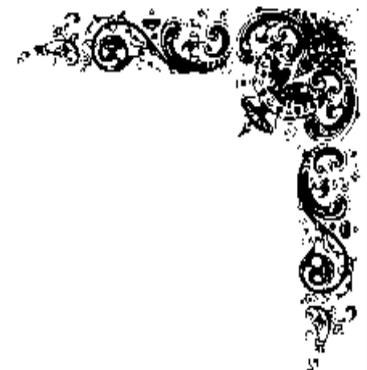
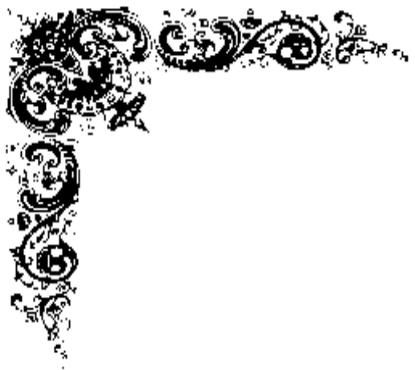
- **chez un tiers des patients**, la LLC est diagnostiquée à un stade précoce et n'évoluera pas, même en l'absence de traitement ;
- **chez un tiers des patients**, la LLC est diagnostiquée à un stade peu avancé mais évoluera au bout de plusieurs années, nécessitant la mise en route d'un traitement
- **chez un tiers des patients**, la LLC est diagnostiquée à un stade avancé qui justifie le recours imminent au traitement.



Objectif :

L'objectif de notre travail est de :

1. Déterminer le profil épidémiologique et clinique des patients atteints de LLC maintenues en AT au diagnostic.
2. Déterminer les principaux facteurs évolutifs définissant une maladie active.
3. Evaluer la réponse thérapeutique et la survie des patients en progression maintenus initialement en abstention thérapeutique au diagnostic.



PARTIE THEORIQUE

I. DEFINITION :

La LLC est une hémopathie maligne rentrant dans le cadre des syndromes lymphoprolifératifs chroniques, correspond à une prolifération monoclonale de lymphocytes B matures, mais incompétents sur le plan immunologique.

Le phénotype de ces lymphocytes B leur confère une localisation essentiellement sanguine expliquant la lymphocytose et les organes lymphoïdes responsable d'un syndrome tumoral.

Leur potentiel de multiplication reste faible puisqu'elles sont matures, ce qui explique que la maladie est souvent asymptomatique et évolue lentement sur des années. « 6 »

Cette affection se singularise parmi les leucémies par son polymorphisme clinique et évolutif, au point que l'on a pu dire que la LLC est une réunion des désordres proches et non encore clairement séparés plutôt qu'une maladie bien individualisée comme l'est par exemple la Leucémie myéloïde chronique.

Ceci est dû non seulement à sa considérable diversité clinique mais aussi à la fréquence de l'association à des anomalies immunologiques variées tant parmi les déficits immunitaires que parmi les désordres « auto immuns ». La définition de LLC ne doit pas donc plus se contenter du bilan de son état anatomique par l'accumulation anormale des lymphocytes, mais également d'un bilan de son état immunologique et pronostique. « 7 »

Il s'agit de la leucémie la plus fréquente, touchant de façon préférentielle les personnes âgées de plus de 50 ans. En dehors de quelques cas familiaux, on ne connaît pas de facteurs favorisant le déclenchement de la maladie qu'ils soient environnementaux, génétiques ou infectieux. Cette affection est incurable à ce jour, mais le pronostic est extrêmement variable d'un malade à l'autre. Pour les deux tiers des patients il n'est pas nécessaire de commencer un traitement lors du diagnostic initial de la maladie compte tenu de sa lente évolutivité.

II. HISTORIQUE :

Depuis l'antiquité le sang était reconnu comme une force vitale, pour les scientifiques c'est l'invention de microscope qui leur a permis l'étude de ce compartiment, après la découverte successive de la présence et la morphologie des GR, les GB étaient observés la première fois par Joseph Lieutaud (1703_1780) ,20ans après William Hewson (1739_1774) a donné les descriptions des lymphocytes.

Le début des observations clinique de la leucémie date de 19eme siècle, des articles sur un nombre limité de patients présentant des altérations particulières de sang ont été publiés, ces observations d'abord des inspections, des symptômes communément décrits puis par le microscope le sang est majoritairement composés de GB, mais ces preuves ont été insuffisantes pour définir d'une nouvelle maladie de sang.

En 1825, Velpeau a signalé un cas d'une femme âgée de 63 ans avec fièvre et abdomen gonflé, une asthénie, l'autopsie a trouvé une splénomégalie et du sang épais ressemblant à un pus.

En 1839 docteur Barth et Docteur Chomel ont demandé l'aide de Alfred Donné pour un cas spécifique d'une patiente âgée de 44ans souffrant d'un abdomen gauche gonflé sans douleur après un examen de son sang Alfred a conclu qu'il s'agit d'une nouvelle maladie avec plus que la moitié de sang sont des Gb.

En 1844 la première liaison entre la leucémie et la modification pathologique de sang était établis toujours sous le nom d'une « nouvelle maladie »

En 1845 : John Bennet a donné le nom de « leucocythémie » à l'affection suite à l'observation des leucocytes purulents dans le sang, il est reconnu comme le premier qui a découvert la leucémie grâce à son rapport détaillé publié dans « Edinburgh Medical and Surgical Journal », Octobre 1845

Plusieurs recherches et dominations étaient faites après ces premières observations, la leucémie était graduellement acceptée comme une maladie distincte et les cas publiés ont augmenté de nombre, au même temps la description clinique et pathologique est devenue de plus en plus détaillé mais la définition de la leucémie

n'était précise que jusqu'à la première classification faite par Nikolaus Friedrich en 1857.

La leucémie lymphoïde a été individualisée grâce aux colorations cytologiques d'Ehrlich au sein des leucémies chroniques vers 1880. La distinction entre formes chronique et aigue de leucémie ne s'est faite que plus tard en 1967 et la plupart des traitements de leucémie n'était efficace qu'après la moitié de 20^{ème} siècle.

Les grandes avancées diagnostiques et thérapeutiques de la maladie se sont effectuées avec les propositions de classification de la LLC par RAI puis monsieur BINET dans les années 70. Enfin, à la fin des années 80 l'implémentation des caractéristiques morphologiques et immun phénotypiques aux critères de classification de la maladie ont permis d'établir la base de la prise en charge actuelle des patients LLC. « 8 », « 9 »

III. EPIDEMIOLOGIE :

III.1 Epidémiologie descriptive :

- ✚ Fréquence :sa fréquence est variable selon les régions , la leucémie lymphoïde chronique est le type de leucémie le plus répandu dans le monde occidental essentiellement observée en Australie, en Amérique du Nord et en Europe avec 3800 nouveaux cas /an en France, c'est la 3eme hémopathie maligne la plus fréquente derrière les lymphomes et les myélomes, L'American Cancer Society estime qu'aux États-Unis en 2020, il y aura environ 21040 nouveaux cas de leucémie lymphoïde chronique et environ 4060 décès par ailleurs la leucémie lymphoïde chronique est rare en Amérique du Sud au Japon et en Chine et son incidence ne semble pas augmenter chez les expatriés japonais aux États-Unis, qu'elle est rare en Asie

En Algérie l'enquête épidémiologique nationale réalisée en 2011 à travers tout le territoire national répertoriée 1024 cas. Elle occupe la 5eme place une fréquence de 8.5%. « 10 »

- ✚ Incidence annuelle 3,6/100000 habitants, cette incidence augmente avec l'âge. En Algérie son incidence est de l'ordre de 0.89/100000H avec 357 nouveaux cas enregistrés en 2017 selon le GALLC. L'âge jeune de la population algérienne pourrait expliquer cette incidence ainsi que la méconnaissance du diagnostic dans les stades A asymptomatiques.
- ✚ Age : L'âge moyen au diagnostic est 72ans, Elle ne se voit jamais chez l'enfant ; elle est rare avant 40 ans moins de 10% avec une agressivité supérieure aux formes du sujet âgé. En Algérie il est de 64ans.
- ✚ Sex-ratio : homme/femme 2,1/1. Les études épidémiologiques françaises montrent une augmentation annuelle des taux de fréquence de la LLC chez l'homme et t chez la femme entre 1980 et 2005 de 0.6% et 1.2% respectivement. « 6 »

III.2 Epidémiologie analytique :

Il semble exister une prédisposition familiale avec un risque multiplié par trois si un membre de la fratrie est atteint. « 17 »

Les facteurs environnementaux ne semblent pas jouer un rôle important dans la pathogénie de la LLC bien qu'une augmentation du risque a été évoquée dans certaines professions (producteur de soja, utilisation de pesticides et d'herbicides, l'industrie du caoutchoute et de l'amiante). Le risque est également majoré chez ceux qui vivent dans une ferme.

Le rôle potentialisateur d'une irradiation reste controversé, la LLC demeure la seule leucémie ou il n'a jamais été mis en évidence la relation avec l'irradiation.

Pour le moment n'existe aucun moyen de prévention contre LLC.

IV. PHYSIOPATHOLOGIE :

IV.1 Rappel physiologique :

LLC est un cancer de sang et de système lymphatique. Pour comprendre la LLC et son impact sur l'organisme il faut avoir des connaissances de base sur le cancer ; le sang ; le système lymphatique « 18 » :

❖ **Le cancer** : apparait lorsque des cellules se multiplient de manière incontrôlée et prennent la place des cellules saines. Chaque partie du corps est composée de cellules : peau, cheveux, ongles, ganglions lymphatiques, sang et organes. Pour que tout fonctionne sans le moindre problème, les cellules grandissent, travaillent et se divisent de manière très contrôlée. Toutes ces cellules finissent également par mourir (l'apoptose).

Normalement, une cellule meurt lorsqu'elle est trop vieille ou lorsqu'elle cesse de bien fonctionner. Quant au système immunitaire, il surveille constamment les cellules de tout le corps pour identifier celles qui sont anormales et les détruire.

Quand une cellule endommagée ne meurt pas ou si le système immunitaire ne fonctionne pas adéquatement, certaines cellules peuvent avoir une vie d'une longueur inhabituelle. Ces cellules anormales peuvent se multiplier et causer le cancer. Souvent, les cellules anormales ne parviennent pas à bien exécuter leurs fonctions habituelles « 19 »

❖ **Le système lymphatique** : Le système lymphatique fait partie du système circulatoire et joue un rôle important dans de nombreuses fonctions essentielles au maintien de la vie. Il est constitué d'un réseau de vaisseaux, de ganglions et d'organes répartis dans tout l'organisme.

❖ **La lymphe** : La lymphe est un liquide biologique de couleur blanchâtre, qui est contenu dans le système lymphatique, dans lequel, comme le sang, elle circule en permanence. Sa composition est la même que celle du plasma sanguin. Elle ne contient pas de globules rouges, mais des globules blancs, en particulier des lymphocytes. La lymphe passe par les ganglions lymphatiques. « 12 »

❖ **Les vaisseaux lymphatiques** : ce sont des vaisseaux où circule le liquide lymphatique (également appelé lymphe) dans l'organisme ; il y a 3 types : les vaisseaux initiaux ; les pré-collecteurs et les collecteurs. Ces petits vaisseaux du système lymphatique absorbent le liquide entourant les tissus de tout l'organisme et le réacheminent vers le sang. Cette fonction aide à prévenir

l'œdème (enflure due à l'excès de liquide) et à maintenir un équilibre sain des taux de liquide dans le corps et dans la circulation sanguine

- ❖ **Les ganglions lymphatiques** : petits organes en forme de haricot qui filtrent la lymphe en circulation. Il existe des centaines de ganglions lymphatiques dans tout le corps. On les retrouve souvent en groupe, notamment dans le cou, les aisselles, la poitrine, l'abdomen, l'aîne et les coudes. Les organismes nocifs, comme les bactéries et les virus, sont piégés et détruits dans les ganglions par les lymphocytes. C'est ce qui permet à l'organisme d'éviter de contracter une infection.
- ❖ **La moelle osseuse** : tissu mou et spongieux dans les os, siège de l'hématopoïèse disposant d'une vaste réserve de matière première les cellules souches ou les CS hématopoïétiques qui s'auto renouvèlent et se différencient en précurseurs lymphoïdes ou précurseurs myéloïdes à partir desquels les différents types des cellules sont fabriquées quotidiennement.
- ❖ **La rate** : organe lymphoïde secondaire, située dans l'abdomen intervient dans la production, le stockage et l'élimination des cellules sanguines.
- ❖ **Le thymus** : organe responsable du développement et l'éducation des lymphocytes T qui parviennent à maturité. « 18 »
- ❖ **Le sang** : composé de 55% plasma et 45% de cellules sanguines ; Il existe 3 types de cellules sanguines chacun remplis un rôle différent dans l'organisme :
 - ✓ **Les érythrocytes ou les globules rouges** : contient d'hémoglobine qui transporte oxygène des poumons aux tissus et organes et le co2 des tissus et organes aux poumons
 - ✓ **Les leucocytes ou globules blancs** : leur rôle est de détecter et éliminer les agents pathogène (virus ; bactéries ; parasites). On distingue trois groupes lymphocytes granulocytes et monocytes « 23 »
 - ✓ **Les plaquettes** : intervient dans l'hémostase.

✓ **Les lymphocytes B** : Les lymphocytes B sont considérés comme des acteurs effecteurs de la réponse immunitaire : ils donnent naissance, au cours de leur différenciation terminale, aux plasmocytes qui produisent les anticorps ; ils produisent des cytokines, présentent l'antigène aux lymphocytes T effecteurs pour les activer, et régulent la fonction des cellules dendritiques. On les appelle cellules B, car ils parviennent à maturation dans la Moelle osseuse. « 13 »

✓ **Les lymphocytes T** : peut considérer les lymphocytes T comme les soldats de l'organisme. Il convient toutefois de ne pas les assimiler à des soldats de terrain mais à des troupes d'élite qui interviennent dans un second temps, une fois activées. Ces lymphocytes ont également une autre fonction qui est de conserver en mémoire les caractéristiques de l'agresseur (agent infectieux et/ou cellule tumorale) pour permettre un redéploiement et une attaque plus rapide, plus forte et plus durable lorsque l'agresseur sera de nouveau détecté par des cellules dendritiques, les éclaireurs du système immunitaire, infiltrés dans les tissus. On les appelle cellules T, car ils parviennent à maturation dans le thymus.

Les cellules dites « tueuses naturelles » ((NK) : attaquent et tuent les cellules cancéreuses et les virus.

Une fois les cellules sanguines deviennent Fonctionnelles et parvenues à maturation, ces cellules sanguines quittent la moelle osseuse et pénètrent dans le sang. Lorsqu'elles vieillissent, elles meurent naturellement et sont remplacées par de nouvelles cellules. « 18 »

IV.2 Physiopathologie de la LLC :

- Bien que la cause exacte de la LLC demeure inconnue, la maladie survient lorsque les gènes sont endommagés. Ces dommages causent des changements au cycle de vie normal des lymphocytes, qui ne meurent pas comme prévu (défaut d'apoptose). Le nombre accru de cellules de la LLC dans le sang et dans la moelle osseuse leur permet d'envahir les cellules sanguines saines. Ce phénomène peut entraver la capacité des cellules sanguines saines à exercer leurs fonctions normales. Dans la leucémie

lymphocytaire chronique, les cellules B CD5+ subissent une transformation maligne. Les cellules B sont activées en permanence par l'acquisition de mutations qui induisent une lymphocytose monoclonale à cellules B.

L'accumulation supplémentaire d'anomalies génétiques et la transformation oncogénique ultérieure des cellules B monoclonales conduisent à la leucémie lymphoïde chronique. Les lymphocytes s'accumulent initialement dans la moelle osseuse, puis diffusent dans les ganglions lymphatiques et d'autres tissus lymphoïdes,

- Plus précisément un événement primaire a sans doute eu lieu lors de la différenciation de la cellule souche hématopoïétique en cellule lymphoïde B, a sensibilisé quelques lymphocytes B qui, lors d'une expansion des lymphocytes B en présence d'Ag particuliers (auto-Ag ou xéno-Ag) a provoqué la sélection clonale de quelques-uns de ces lymphocytes B (= phase de MBL) ; des événements oncogéniques complémentaires ont provoqué l'expansion de cette MBL.
- L'expansion clonale de lymphocytes CD5+ CD23+ serait secondaire à l'activation lymphoïde et non à l'expansion d'un clone de lymphocytes B CD5+ de la zone manteau du ganglion. Le lymphocyte de LLC est une cellule B mémoire : dans la moitié des cas le mécanisme de maturation serait T indépendant (non Centro germinatif ; expliquant que les gènes IGVH soient non mutés), et dans l'autre moitié des cas le mécanisme de maturation serait T helper dépendant (dans le centre germinatif ; gènes IGVH mutés). Ainsi, que les lymphocytes de LLC soient mutés ou non au niveau des gènes IgVH, une exposition préalable à un Ag est mise en avant pour diverses raisons (immunophénotype lymphocytaire en faveur d'une activation lymphocytaire, certains gènes IgVH sont préférentiellement utilisés, 15% des patients ont une modification du BCR qui suggère un contact avec un Ag).
- Une minorité des lymphocytes (< 1%) est en phase de prolifération (pour amplifier le clone tumoral) mais la majorité des lymphocytes a une vie longue et est en phase G0. Des altérations d'expression quantitative et/ou qualitative de protéines des voies apoptotiques ont été retrouvées (hypométhylation de l'ADN avec hyperexpression de BCL2, anomalies d'expression de TP53).

- Le microenvironnement de la MO (cellules mésenchymateuses stromales (ou MSC) des niches vasculaires) et du ganglion (cellules nurse-like monocytoïdes CD14+ (NLC), cellules folliculaires dendritiques et cellules T) module la prolifération [Les NLC sécrètent BAFF (B cell activating factor) et APRIL (inducteur de prolifération); le CD154 (CD40L) présent sur les Ly T4 stimule les lymphocytes qui portent le CD40; les Lymphocytes de LLC sécrètent diverses cytokines antigéniques (VEGF, FGF) qui favorisent la formation de vaisseaux irrigant les agrégats lymphoïdes tumoraux dans la MO, la survie sécrétion de chimiokines dont notamment le Stromal Derived Factor 1 (sdf1) par les MSC et NLC], et la résistance aux drogues des lymphocytes. « 16 »
- À mesure que la LLC progresse, les troubles de l'hématopoïèse induisent une anémie, une neutropénie, une thrombopénie, et une diminution de la production d'immunoglobulines. Ces lymphocytes sont morphologiquement normales mais incompétentes sur le plan fonctionnel à l'origine d'hypogammaglobulinémie et une diminution de la réponse immunitaire humorale, parfois même associé à une augmentation de l'activité des lymphocytes T suppresseurs.
- Les patients présentent une susceptibilité aux maladies auto-immunes, caractérisée par des anémies hémolytiques auto-immunes (test de Coombs–positif) ou une thrombopénie auto-immune et l'apparition d'anticorps anticoagulant circulant et un risque accru de développer un autre cancer.

IV.3 Aspect moléculaire de la LLC :

Des anomalies cytogénétiques récurrentes ont été mises en évidence dans plus de 80% des cas, elles ont largement contribué à une meilleure compréhension de la maladie. Elles sont recherchées par la technique FISH interphasique « 26 ». Les anomalies les plus fréquentes sont les mutations, les délétions ou les trisomies. Parmi les délétions, l'existence d'une délétion 17p suppressive du gène P53 « 25 »

Dans la majorité des cas, l'autre allèle est touché par une mutation ponctuelle entraînant ainsi l'inactivation de la P53, avec pour conséquence une résistance aux analogues des purines.

La 2eme anomalie est la délétion 11q dont le chromosome code pour le gène ATM (ataxie télangiectasie). Cette délétion entraîne une perte de la fonction de la P53, mais elle ne produit pas un syndrome aussi sévère que celles touchant directement la P53 « 25 ». Sa détermination est donc intéressante mais elle n'est pas encore systématique « 26 » .

Concernant les deux autres anomalies, la délétion 13q et la trisomie 12, leur détermination n'est pas indispensable. En revanche, leur recherche a permis de progresser dans la compréhension de la maladie « 25 ».

La découverte récente de nouvelles mutations génétiques (NOTCH1, SF3B1, FBXW7, MYD88, DDX3X...) obtenue par des techniques récentes de séquençage a conduit également à envisager des voies nouvelles de dérégulation pouvant aboutir à d'autres thérapeutiques ciblées « 26 ».

V. ETUDE CLINIQUE :

V.1 Circonstances de découverte :

- La découverte se fait souvent lors d'un hémogramme demandé à titre systématique qui retrouve une lymphocytose sanguine, chez un sujet apparemment en bonne santé. Parfois, c'est la découverte d'adénopathies superficielles par le patient ou le médecin, ou d'une splénomégalie, qui amènent à demander un bilan sanguin. Beaucoup plus rarement, la maladie est découverte devant une complication infectieuse ou une complication auto-immune, essentiellement une anémie hémolytique auto-immune.
- Une altération de l'état général, une fièvre ou des sueurs nocturnes, doivent faire rechercher une surinfection, un cancer associé, ou une transformation en lymphome de haut grade de malignité (syndrome de Richter) « 27 ».

V.2 Les manifestations cliniques de LLC :

Les principaux signes de la LLC sont :

- Les adénopathies : peuvent être multiples, bilatérales, symétriques, superficielles, fermes, indolores, mobiles et non inflammatoires ; sont retrouvées chez plus de 50% des patients. Elles peuvent être localisées (les ganglions cervicaux et supra claviculaires sont le plus souvent touchés ou généralisées) « 29 »
- La splénomégalie : présente dans 50 à 75% des cas (l'hépatomégalie est plus rare)
- Les complications infectieuses à répétitions : surtout au cours de l'évolution (zona, pneumopathie) « 28 ».

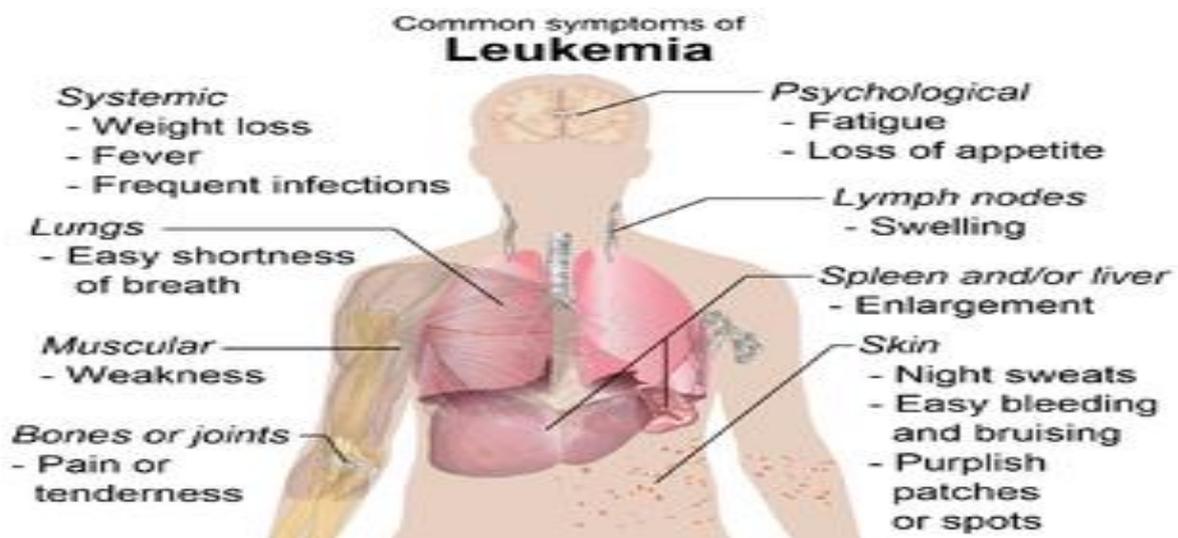


Figure 01 : un schéma montrant les différents symptômes communs de la leucémie

V.3 Les éléments Du Diagnostic :

- **L'hémogramme** : aussi appelé numération de la formule sanguine (NFS), est l'analyse quantitative et qualitative éléments figurés du sang : hématies; leucocytes) et thrombocytes ,réalisé à partir d'un échantillon de sang prélevé par ponction veineuse et recueilli dans un tube contenant un anticoagulant de type EDTA

- **Frottis sanguin** Un frottis sanguin est l'observation au microscope d'une goutte de sang étalée sur une lame de verre afin d'examiner les cellules sanguines. Le prélèvement peut être effectué sur du sang capillaire ou sur du sang veineux recueilli sur EDTA (éthylène diamine tétra acétique).
- **Le myélogramme** ou la ponction-aspiration est la technique de choix pour évaluer la cellularité globale de la moelle osseuse rouge, pour réaliser une analyse cytologique des cellules médullaires, et en apprécier ainsi la répartition des différentes lignées par une cellule (« CD » : Cluster of Différentiation) permettent de la caractériser à l'aide d'anticorps couplés à des fluor chromes. Certaines structures cellulaires.
- **L'immunophénotypage par cytométrie en flux (CMF)** permet d'étudier à haut débit, par immunofluorescence, toute préparation cellulaire en suspension et en premier lieu le sang. Les antigènes exprimés par une cellule (« CD » : Cluster of Différentiation) permettent de la caractériser à l'aide d'anticorps couplés à des fluor chromes. Certaines structures cellulaires peuvent également être mises en évidence directement, sans anticorps.
- **BOM (biopsie ostéo –médullaire)** : rarement faite correspond au prélèvement d'un cylindre ostéo-médullaire. Les coupes ensuite réalisées permettent une analyse fine de la moelle hématopoïétique et du stroma médullaire. Ils peuvent également être mises en évidence directement, sans anticorps.

V.4 Diagnostic positif de LLC :

Le diagnostic de la LLC nécessite la présence dans le sang périphérique plus de 5000 lymphocytes /ml pendant au moins 03 mois. ; un seuil de 4000 lymphocytes /ml est adopté par certaines équipes Européennes « 27 ». Qui justifier la réalisation d'un frottis sanguin et d'un immunophénotypage. « 30 »

Donc le diagnostic de LLC typique repose sur :

- La présence sur le **frottis sanguin** d'un excès de petits lymphocytes matures. Un pourcentage de moins de 10 % de polymphocytes et/ou de lymphocytes clivés ne remet pas en cause le diagnostic « 30 »
- Dans les formes habituelles, les lymphocytes forment une population homogène de cellules de taille réduite avec un noyau à chromatine dense et très peu de cytoplasme. La présence de cellules abîmées et réduites à une "ombre nucléaire" (ombre de Gumprecht), annexe 4 correspondant à l'éclatement des lymphocytes lors de la réalisation des frottis de sang, est très fréquente « 28, 31 ».
- **Un immunophénotypage** par double marquage CD19 ou CD20 des cellules lymphoïdes sanguines. Il permet la numération des lymphocytes B qui doit être supérieure à 5 G/L pour autoriser le diagnostic de LLC, confirme la monotypie et établit un score immunologique, dénommé score RMH (Matutes/Moreau) « 30 » :

antigène	attribuer 1 point si	0 point si
CD5	+	-
CD23	+	-
CD22 (ou CD79b)	faible expression	expression non faible
FMC7	-	+
Ig de surface	faible expression	expression non faible

Système de score du Royal Marsden Hospital (score de Matutes)

Tableau 01 : le score de Matutes

- Si le score est à 4 ou 5, le diagnostic de LLC est retenu
- Si le score est inférieur à 3, le diagnostic de LLC est écarté,
- Si le score est égal à 3, le diagnostic de LLC peut être retenu si les cellules lymphoïdes sanguines expriment les molécules CD5, CD23, CD43, CD20 faiblement en l'absence de translocation t (11 ;14) (q13 ; q32) ou d'expression de la cycline D1.

- La réalisation d'un myélogramme, d'une biopsie ostéo médullaire et/ou d'une biopsie ganglionnaire est inutile pour le diagnostic. (27) Cependant s'ils sont effectués, la moelle osseuse présente souvent plus de 30 % de lymphocytes matures(29)
- **L'électrophorèse des protéines sériques :** La LLC se caractérise par la présence d'une hypogammaglobulinémie qui contribue parmi d'autres facteurs à l'immunodépression que le malade présente au cours de son évolution. Toute fois un taux normal voire un pic monoclonal souvent de type IgG/k peut se voir « 32 »

VI. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :

Une hyperlymphocytose chronique chez le sujet âgé, avec ou sans masse tumorale, est en règle générale maligne. La présentation clinique et l'aspect cytologique éliminent :

- ✚ **Le lymphome du manteau :** c'est un lymphome de bas grade, qui a longtemps été confondu avec la LLC. La présentation clinique est souvent identique à celle d'une LLC dont l'évolution est agressive, avec apparition d'adénopathies, d'une splénomégalie et d'une hyperlymphocytose croissante. La faible sensibilité aux traitements par chimiothérapie est habituelle. Son pronostic est plus mauvais que la LLC. Son diagnostic repose sur la cytologie qui retrouve typiquement des lymphocytes clivés ou centrocytes (inconstant), un immuno-phénotype différent de celui de la LLC (CD5+, pan B+ (CD19+, CD20+), comme la LLC mais CD23-). L'étude du caryotype des lymphocytes tumoraux retrouve fréquemment une translocation acquise t(11;14). Ce remaniement chromosomique juxtapose le gène de la cycline D1 (ou gène Bcl-1), situé sur le chromosome 11, impliqué dans le cycle cellulaire, et un gène de chaîne lourde des immunoglobulines, situé sur le chromosome 14. Le promoteur du gène des immunoglobulines provoque une transcription exagérée du gène Bcl-1 et un emballement de la mitose.

✚ **La leucémie prolymphocytaire ou leucémie de Galton** : qui associe :

- Altération de l'état général, volumineuse splénomégalie
- Hyperlymphocytose supérieure à 100 000/mm³, constituée presque exclusivement de lymphocytes immatures appelés prolymphocyte, Le pronostic est sombre avec une médiane de survie de l'ordre de 2 ans.

✚ **La leucémie à tricholeucocytes** : s'accompagne rarement d'une hyperlymphocytose, constituée de lymphocytes atypiques (chevelus). Elle est habituellement plutôt responsable d'une insuffisance médullaire associée à une splénomégalie.

✚ **Divers lymphomes malins non hodgkiniens de bas grade ou de haut grade** peuvent présenter une phase leucémique, grevant généralement le pronostic. Le diagnostic est cytologique (lymphomes folliculaires, lymphomes T épidermotropes, lymphomes à grandes cellules ...).

✚ Chez l'enfant ou l'adulte jeune, une hyperlymphocytose doit faire évoquer avant tout une **virose**. « 21 »

VII. PRONOSTIC ET ÉVOLUTION :

VII.1 Pronostic :

VII.1.1 :Classifications clinico-biologiques

Le pronostic de la LLC a longtemps été considéré comme imprévisible, car la survie de certains patients ne semblait pas raccourcie par l'affection, alors que pour d'autres, le décès survenait en quelques mois. Deux systèmes de stratification sont actuellement appliqués chez les patients atteints de LLC afin de définir le stade de la maladie et l'indication du traitement.

Il existe à ce jour deux systèmes de classification bio- clinique des LLC, prenant compte des facteurs cliniques et biologiques. Le premier, développé par **RAI EN 1975** « 33 » est utilisé en Etats-Unis et divise à l'origine les LLC en 5 catégories, cette classification fut ensuite simplifiée à 3 groupe en 1987 « 34 » (risque faible ,intermédiaire ou élevé) (tableau 2) , elle

prend en compte les lymphocytose ,les adénopathie , la splénomégalie , la présence d'anémie et thrombocytopénie :

❖ **Classification de RAI :**

Stade	Manifestations cliniques et biologiques	% des cas †	Survie (mois)
0	Lymphocytose sanguine isolée	25	> 120
I	Lymphocytose sanguine isolée + adénopathies	35	> 100
II	Lymphocytose sanguine isolée + splénomégalie ± adénopathies	25	70
III	Lymphocytose sanguine isolée ± splénomégalie ± adénopathies et hémoglobine < 11 g/dL	10	24
IV	Lymphocytose sanguine isolée ± splénomégalie ± adénopathies ± hémoglobine < 11 g/dL et plaquettes < 100 000/mm ³	5	24

† : au diagnostic.

❖ **Classification de BINET**

Binet a ensuite proposé en 1981 une classification en 3 stades, largement utilisée en Europe car mieux adaptée à la réalisation d'essais thérapeutiques (68)

Cette évaluation pronostique est déterminée par des critères liés à l'état clinique et à l'hémogramme : qui distingue trois stades : A, B et C.

Classification de Binet

Pronostic	Critères	Pourcentage	Survie médiane
Stade A Bon pronostic	Hb > 10 g/dL Plt > 100 G/L < 3 aires	63 %	10 ans
Stade B Intermédiaire	Hb > 10 g/dL Plt > 100 g/dL > 3 aires	30 %	7 ans
Stade C Mauvais	Hb < 10 g/dL Plt < 100 G/l	7 %	5 ans

Tableau 03 : la classification de Binet

Les principale aires ganglionnaires prises en compte dans cette classification sont : les régions cervicales axillaires, inguinales, la rate et le foie « 35 ».

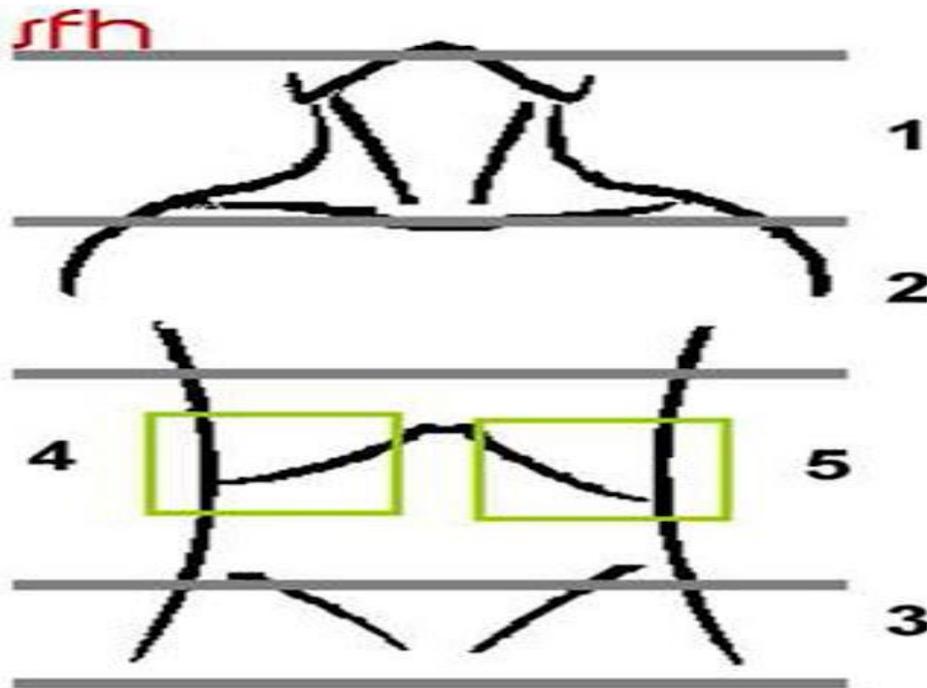


Figure 02 : un schéma montrant les différentes aires ganglionnaires qui sont pris en compte dans la classification de Binet

Une aire = un étage, uni ou bilatéral.

- Dans cette classification, le syndrome tumoral est divisé en 5 « aires ganglionnaires » comptant chacune pour 1 point :
 - ✓ Tête et cou
 - ✓ Aires axillaires
 - ✓ Aires inguinales
 - ✓ Hépatomégalie
 - ✓ Splénomégalie
- Une anémie ou une thrombopénie classe directement la LLC en stade C de Binet, la présence d'adénopathies bilatérales dans une même aires ganglionnaire compte pour 1 point.

VII.1.2 Autres facteurs pronostiques :

- ✓ Il existe de nombreux autres marqueurs pronostiques, utiles pour essayer d'anticiper ces possibilités évolutives :
 - ✚ Cytogénie :
 - ✓ Les cellules de LLC sont le siège d'anomalies chromosomiques pouvant avoir un impact sur le pronostic. Plus de 80 % des LLC ont une ou plusieurs anomalies par FISH [120]
 - ✓ Ces aberrations sont le plus souvent des pertes ou des gains de matériel génétique et non des translocations comme cela peut être observé dans d'autres hémopathies lymphoïdes.
 - ✓ Les anomalies récurrentes les plus souvent observées dans la LLC sont les suivantes par ordre de fréquence : délétion 13q, trisomie 12, délétion 11q, et délétion 17p [121].
 - ✓ La délétion 13q14 est la plus fréquente des anomalies retrouvées dans la LLC (55 à 63% des cas). Cette délétion se situe au niveau des loci des gènes codant pour les micro-ARN (miRNA) miR15a et miR-16-1. Ces micro-ARN régulent de façon négative le gène BCL2, codant pour une protéine antiapoptotique. Ils favorisent par conséquent l'apoptose et ont un rôle de suppresseur de tumeur, par conséquent la del13q est associée à un pronostic favorable lorsqu'elle est isolée [122,123].
 - ✓ Une délétion du bras long du chromosome 11 (del11q) peut être observée chez 5 à 20% des patients atteints de LLC. Ce gène joue un rôle important dans les réparations des dommages de l'ADN.
 - ✓ La protéine ATM joue également un rôle dans la régulation de l'activité de P53[75].

- ✓ Des délétions plus importantes incluent également d'autres gènes potentiellement pertinents comme le BIRC3, identifié comme anomalie génétique dans les cas de LLC réfractaires [124]. La del11q est une anomalie de pronostic défavorable [124].
- ✓ La délétion du bras court du chromosome 17 (del17p13) est retrouvée dans moins de 10% des cas de LLC mais peut apparaître au cours de l'évolution de la maladie ; son incidence est augmentée chez les patients réfractaires ou en rechute pour lesquels elle peut atteindre 30% des cas (124).
- ✓ Les patients porteurs de del17p appartiennent à la catégorie de risque la plus élevée, avec une survie globale courte et une mauvaise réponse aux agents alkylants et aux analogues des purines. La présence d'une mutation de TP53 (4 à 37% des cas de LLC) confère un caractère particulièrement agressif et de mauvais pronostic à la maladie (125)
- ✓ La trisomie 12 représente la deuxième anomalie la plus fréquente et est observée, dans 12 à 25% des cas de LLC. Considérée initialement comme un marqueur de risque intermédiaire.

✚ Le Temps de Doublement Lymphocytaire (LDT)

✚ La β 2 microglobuline : Est souvent élevée chez les patients présentant une LLC et est corrélée avec la charge tumorale et le stade clinique(6)

✚ La Thymidine Kinase (TK)

Est une enzyme impliquée dans le contrôle de la synthèse de l'ADN dans les cellules en division. Un taux sérique de TK élevé est associé à un mauvais pronostic, une survie sans progression plus courte et souvent un statut IgVH non muté. Elle peut également être un facteur prédictif de mauvaise réponse au traitement [126].

✚ Le CD23 soluble :

Est une glycoprotéine transmembranaire, récepteur de faible affinité pour les IgE, exprimé de façon physiologique sur les cellules B. La forme soluble de CD23 (CD23s) se comporte comme un facteur de croissance, induisant la prolifération des lymphocytes B normaux et leucémiques. Le niveau de CD23 soluble (sCD23) des patients atteints de LLC est 3 à 500 fois plus élevé que chez des sujets Sains [127]. et son augmentation est associée à un mauvais pronostic [127]

✚ Le statut mutationnel IgVH :

Est aussi un bon marqueur de pronostic de la LLC. Les immunoglobulines, constituant le BCR à la surface des lymphocytes B, connaissent des mutations au cours de la rencontre du lymphocyte B avec l'antigène au niveau des centres germinatifs. Ce processus donne lieu à l'apparition de mutations ponctuelles sur les gènes IgVH, codant pour les parties variables des chaînes lourdes des immunoglobulines. Le statut mutationnel de ces gènes permet de classer les patients atteints de LLC en deux groupes ayant des pronostics différents. Les patients avec un profil IgVH non muté ont généralement une maladie plus agressive, une survie globale plus courte et ont souvent des anomalies génétiques de mauvais pronostic associées [128]. Le statut mutationnel est le facteur pronostic le plus stable au cours de la LLC, mais cet examen est peu réalisé en routine compte tenu de la difficulté technique de l'analyse et de son coût.

✚ Le CD38 :

Est un marqueur immunophénotypique d'activation et de maturation des lymphocytes. De nombreuses études ont montré l'association entre l'expression de ce marqueur et un mauvais pronostic de la maladie [129].

✚ ZAP-70 :

Est une protéine kinase intracellulaire de la famille Syk ayant un rôle dans la signalisation des cellules T et NK. L'expression de ZAP-70 dans les cellules leucémiques de LLC est corrélée à un mauvais pronostic avec diminution de la

survie globale, et souvent associée à d'autres facteurs de pronostic défavorable [129]

- ✚ Score pronostique CLL-IPI Plusieurs scores pronostiques ont été établis, combinant les informations cliniques, biologiques et génétiques [130].
Le score pronostique actuellement le plus pertinent est le CLL International Prognostic Index (CLL-IPI) [102]. Il utilise un classement pondéré de cinq facteurs pronostiques indépendants: délétion et/ou mutation du TP53, statut mutationnel de l'IGHV, β 2microglobuline sérique, stade clinique et âge.

VII.2 Critères d'évolutivité et de progression de LLC :

Symptômes systémiques (au moins un) :

- ✚ Une perte de poids non intentionnelle $\geq 10\%$ dans les 6 derniers mois.
- ✚ Une fièvre $> 38^{\circ}\text{C}$ pendant 2 semaines ou plus, nocturnes sans preuve d'infections.
- ✚ Une fatigue significative (performance status de l'OMS ≥ 2).
- ✚ Un syndrome tumoral volumineux :
 - Une splénomégalie volumineuse ($> 6\text{ cm}$ de débord sous costal) ou progressive.
 - Une adénopathie volumineuse ($> 10\text{ cm}$) ou rapidement progressive ou symptomatique
 - Ou hépatomégalie.
- ✚ Une hyperlymphocytose progressive avec :
 - Une augmentation $> 50\%$ sur 2 mois.
 - Ou un temps de doublement des lymphocytes < 6 mois.

- ✚ Insuffisance médullaire progressive ; apparition ou aggravation d'une anémie ; ou d'une thrombocytopénie.
- ✚ Anémie hémolytique auto-immune et/ou thrombocytopénie ne répondant pas aux corticoïdes ou à un autre traitement standard «36 »

VIII. LA SURVIE :

Tout en reconnaissant le caractère lent et chronique de l'affection, les diverses séries de la littérature donnent des durées de survie assez variables.

Cependant quelques faits majeurs demeurent ; certains malades vont mourir dans des délais très rapprochés du moment diagnostique, d'autres beaucoup plus tardivement et il reste assez difficile au départ de prévoir avec certitude dans quelle catégorie on sera.

Selon de longues séries de malades, comme celle de Boggs et Coll....portant sur 130 cas, la survie médiane à partir du moment du diagnostic est de 6ans (moitié des malades décédés à 6ans du diagnostic).

Ce travail montre que si l'on date le début de la maladie des premiers symptômes au lieu du moment du diagnostic on ajoute 1 ou 2ans à cette médiane.

De même la médiane est allongée si on ne tient pas compte des décès de cause fortuite n'ayant pas de rapport avec l'hémopathie (infarctus du myocarde, accident, accident).

Enfin si l'analyse de cette durée de vie est faite uniquement sur des malades chez qui le diagnostic a été fait avant que ne surviennent des symptômes (découverte par examen de sang systématique) la « vraie » médiane est peut-être de 10 ans.

Tout ceci souligne bien :

- ✚ D'une part la grande chronicité possible et fréquente de cette maladie
- ✚ D'autre part la durée infra clinique probablement assez longue ayant précédé le moment du diagnostic pour la plupart de cas.

La recherche de corrélation entre diverses particularités cliniques, anatomiques ou biologiques au moment du diagnostic et la durée de vie donnent quelques indications pour une orientation pronostique.

L'existence d'une hypogammaglobulinémie paraît d'indication pronostique fâcheuse dans certaines séries, ce fait étant nié dans d'autres

Dans la série de Boggs et Coll. les cas ayant vécu plus ou moins de 5ans sont analysées séparément et il n'y a pas de différence sinon que les cas ayant vécu moins de 5ans ont plus souvent une anémie, et ou thrombopénie et ou neutropénie ; plus souvent une splénomégalie et ou hépatomégalie, par contre une même fréquence des adénomégalies ; plus souvent aussi une hyperlymphocytose (moyenne $119 \cdot 10^3$ survie de moins de 5ans, moyenne $55 \cdot 10^3$ survie plus de 5ans).

Les formes ayant donc globalement une forte « infiltration » lymphocytaire et celles qui ont une plus importante déplétion myéloïde au moment du diagnostic ont un espoir de vie moins grand. « 7 »

- Survie selon le stade de Binet :

✚ Stade précoce : (stade A de binet) survie médiane= 12 ans.

✚ Stade intermédiaire : (stade B de binet) survie médiane= 6 ans

✚ Stade avancé : (stade C de binet) survie médiane =4ans « 37 »

Actuellement après l'identification des différents facteurs pronostics cytogénétiques et moléculaires il est bien établi que l'évolution de la LLC reste paradoxale avec une Survie allant de quelques mois à une survie identique à la population de même âge.

IX. COMPLICATIONS :

A- Complications infectieuses :

Les infections sont les complications les plus fréquentes et les premières causes de morbidité et de mortalité des patients atteints de LLC. Elles surviennent chez au moins un tiers et probablement environ la moitié de tous les patients atteints de LLC « 31 ».

B- L'insuffisance médullaire :

L'infiltration massive de la moelle osseuse par des cellules leucémiques est généralement un événement tardif dans le cadre de la LLC, mais elle est responsable d'une anémie et d'une thrombopénie.

C- Les complications auto-immunes :

Les complications auto-immunes sont une autre cause importante des cytopénies observées dans la LLC. La plus fréquente est l'anémie hémolytique auto-immune (AIHA), suivie par la thrombocytopénie immunitaire (ITP) « 41 »

D- Les transformations :

La LLC, longtemps indolente, peut évoluer vers des formes agressives, en particulier le développement d'un lymphome (syndrome de Richter, RS), la transformation en leucémie prolymphocytaire ou plus rarement en leucémie aiguë ou en myélome multiple « 40 »

E- Cancers associés :

Le risque de développer un second cancer est accru chez les personnes présentant une LLC « 38 ». Deux études ont rapporté que les cancers associés les plus fréquents étaient les mélanomes, les autres cancers de la peau, les cancers du poumon, des voies respiratoires, de la cavité buccale et du pharynx, de la prostate, du rein et les lymphomes « 38 ,39 »

X. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE :

La LLC est une affection de longue durée qui nécessite une surveillance afin de démarrer le bon traitement au bon moment pour assurer une qualité de vie.

L'objectif principal de la prise en charge est d'améliorer la survie sans traitement et la survie globale des patients. Les autres objectifs du traitement sont les suivants :

- Surveiller l'évolution de la maladie afin de mettre en route un traitement si nécessaire - Obtenir la réponse la plus complète possible - Détecter les reprises évolutives de la maladie - Détecter les effets indésirables liés au traitement - Détecter précocement un éventuel second cancer - Veiller à la qualité de vie et proposer un suivi psychologique si nécessaire - Organiser les soins de support nécessaires - Permettre un accompagnement social et, lorsque cela est pertinent, une aide au maintien dans l'activité professionnelle, plus rarement à la réinsertion professionnelle

X.1 Bilan pré-thérapeutique :

Ce bilan n'est effectué qu'au moment où se pose l'indication du traitement et non au diagnostic, et est prescrit par le médecin spécialisé en hématologie.

X.1.1 Examens d'imagerie :

La TEP-TDM est inutile en dehors d'une suspicion de transformation de la LLC en lymphome de haut grade de malignité (syndrome de Richter).

X.1.2 Examens biologiques :

- Hémogramme complété par une numération des réticulocytes
- Bilan d'hémolyse : haptoglobine, bilirubine libre, LDH, test de Coombs direct
- Ionogramme plasmatique
- Clairance de la créatinine estimée
- Bilan hépatique
- Électrophorèse des protéines sériques
- Sérologies des hépatites B et C, HIV : Le statut infectieux doit être aussi établi à l'aide des sérologies. Les patients infectés par le VIH devraient bénéficier d'une attention particulière en raison des risques potentiels

d'immunosuppression avec la plupart des thérapies anti-leucémiques et du potentiel de myélotoxicité aggravée par les antirétroviraux.

Avant de commencer le traitement, les patients doivent être évalués pour une infection par le virus de l'hépatite B (VHB) ou virus de l'hépatite C (VHC) parce que la réactivation du VHB et du VHC peut survenir après un traitement immunosuppresseur ou myélosuppresseur, y compris par des anticorps anti-CD20. Les porteurs chroniques du VHB, tels que définis par AgHBs (+) et IgG anti HBc (+) avec Ac anti HBs absent, devraient recevoir des agents antiviraux prophylactiques pendant le traitement de la LLC avec immunosuppresseur et chez les patients avec des titres élevés d'ADN du VHB ou du VHC, l'initiation du traitement antiviral avant le traitement anti leucémique doit être pris en considération **(44,45)**

Les patients traités par des agents immunosuppresseurs, doivent être surveillé pour le CMV et un traitement antiviral doit être envisagé si le taux de CMV dans le sang détecté par la (PCR) a augmenté, même en l'absence de symptômes cliniques. En outre, un traitement antiviral est recommandé pour les patients infectés présentant les symptômes cliniques d'une infection active au CMV « **46,47** »

- Recherche d'une délétion 17p, par FISH17, sur les lymphocytes sanguins. Son existence confère une médiocre sensibilité aux chimiothérapies, notamment aux analogues des purines.
- Recherche d'une délétion 11q (incidence pronostique) « **36** »

X.2 . Moyens thérapeutiques :

X.2.1 La chimiothérapie

X.2.1.1 Les Agents alkylants :

Le Chlorambucil

C'est un agent alkylant anticancéreux du groupe des moutardes à l'azote, actif par voie orale. À partir des années 1950, le chlorambucil était le traitement de référence de la leucémie lymphoïde chronique avant l'arrivée de la fludarabine dans les années 1990. Il lie ensemble les guanines des chaînes ADN afin de former un pont interbrin, une liaison très stable empêchant la réplication de l'ADN. Ceci entraîne la mort cellulaire programmée des cellules cancéreuses.

Le Chlorambucil possède également des propriétés immunosuppressives

Les effets indésirables du Chloraminophène sont une hématotoxicité avec risque de cytopénie au long cours, l'aplasie médullaire, les troubles hépatiques, gastro-intestinaux, dermatologiques, l'aménorrhée, azoospermie, stérilité réversible ou irréversible dans les deux sexe .(100)

Le Cyclophosphamide

C'est un anticancéreux également du groupe des moutardes à l'azote, un immunosuppresseur faisant partie des chimiothérapies CHOP et COP utilisées dans le traitement des lymphomes. Le cyclophosphamide est une substance proactive dont l'activation se déroule au niveau du foie par l'intermédiaire du cytochrome P450. C'est un alkylant donc il bloque la réplication de l'ADN (101-102)

La Bendamustine

Elle agit comme un agent cytotoxique avec une fonction double d'agent alkylant et analogue des purines provoquant des liaisons intra-brins et inter-brins entre les bases d'ADN. Après perfusion intraveineuse, elle est largement métabolisée dans le foie par le cytochrome P450 et est éliminée principalement par les reins.

Ses effets indésirables sont les infections bactériennes et opportunistes, la réactivation d'une hépatite B, et les cytopénies. Elle est indiquée dans le traitement de la LLC lorsque la chimiothérapie contenant la Fludarabine n'est pas appropriée.

(103)

X.2.1.2 Analogues des purines

La Fludarabine

C'est un analogue des purines administré par voie orale ou intraveineuse, qui empêche la réplication et la réparation de l'ADN. Il a été montré que ce métabolite agit en inhibant la ribonucléotide réductase, l'ADN polymérase, l'ADN primase et l'AD ligase, inhibant ainsi la synthèse de l'ADN. De plus, en raison d'une inhibition partielle de l'ARN polymérase II, il se produit une importante inhibition de la synthèse des protéines. La Fludarabine est utilisée dans le traitement de la LLC chez les patients ayant des réserves médullaires suffisantes. Les effets secondaires de la Fludarabine sont la myélotoxicité, l'insuffisance rénale, le syndrome de lyse tumorale, la toxicité hépatique et la neurotoxicité [104,105]. Les associations comprenant la Fludarabine comme le protocole RFC ont donc une toxicité hématologique élevée.

X.2.2 Les thérapies ciblées :

X.2.2.1 Anticorps monoclonaux :

Anticorps anti-CD20

Le CD20 est une phosphoprotéine glycosylée activée, exprimée à la surface des cellules B matures. La protéine n'a pas de ligand naturel connu et agit comme un canal calcique dans la membrane cellulaire [106]. Comme le CD20 est exprimé sur la plupart des tumeurs malignes des cellules B, l'introduction des anticorps anti-CD20 comme le rituximab a amélioré le traitement de la plupart des lymphomes hodgkiniens et de la LLC[106].

Le Rituximab

Est un anticorps monoclonal qui agit selon trois mécanismes d'action, à savoir la cytotoxicité à médiation cellulaire Anticorpsdépendant, la cytotoxicité complément-dépendant et l'apoptose, qui peuvent tous induire la mort cellulaire des cellules B malignes et non malignes il est moins actif dans la LLC en monothérapie, sauf si des doses très élevées sont utilisées, mais il améliore l'activité des agents chimiothérapeutiques cytotoxiques et autres agents de thérapie ciblée et a des effets synergiques avec une grande variété de médicaments, y compris ceux couramment utilisés pour traiter les tumeurs hématologiques dérivées des cellules B[107].

L'Ofatumumab

Est un anticorps humanisé ayant le même mécanisme d'action que le rituximab (via le complément) mais développé pour être plus stable et plus affin pour le CD20. Il a obtenu l'AMM dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique, en association avec le CLB ou la bendamustine chez des patients qui n'ont pas reçu de traitements préalables et inéligibles à un traitement à base de fludarabine [107].

L'Obinutuzumab

Est un anticorps humanisé de classe II, qui présente, en comparaison au rituximab, l'antiCD20 de référence, une apoptose directe majorée et une réaction de type ADCC (cytotoxicité cellulaire dépendante des Anticorps) améliorée. Son utilisation en association avec le CLB a montré un bénéfice clinique chez les patients non éligibles à une chimiothérapie par analogue de purine, en comparaison à l'immunochimiothérapie standard par rituximab-CLB. En effet, l'essai CLL11 mené par des équipes allemandes a montré que l'association GA101-CLB. **(107)**

Autres Anticorps monoclonaux

L'alemtuzumab Est un anticorps monoclonal recombinant entièrement humanisé contre l'antigène CD52. Des études ont prouvées l'efficacité de l'alemtuzumab chez les patients avec une LLC avancée, réfractaire aux agents alkylants et à la Fludarabine (112, 113); et aussi il s'est révélé efficace chez les patients à haut risque avec des marqueurs génétiques tels que la del (11q), del (17p) et mutations TP53 [114]. Par conséquent, l'alemtuzumab est une option thérapeutique raisonnable pour les patients avec ces mauvais pronostics.

X.2.2.2 Agents ciblant la signalisation dans les cellules LLC et leur environnement :

Inhibiteur de la Bruton Tyrosine Kinase (BTK)

L'ibrutinib est une molécule inhibitrice qui se lie de façon covalente au site actif de BTK, inhibant de façon prolongée cette enzyme clé de la voie du BCR. Dans les LLC, il existe une activation constitutive de cette enzyme et des voies de signalisation en aval, entraînant prolifération et avantage de survie. En monothérapie, la première étude de phase 1/2 réalisée chez des patients en rechute ou réfractaires a montré un taux de réponse globale de 89 % [108] L'essai de phase 3 RESONATE a ensuite comparé l'ibrutinib à l'ofatumumab en monothérapie chez des patients réfractaires également, dont la moitié ayant une délétion 17p, et a montré un avantage de survie globale à 1 an (92 % versus 81 %) [109]. Grâce à cette étude, l'ibrutinib a obtenu l'AMM dans le traitement des adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un

traitement antérieur, ou en première ligne en cas de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients pour lesquels une immuno-chimiothérapie est inadaptée car inefficace. .

Cependant l'ibrutinib présente plusieurs effets secondaires, expliqués par l'expression de BTK au sein d'autres types cellulaires et/ou par l'inhibition « off target»

L'idelalisib

Est le deuxième inhibiteur de tyrosine kinase ayant obtenu l'AMM dans la LLC, cette fois en association au rituximab, dans les mêmes indications que l'ibrutinib, mais il a beaucoup d'effets secondaires :

- neutropénies profondes
- pneumopathies interstitielles
- diarrhées profuses par le même mécanisme que l'ibrutinib, mais avec une fréquence bien plus importante et qui augmente avec le temps
- infections (notamment à CMV)
- cytolysse hépatique

En pratique, en raison de cette toxicité importante, l'idelalisib est majoritairement utilisé qu'en cas d'échec ou d'intolérance aux autres thérapies de nouvelle génération.

X.2.2.3. Inhibiteur de Bcl-2

Le vénétoclax

Est une molécule orale qui agit sur la cascade de l'apoptose. Il inhibe sélectivement la liaison de Bcl-2 (anti-apoptotique) à Bim, ce dernier se liant ensuite à Bax pour induire la mort cellulaire. Ce médicament a obtenu l'AMM en 2016 pour le traitement des patients en rechute ou intolérants aux BCRi et chez les patients porteurs d'une anomalie TP53 en rechute. Les études menées chez des patients préalablement lourdement traités ou ayant déjà reçu un inhibiteur du BCR montrent toutes un taux de réponse globale autour de 80 %, avec, contrairement aux résultats obtenus avec

les autres molécules ciblées, environ 20 % de réponses complètes avec maladie résiduelle indétectable, c'est-à-dire, la disparition du clone tumoral en immunophénotypage. Cette molécule présente des effets indésirables différents des inhibiteurs de tyrosine kinase : syndrome de lyse tumorale à son introduction, nécessitant une augmentation de dose par paliers en hospitalisation, et toxicité hématologique sur les 3 lignées. Une étude récente sur la LLC chez les sujets âgés et haut risque montre l'efficacité de la combinaison des 2 molécules Ibrutinib et Venetoclax qui ont une action synergique, avec une réponse complète plus rapide comparativement aux autres traitements(115)

Les CART CELLS

Les CAR-T cells sont des lymphocytes T qui ont été génétiquement modifiés pour exprimer les fragments d'une immunoglobuline, fusionnés aux domaines intracellulaires de signalisation des cellules T. Les fragments variables de l'immunoglobuline, spécifiques du CD19 pour la LLC, vont permettre la reconnaissance par le CAR-T cell de la cellule tumorale, conduisant à l'activation du lymphocyte T et sa cytotoxicité vis-à-vis de la cellule cible. Les données dans la LLC sont actuellement encore limitées.

X.2.2.4 Place de l'allogreffe de CSH

Des études menées par l'EBTM (European society for Blood and Marrow Transplantation) ont permis de définir deux groupes de patients à haut risque, pouvant bénéficier d'une allogreffe : LLC en rechute dans les 24 mois suivant un traitement par analogue des purines et LLC avec présence d'une altération de TP53 [116].

L'émergence des nouvelles thérapies a complètement remis en question la place de l'allogreffe.

En première ligne en cas d'altération de TP53, il n'est plus recommandé de proposer une allogreffe. En cas d'évolution sous BCRi et chez les patients répondeurs au vénétoclax,

L'allogreffe peut être proposée, notamment chez les patients jeunes et en cas de rechute malgré BCRi et vénétoclax, l'allogreffe est indiquée [116].

Dans certains cas particuliers, notamment de résistance ou de rechute, D'autres médicaments (anthracyclines par exemple) dans des polychimiothérapies peuvent être justifiés.

Selon les recommandations du plan cancer, le patient pourra se voir proposer, en fonction des protocoles existants, l'inclusion dans un essai thérapeutique.

La chimiothérapie peut être administrée par voie :

- Orale (fludarabine, cyclophosphamide et chlorambucil) ;
- Intraveineuse (rituximab, bendamustine) ;
- Sous-cutanée (alemtuzumab).

Elle peut nécessiter la pose d'une chambre implantable. Petit boîtier placé sous la peau (généralement au niveau du thorax) et relié à un tuyau souple enfin, appelé cathéter, glissé dans une veine. Une chambre implantable permet d'injecter un médicament dans le sang à travers la peau. Elle facilite les perfusions de chimiothérapie et permet de ne pas abîmer les veines. Elle est mise en place sous anesthésie locale. On parle aussi de port-à-cath®, de PAC ou encore de CIP (pour chambre implantable percutanée)

-Ou d'autres possibilités comme des méthodes immunothérapies ou des greffes autologues (elles ne rentrent pas actuellement dans l'arsenal thérapeutique usuel des LLC sauf dans les formes sévères et rebelles du sujet jeune) « 43 ».

-Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : C'est actuellement le seul traitement potentiellement curateur.

Elle peut être envisagée chez les patients avec une LLC de mauvais pronostic et/ou après échec d'une ou plusieurs lignes de traitements reconnus comme actifs.

Elle concerne une minorité de patients, répondant à des critères bien

Définis, et sous conditions d'âge et de disponibilité d'un donneur histocompatible familial ou non (registre des donneurs volontaires).

Les critères d'indication d'une allogreffe de cellules souches

Hématopoïétiques sont les suivants :

- absence de réponse ou rechute précoce (dans les 12 mois) suivant une chimiothérapie à base d'analogues de purines ;
- rechute dans les 24 mois après l'obtention d'une réponse par l'association FCR (fludarabine, cyclophosphamide et rituximab) ;
- rechute après autogreffe ;
- LLC évolutive avec délétion 17p après un traitement par alemtuzumab. « 36 »

X.2.3 Les soins de support :

Des soins et soutiens complémentaires peuvent être mis en œuvre pour faire face aux éventuelles conséquences de la maladie et de ses traitements : fatigue, besoin de soutien psychologique, problèmes sociaux, etc.

Ces soins, appelés soins de support, sont assurés par différents professionnels : psychologue, assistante sociale, etc. Ils exercent, selon les cas, au sein d'un établissement de santé en hospitalisation à domicile, en consultation de ville, dans le cadre d'un réseau de santé, d'une association de patients, etc.

X.3 Indications :

Le traitement des leucémies lymphoïdes chroniques semble pouvoir améliorer le pronostic, mais les indications doivent être soigneusement posées. Elles dépendent essentiellement des stades anatomo-cliniques :

- ✚ Dans les stades A, où la survie n'est pratiquement pas modifiée par la maladie, aucun traitement, sauf cas ponctuel, n'est indiqué.
- ✚ L'émergence de thérapies ciblées a radicalement changé la prise en charge des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, et les indications de traitement par immunochimiothérapie (ICT) se réduisent progressivement. Chez

les patients éligibles, le traitement par fludarabine, cyclophosphamide et rituximab (FCR) reste le traitement de choix, en particulier chez les patients présentant un statut IGHV muté (M). Chez les patients avec un statut IGHV non muté (NM) la tendance se dirige vers les traitements dit « chemo-free ». Pour les patients âgés ou présentant des comorbidités, les schémas d'ICT tels que les associations bendamustine-rituximab ou obinutuzumab-chlorambucil ne sont pas clairement inférieurs aux traitements chemo-free chez les patients avec statut IGHV-M. En revanche, les résultats de l'ICT sont décevants chez les patients IGHV-NM et, dans ce contexte, les stratégies chemo-free représentent la meilleure option. Chez les patients présentant des anomalies de TP53, l'ibrutinib est le traitement de choix. L'ICT n'a plus aucune indication en rechute. Chez les patients en première rechute après ICT, l'ibrutinib ou l'association vénétoclax-rituximab peuvent être proposés, sans qu'il soit possible de dégager une supériorité pour l'une de ces deux stratégies. Chez les patients progressant sous ibrutinib ou sous vénétoclax, un changement de classe thérapeutique est indiqué. L'intérêt d'un recours à la thérapie cellulaire doit être discuté chez les patients présentant des anomalies TP53 progressifs sous ibrutinib ou pour les patients en rechute après l'ibrutinib et le vénétoclax.

X.4 Réponses au traitement :

Différents niveaux de réponse au traitement sont définis selon les critères de l'IWCLL (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia) datant de 2008 (27) et sont résumés dans (l'annexe 5)(43)

X.4.1 CR = Réponse complète :

est définie par la présence de tous les critères suivants :

- Lymphocytes du sang périphérique < 4 G/L
- Absence de lymphadénopathie significative, de splénomégalie et d'hépatomégalie à l'examen physique
- Absence de symptôme constitutionnel lié à la maladie
- Absence de cytopénie : Polynucléaires Neutrophiles $\geq 1,5$ G/L, Plaquettes ≥ 100 G/L, Hémoglobine ≥ 11 g/dL (en dehors de toute transfusion)
- MRD indétectable
- Biopsie de moelle normocellulaire, sans preuve de lymphocytes typiques de la LLC, selon les critères morphologiques.

X.4.2 Réponse Partielle :

On parle de réponse partielle (RP) lorsque :

- Une réduction d'au moins 50 % du nombre de lymphocytes dans le sang
- Une réduction d'au moins 50 % de la taille des nœuds lymphoïdes et de la rate hypertrophiée

- Un ou plusieurs des facteurs suivants pendant au moins deux mois :
 - Niveaux de plaquettes plus élevés que 100 000 microgrammes par litre
 - Niveaux d'hémoglobine plus élevés que 11 g/dL
 - Amélioration de 50 % de la numération des globules rouges ou des plaquettes sur la situation prétraitement sans transfusions

X.4.3 Réponse Partielle Nodulaire :

Les mêmes facteurs qu'une réponse complète mais avec présence persistante de nodules lymphoïdes dans la moelle

X.4.4 Maladie Evolutive :

Au moins l'un des facteurs suivants :

- Une augmentation d'au moins 50 % de la numération absolue des lymphocytes ou passage à une maladie à risque plus élevé
 - La lymphocytose (numération élevée des lymphocytes) peut être temporaire avec l'ibrutinib et l'idelalisib et n'indique pas l'évolution de la maladie en l'absence d'autres signes
- Une augmentation d'au moins 50 % de la taille du foie ou de la rate ou leur hypotrophie récente
- Une augmentation d'au moins 50 % dans la taille combinée d'au moins deux nœuds lymphoïdes lors de deux examens consécutifs effectués à deux semaines d'intervalle
- L'apparition nouvelle de nœuds lymphoïdes hypertrophiés

X.4.5 Maladie résiduelle minime :

À l'issue du traitement, certaines personnes atteintes de LLC présentent un très faible taux de cellules leucémiques résiduelles ne pouvant être détectées au moyen des analyses cliniques courantes du sang et de la moelle.

On parle alors de « maladie résiduelle minime » (MRM). Des techniques moléculaires sensibles, telles que la cytométrie de flux quatre couleurs ou la réaction en chaîne par polymérase (RCP), permettent d'identifier de petites masses de cellules résiduelles leucémiques alors que la moelle et le sang semblent sains.

Ces méthodes permettent au médecin de détecter une récurrence de la maladie et de redémarrer un programme de traitement dès ses premières phases.

X.5 Le suivi :

Le suivi pendant la maladie et après les traitements.

- **Pourquoi un suivi ?**

Un suivi est proposé au patient afin de :

- ✓ Surveiller l'évolution de la maladie et mettre en œuvre un traitement si nécessaire.
- ✓ Détecter et traiter d'éventuelles complications de la maladie.
- ✓ Détecter et prendre en charge d'éventuels effets indésirables tardifs des traitements.
- ✓ L'accompagner et l'aider à maintenir ou retrouver si besoin un équilibre psychologique, relationnel et professionnel.

- **En quoi consiste le suivi ?**

Le suivi d'une LLC est continu, tout au long de la vie.

Il peut être assuré par le médecin traitant en collaboration avec un hématologue ou avec l'équipe spécialisée en charge des traitements.

Il repose sur la réalisation régulière d'un examen clinique et d'analyses de sang :

Tous les 3 à 6 mois en cas de traitement préalable ;

Tous les 6 mois à 1 an si l'abstention thérapeutique a été maintenue

Le suivi de la leucémie lymphoïde chronique s'inscrit dans un suivi médical global.

La vaccination contre la grippe est recommandée chaque année, ainsi que la vaccination antipneumococcique tous les 5 ans. « 44 »



PARTIE PRATIQUE

I. PATIENTS ET MÉTHODES :

I.1 Type d'étude :

Il s'agit d'une étude monocentrique rétrospective descriptive s'étalant sur une période de 14ans allant de janvier 2007 à juillet 2021 ou nous avons colligé 173 patients atteints de LLC diagnostiqués au service d'hématologie clinique du centre hospitalo-universitaire DR TIDJANI DAMERDJI de TLEMCEN(CHUT) et du centre de lutte contre le cancer de TLEMCEN(CLCCT), en se basant sur les résultats des hémogrammes, des frottis sanguins et médullaires et de l'immunophénotypage. Parmi eux 75 patients en abstention thérapeutique naïfs de tout traitement on fait l'objet de notre étude.

- **Lieu d'étude :**

Service d'hématologie CHUT

Hôpital de jour d'hématologie CLCC Tlemcen.

- **Population étudiée :**

Tous les patients diagnostiqués LLC de stade A et B sans signes de maladie évolutive maintenu en abstersion thérapeutique au moment du diagnostic.

I.2 Recueil des données

Le recueil des données pour chaque patient est réalisé à partir des dossiers médicaux reporté sur une fiche d'exploitation comprenant les critères d'ordre démographique, clinique, thérapeutique et évolutif

I.3 Critères d'inclusion et d'exclusion :

✓ Critères d'inclusion :

Tout patient atteint de leucémie lymphoïde chronique en abstention thérapeutique, admis au service d'hématologie et dont le diagnostic a été confirmé par une étude biologique immunophénotypique.

✓ Critères d'exclusion :

Tout dossier incomplet et inexploitable. Les patients LLC stades C traités par immunochimiothérapie

I.4 Saisie et analyse des données :

- La gestion des données a été totalement informatisée.
- Les réponses aux questionnaires ont été reportées dans un tableau à l'aide d'un logiciel Microsoft Excel.
- Le logiciel IBM SPSS version 21 (Statistical package for the social sciences) a été utilisé pour l'analyse des données et la réalisation des tests statistiques.

II. RESULTATS :

II.1 Données démographiques :

II.1.1 Répartition des LLC par année de recrutement :

Chaque année de nouveaux cas de LLC sont diagnostiqués avec un pic de fréquence dans les années 2019-2020

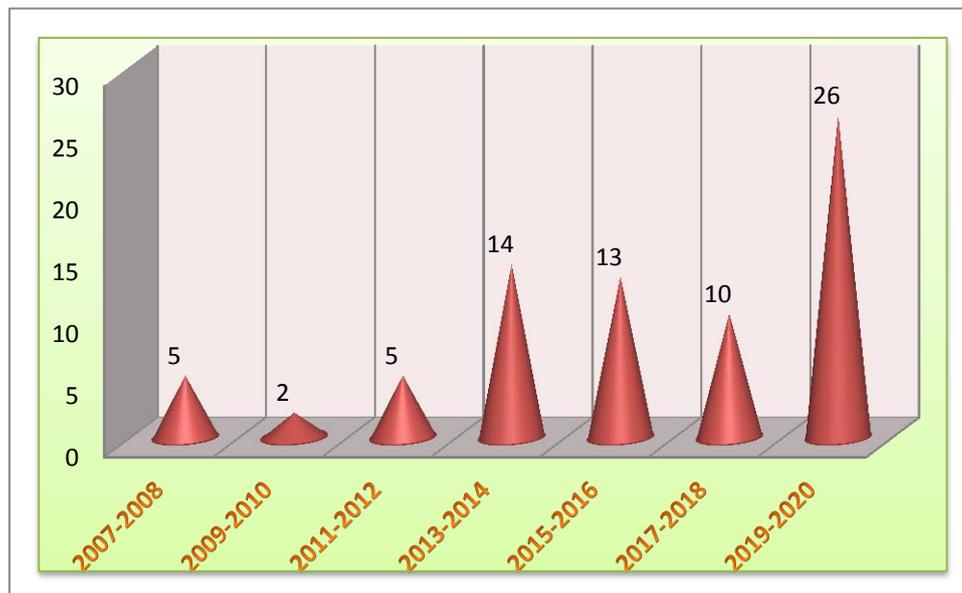


Figure 3: Répartition des patients selon l'année de recrutement

II.1.2 Origine démographique :

La majorité des patients soit 49 (65.33%) patients résident dans la wilaya de TLEMSEN ; et 16 (21.33%) patients résident dans les autres communes de Tlemcen alors que 12 (16%) patients sont d'origine hors wilaya.

II.1.3 Age :

L'âge médian était de 68 ans avec des extrêmes allant de 25 ans-92ans.

On note une prédominance des cas dont la tranche d'âge 65ans -75ans

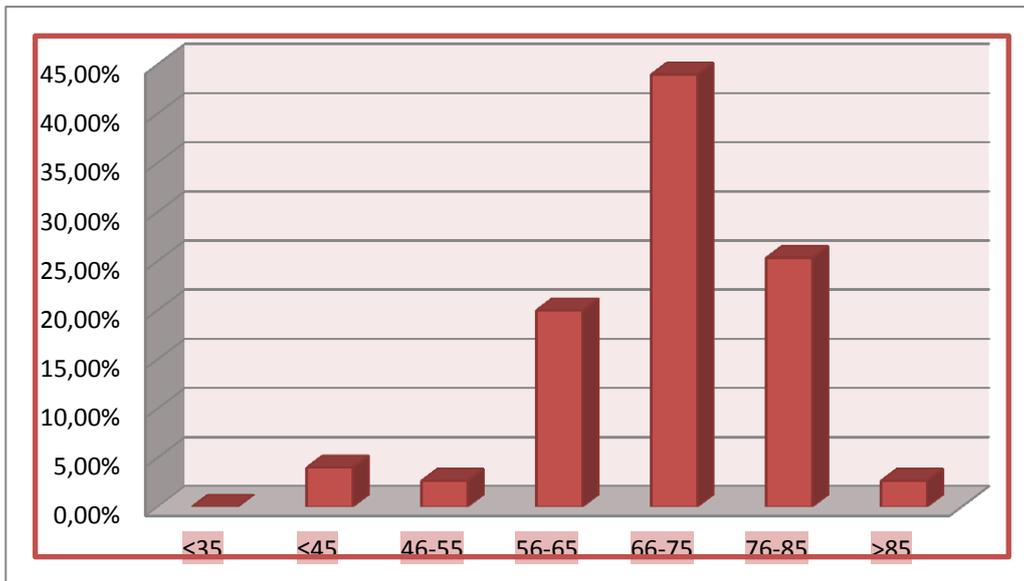


Figure 4: répartition des patients selon les tranches d'âge

II.1.4 Sexe :

Le sexe ratio H/F est de 2,92 ; avec 51 Hommes (68%), et 24 Femmes (32%).

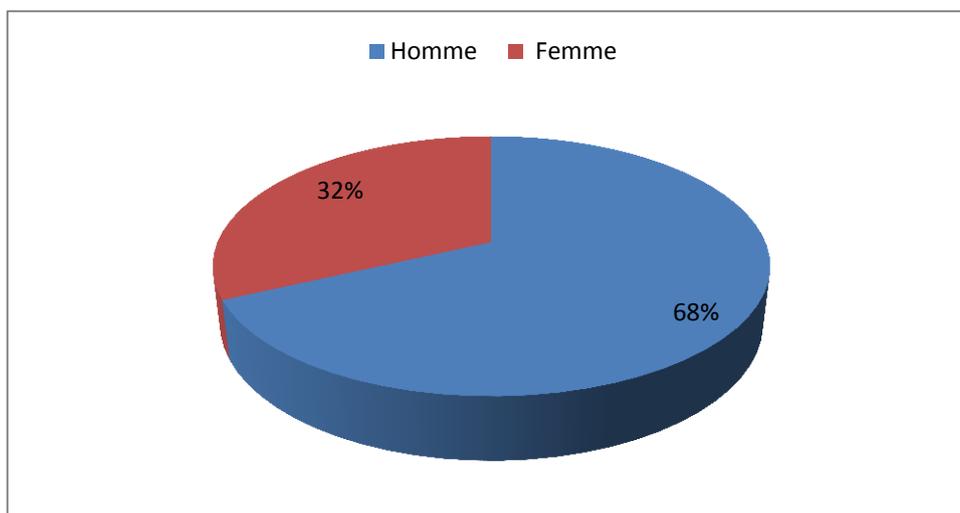


Figure 5 : répartition des patients selon le sexe

II.2 Aspect clinique :

II.2.1 Lié au malade :

II.2.1.1. Délais diagnostic :

Il est variable, mais la majorité des patients (40%) ont un délai de diagnostic entre 1-6 mois

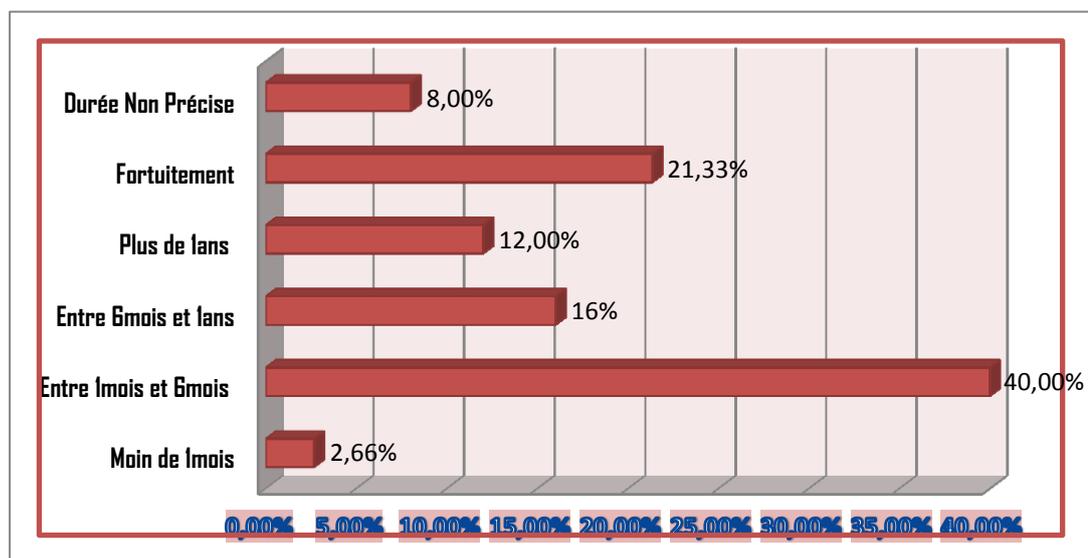


Figure 6 : répartition des patients en fonction du délai diagnostic

II.2.1.2. Performance status :

15 patients (20%) avaient un performance status élevé >2 , au moment du diagnostic.

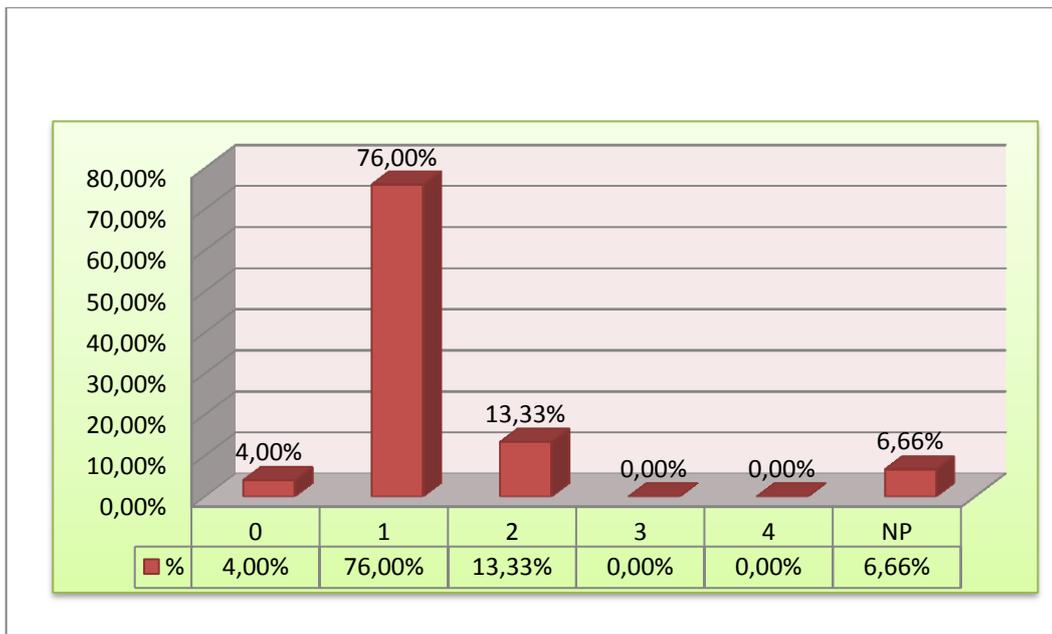


Figure 7 : répartition des patients en fonction du PS

II.2.1.3-Les comorbidités :

Dans notre série d'étude 34 patients présentaient une HTA ,16 présentaient un diabète, 26 avaient d'autre comorbidités alors que 16 patient ne présentaient aucune pathologie

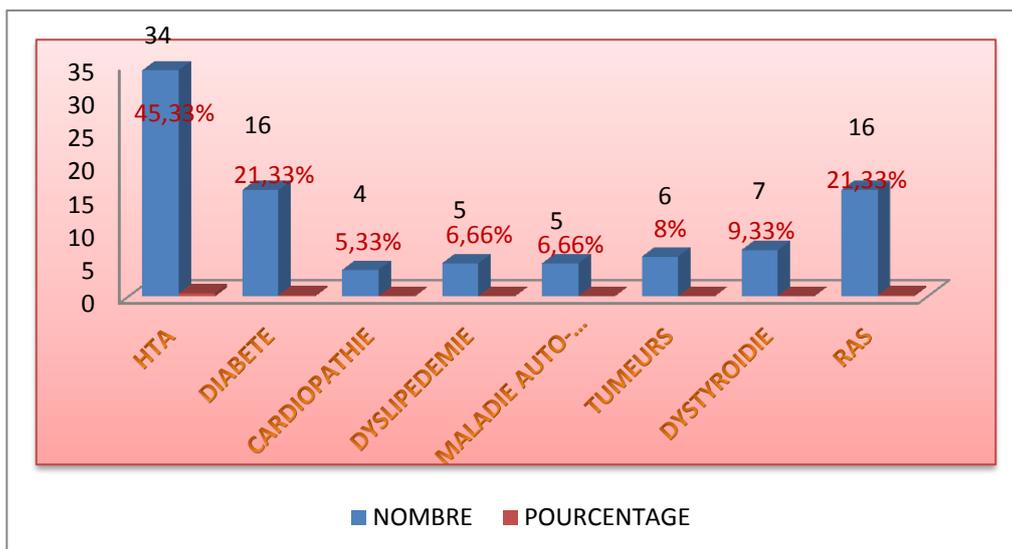


Figure 8 : répartition des patient en fonction des comorbidités

II.2.2 Lié à la maladie :

II.2. 2.1. Syndrome tumoral :

Chez 38 patients soit plus de la moitié des cas, le syndrome tumoral est présent fait d'hépatomégalie, de splénomégalie mais dominé par les adénopathies. Chez 29 patients le syndrome tumoral concernait les trois aires ganglionnaires

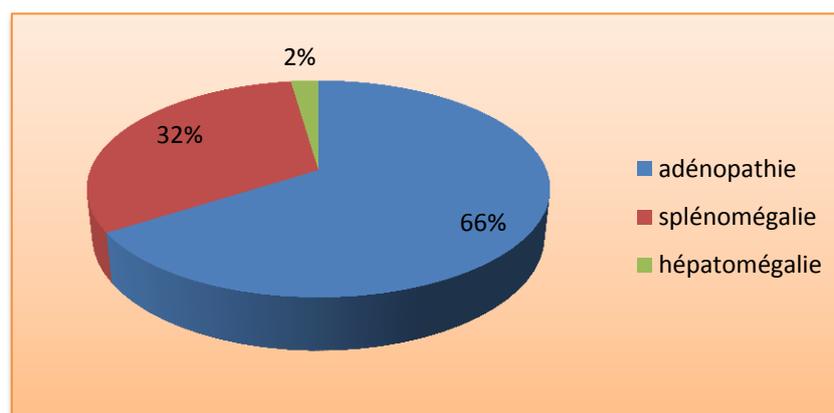


Figure9 : répartition des patients en fonction du syndrome tumoral

II.2.2.2. Syndrome infectieux et syndrome hémorragique :

Seuls 2 patients soient 2,66% présentaient un syndrome hémorragique au diagnostic ; et le syndrome infectieux était présent dans 6.66% des cas.

	Nombre de cas	Pourcentage %
Syndrome tumoral	38	50.66
Syndrome infectieux	5	6.66
Syndrome hémorragique	2	2.66

Tableau 4 : Signes cliniques de la LLC chez nos patients

II.2.2.3. Les signes généraux : fièvre, amaigrissement, sueur :

5 patients (6.66%) présentaient des signes généraux au moment du diagnostic a type de sueur et amaigrissement aucun patient n'a présenté de fièvre.

II.3 Les examens paracliniques :

II.3.1 Biologie :

II.3.1.1. La Numération Formule Sanguine :

✓ Les Lymphocytes

L'hyperlymphocytose était présente chez tous nos patients

Le taux moyen de lymphocytes était de 27772.95

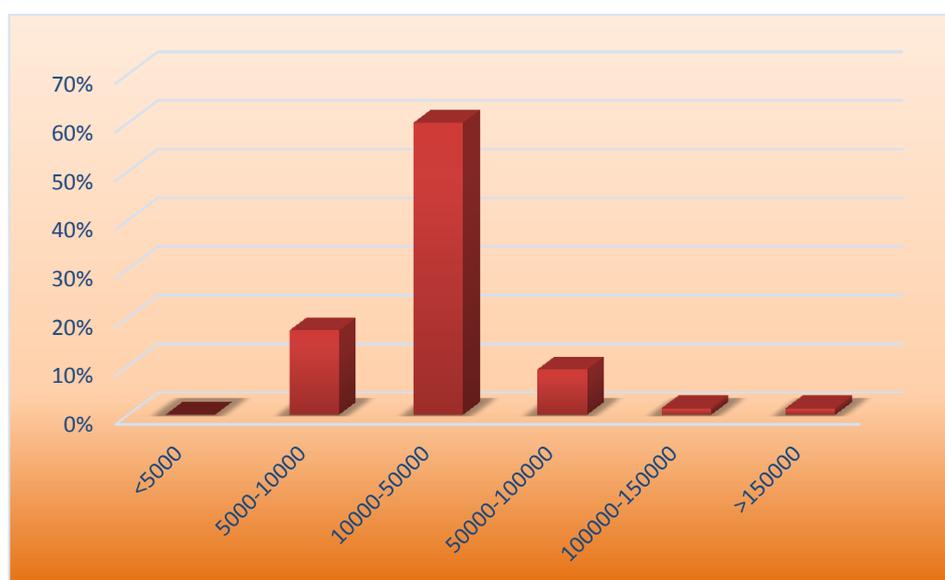


Figure 10 : Répartition des patients en fonction de la tranche de lymphocytose

✓ **Hémoglobine (Hb)**

La moyenne des taux d'Hb était de 12.69 g/dl avec des extrêmes allant de 6 à 14.5 g/dl. 2 patients (2.66%) présentaient une anémie (Hb < 10g/dl) au diagnostic.

	Hb< 10 g/dl	Hb>10 g/dl	Non précisais
Nombre des cas	2	70	3
Pourcentage	2.66%	93.33%	4%

Tableau 5 : Répartition des patients selon la valeur d'Hémoglobine

✓ **Plaquettes :**

Le taux de plaquettes moyen était de 165014.75 /mm³. Nous avons relevé 9 cas de thrombopénie soit 12%

	Plaquettes <100000 /mm ³	Plaquettes > 100000 /mm ³	Non précisais
Nombre des cas	9	63	3
Pourcentage	12%	84%	4%

Tableau 6 : Répartition des patients selon le taux de plaquettes

✓ **Globules blancs :**

Chez 69 patients soit 90,19% il y avait une hyperleucocytose à prédominance lymphocytaire

La neutropénie n'a été notée chez aucuns patients.

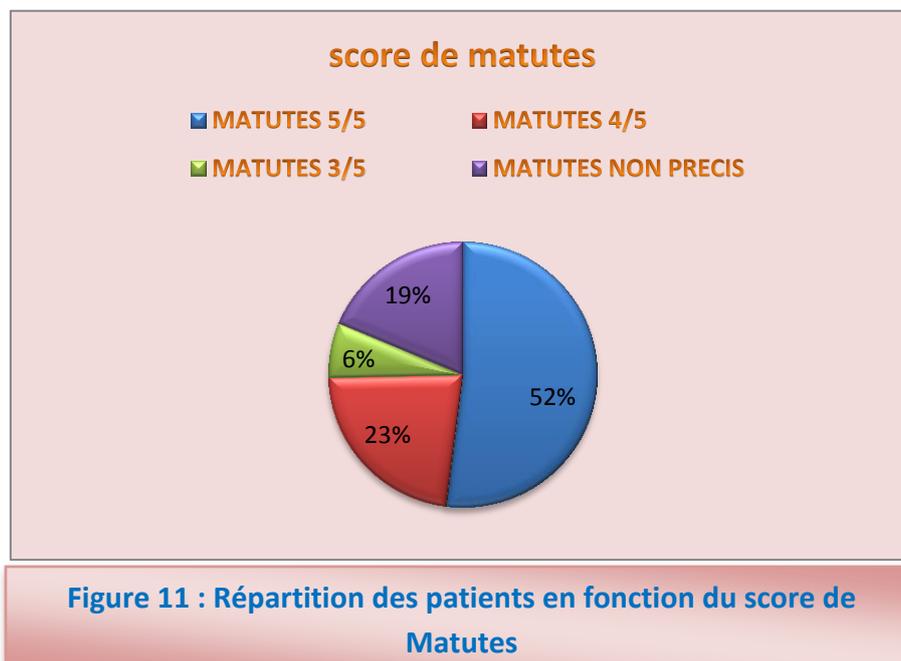
II.3.1.2. Frottis sanguin :

Le frottis a été réalisé chez 65 patients soit (86.66%) on a noté une hyperlymphocytose avec présence de nombres sombres de gumprecht .

II.3.1.3. L'immunophénotypage et score de Matutes :

81%patients retenus dans notre étude ont bénéficié d'un immunophénotypage lymphocytaire, et 19% ont un matutes non précis

La positivité ou la négativité des marqueurs CD5, CD23, CD22, CD79b, FMC7 ainsi que l'expression monotypique des immunoglobulines nous a permis de calculer le score de Matutes. Ce dernier était de 5 chez 52% ; de 4 chez 23% et de 3 chez 6%.



II.3.1.4. Test de Coombs direct :

Le test de Coombs direct a été réalisé chez 55 patients soit 73,3% des cas et s'est révélé positif dans 4 cas (5.33%).

Test de coombs	Nombre de cas	Pourcentage
Positif	4	5.33%
Négatif	51	68%

Tableau7 : Répartition en fonction du test de Coombs direct

II.3.1..5. Taux de LDH :

Le taux de LDH a été réalisé chez 60 patients soit 80%, dont le taux était > 245U/L(élevé) chez 37 patient soit 49.33%

Taux de LDH	≤245U/L	>245 U/L
Nombre des cas	23	37
Pourcentage	30.66%	49.33%

Tableau 8 : Répartition en fonction du taux de LDH

II.3.2 RADIOLOGIE :

II.3.2.1. L'échographie :

70 de nos patients ont bénéficié d'une échographie, les résultats ont montré un syndrome tumoral profond (adénopathie profonde) chez 21patients.

II.3.2..2. La radiologie :

71 de nos patients ont bénéficié d'une radiographie thoracique dont elle a objectivé des atteintes ganglionnaires profondes type médiastinal (2patients) et pulmonaire (1patient)

II.4 L'aspects pronostiques :

Dans notre étude, 70 patients étaient classés Binet A, 5 stades B soit respectivement 93.3% ; 6.6 %.

II.4.1 La classification clinico-biologique de binet :

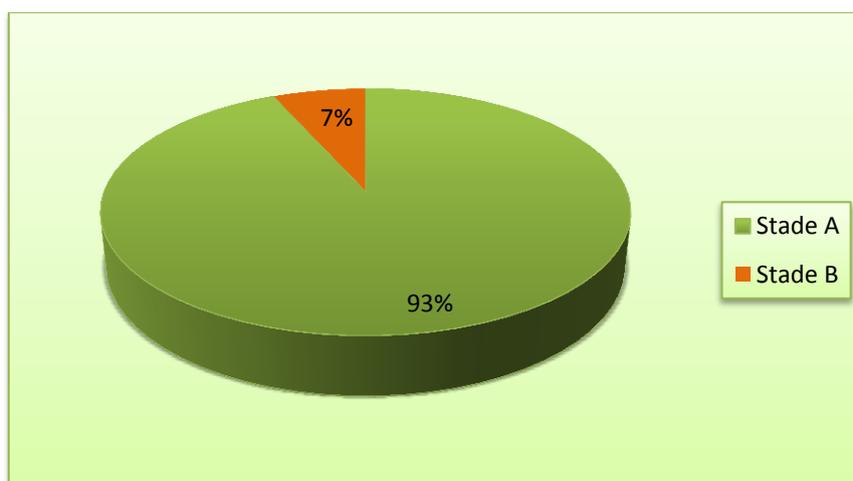


Figure 12 : Répartition des patients en fonction du stade de Binet

II.4.2 La cytogénétique :

La stratification pronostique n'a pas pu être réalisée car seulement deux de nos patients ont bénéficié d'une recherche des anomalies cytogénétiques par caryotype conventionnel et Fish révélant une trisomie 12 chez les deux.

II.4.3 Temps de dédoublement lymphocytaire (LDT) :

On a eu un suivi prolongé permettant de rechercher un LDT chez 24 patients on a retrouvé :

- 1 patient soit (4.1%) avait un LDT moins de 3 mois
- 5 patients soit (20.8%) avait un LDT moins de 6 mois

- 15 patients soit (62.5%) avait un LDT supérieur à 12 mois

LDT	NOMBRE	POURCENTAGE
LDT<3MOIS	1	4.1%
LDT<6MOIS	5	20.8%
LDT<12MOIS	15	62.5%
STABLE	3	12.5%

Tableau 9 : Répartition des patients en fonction du LDT

II.4.4 La beta2-microglobuline β 2M :

Aucun patient n'a bénéficié du dosage de la β 2M

II.4.5 La gammaglobuline:

Une EPP a été réalisée chez 58 patients soit 77,33% dont 8 (10.66%) présentaient une hypogammaglobulinémie.

II.5 Les modalités d'évolution :

II.5.1 Patient en abstention thérapeutique :

Dans notre série d'étude 59 patients soit (78.6%) sont toujours en abstention thérapeutique :

- **47patients soit (79.6%) sont toujours en vie**
- **5 patients soit (8.47%) sont décédés**
- **7 patients soit (11.86%)sont perdu de vue**

II.5.2 Patient présentant des signes de maladie active :

Dans notre série d'étude 16 patients ont progressé

- 10 patients soit (62.5%) sont toujours en vie
- 5 patients soit (31.25%) sont décédés
- 1 patient soit (6.25%) est perdu de vue

Le diagramme ci dessous montre l'évolution des patients

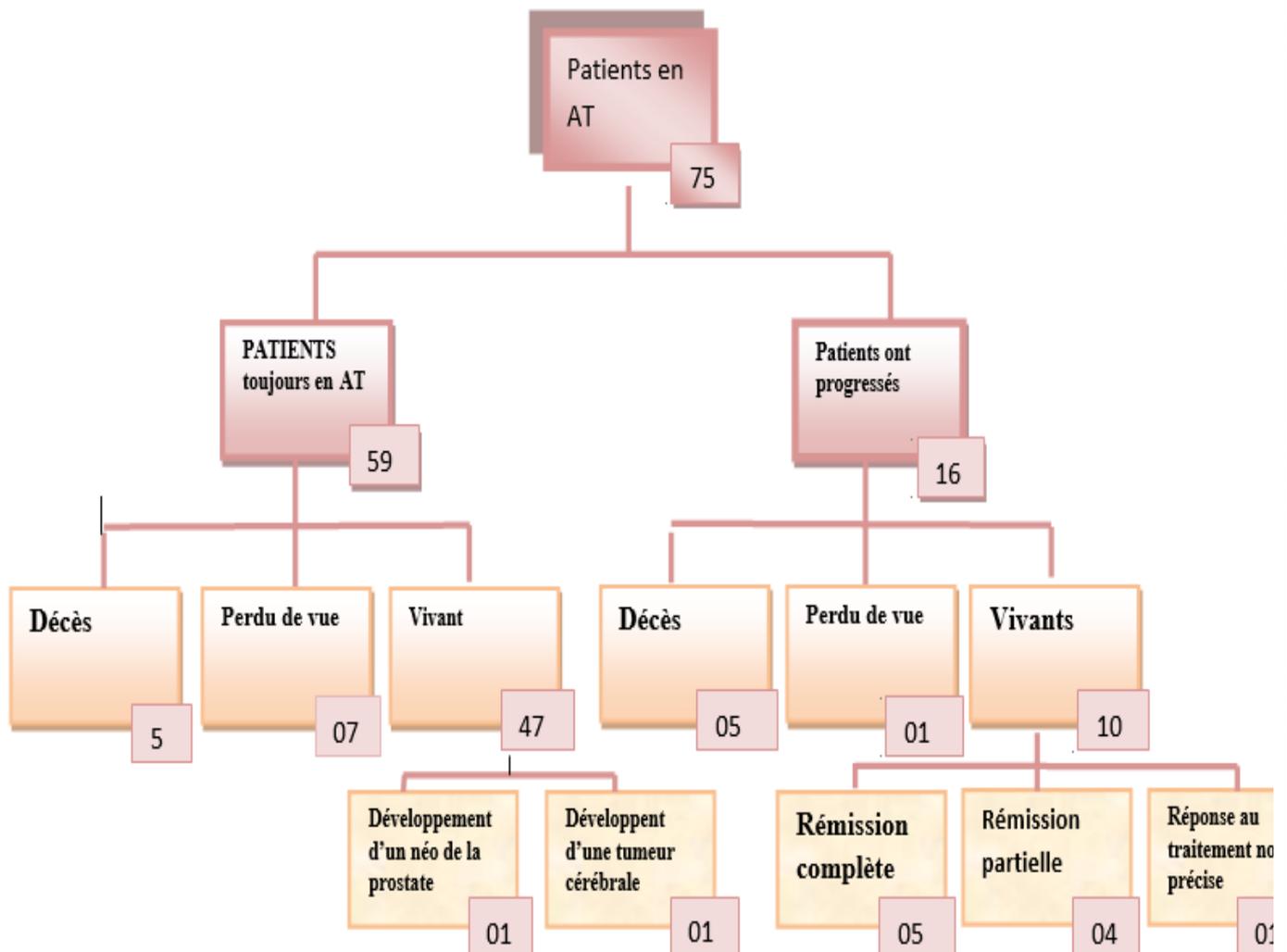


Figure 13 : Diagramme montrant l'évolution des patients

II.5.3 Le délai d'évolution :

Concernant les 16 patients qui ont progressé :

- Le délai d'évolution était < 1 ans chez 6 patients soit (37,5%) entre 1 - 2ans chez 5 patients soit (31.25%), > à 2ans chez 5 patients soit (31,25%)

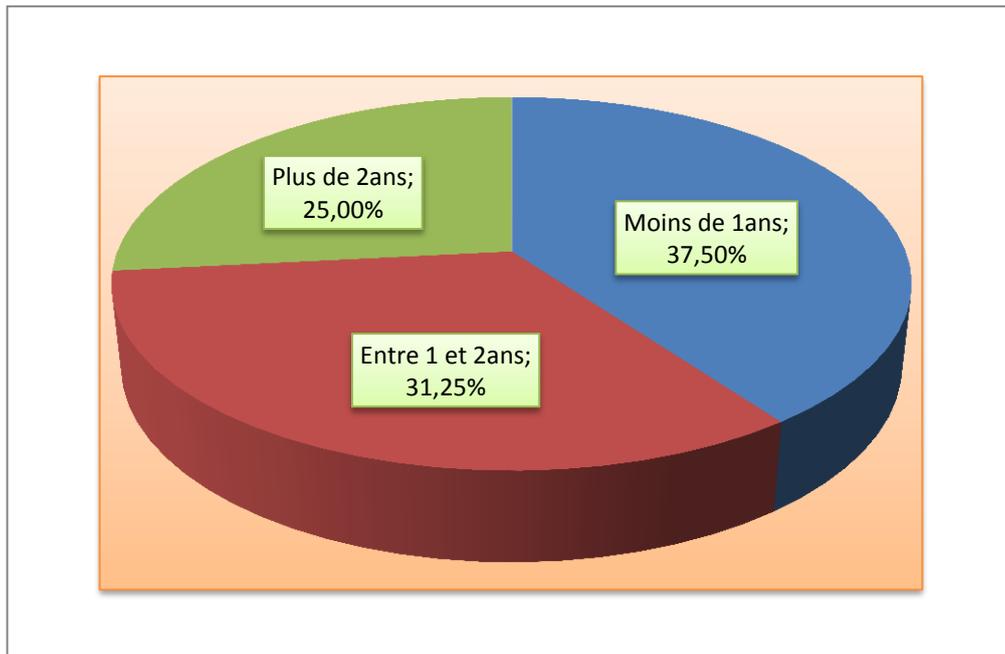


Figure14 : présentation des patients en fonction du délai d'évolution

II.5.4 Critères de maladie active :

Parmi les patients dont la maladie a évolué on note que 4 patients avaient une splénomégalie volumineuse dépassant les 6cm sous costal et 1 patient présentait un amaigrissement important et 1 patient avait des sueurs nocturnes et 1 patient avec des signes généraux et un $Ps \geq 2$ et 6 patients avaient un temps de dédoublement lymphocytaire < 6 mois .

II.5.5 Traitements instaurés :

✓ L'abstention thérapeutique

Chez 59 patients soit 78.6%, aucun traitement n'a été démarré. Ces patients sont suivis régulièrement en consultation pour la surveillance de l'évolution de leur maladie.

✓ Traitement instauré :

Chez 16 patients soit (21.3%) la maladie a progressé alors un traitement était instauré 5 patients soit (31.2%) ont reçus le R-BENDA alors que 3 soit (18.7%) ont reçus le RMINI CHOP et 3 soit (18.7%) ont reçus le R-CHLORA, 2 patients soit (12.5%) mis sous RFC et 2 sous CHLORA seule et 1 patient (6.25%) sous RCD.

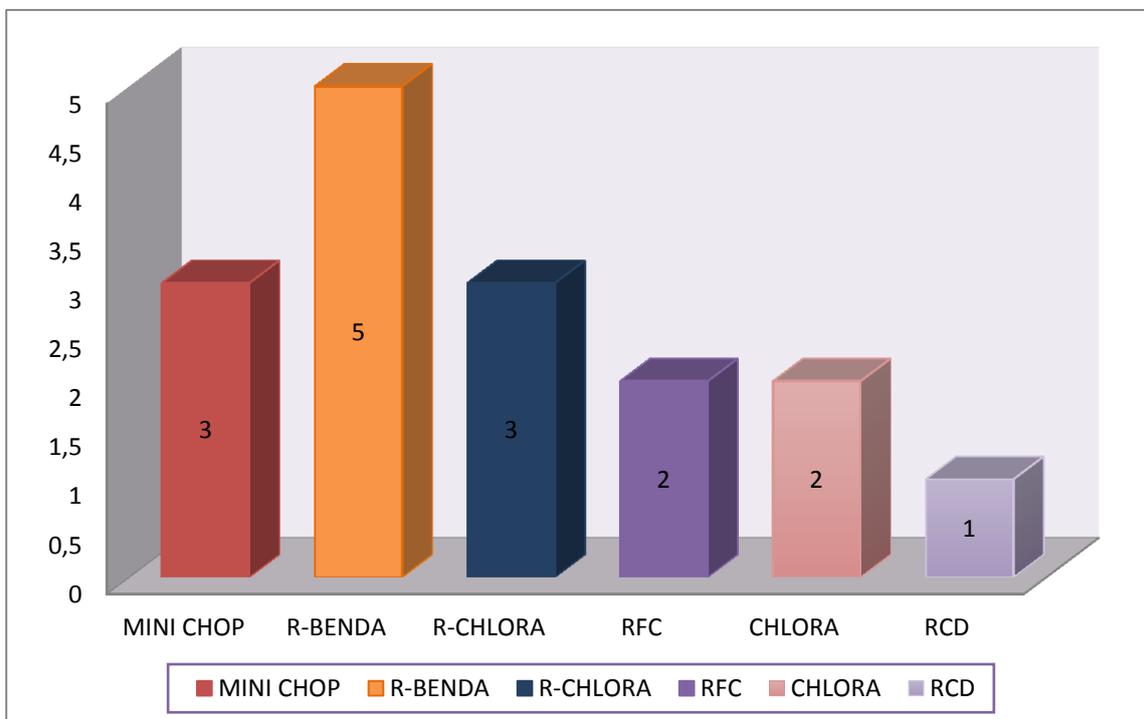


Figure 15 : Répartition des patients selon les protocoles thérapeutiques

II.6 La réponse thérapeutique :

Au total 16 patients ont reçu un traitement. On a obtenu :

- ✓ **Une rémission complète :** pour 5 patients :
 - *2 patients traité par RFC
 - *2 patients traité par R-BENDA
 - *1 patient sous R-CHLORA

- ✓ **Une rémission partielle :** pour 4 patients :
 - *2 patients sous R-CHLORA
 - *1 patients sous CHLORA
 - *1 patient sous R-BENDA
 - *1 patient dont la réponse n'a pas été précise
 - *1 patient perdu de vue

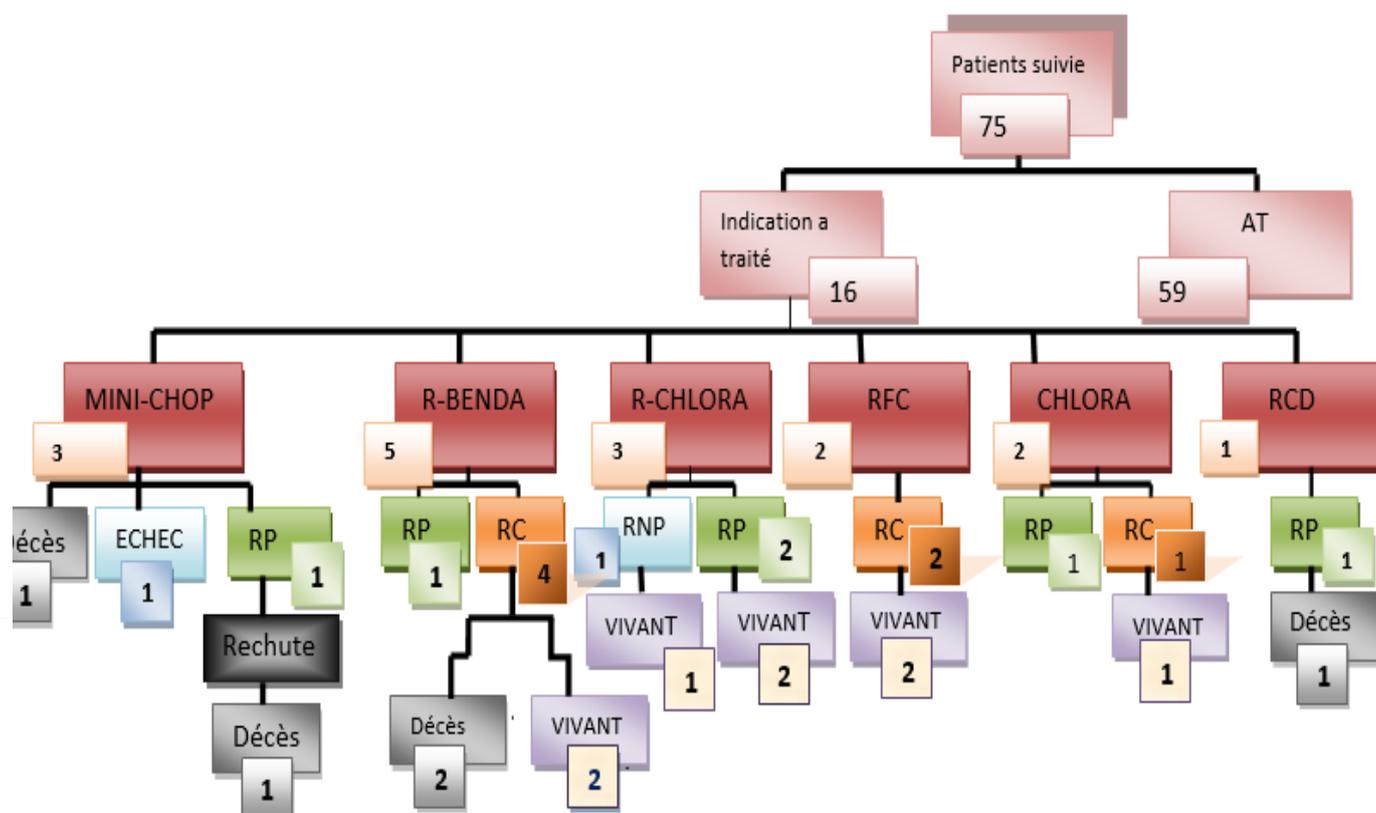


Figure 14 : Diagramme montrant le suivi des patients

II.7 La survie :

Après une durée de suivi de 10ans :

- La survie globale est estimée à **72 %**
- La survie sans progression est estimée à **62,66%**

III. DISCUSSION :

III.1 Aspects épidémiologiques :

iii.1.1. Fréquence et incidence :

La LLC fait partie ds trois hémopathies malignes les plus fréquentes, avec le lymphome non Hodgkinien et le myélome multiple. Elle représente 12% de toutes les hémopathies avec une incidence est de 4 à 6 cas pour 100 000 habitants/an [46,47].

Aux Etats-Unis, elle représente environ 25 à 30 % de toutes les leucémies Avec 3,65 - 6,75 cas pour 100 000 habitants par an [48,49]

L'incidence en Europe est estimée à 4.01-5.87 pour 100 000 habitants par an [50]. Cette hémopathie est plus rare en Asie, en Amérique latine et en Afrique [51-55].

iii.1.2. Age :

Notre étude a mis en évidence un profil démographique clinico-biologique rejoignant les données de la littérature. L'incidence de la LLC augmente avec l'âge ce qui est habituellement observé dans études nationales antérieures rapporté par Pr AIT ALI coordinateur national du groupe algérien de la LLC publiée dans la revue algérienne d'hématologie Nr 8 septembre 2014 ; Dans les pays développés, l'âge moyen au diagnostic est de 70 ans avec plus de 70% des malades ayant plus de 65 ans [56, 57,58] .

En Asie l'âge médian est similaire avec au Japon un âge médian à 62,5ans [59] et en Chine 64 ans [60].

Dans notre étude l'âge médian au diagnostic était de 71 ans, ce qui se rapporte aux données en Asie et en Afrique.

iii.1.3. Sexe : En général, Il existe une prédominance masculine dans la population des patients atteints de la LLC. En France le sexe ratio H/F est de 2 [61] et aux USA

ce ratio est de 1,5 à 2 [62]. Dans notre étude le sexe ratio H/F était de 2,12 ce qui correspond aux données épidémiologiques rapportés par l'ensemble des études nationales et européennes

III.2 Aspect clinique :

iii.2.1. État général :

Dans l'étude algérienne de N.Dali et al, les signes généraux étaient présents chez 15% des patients [63]. Dans la série sénégalaise, 30% des patients présentaient des signes généraux [64]

La majorité des patients dans notre série avait un état général conservé avec 80 % des cas ayant une PS < 2 et 6.66% présentaient des signes généraux, ce qui est expliqué par le fait que notre étude n'inclus que les patients de stade A et B en abstention thérapeutiques.

Les comorbidités de nos patients étaient séparées en nombre et pourcentage des patients ayant une HTA, DIABETE, CARDIOPATHIE, DYSLIPIDMIE, MALADIE AUTO-IMMUNE, TUMEURS, DYSTYROIDIE.

iii.2.2. Manifestations cliniques :

Les adénopathies représentaient le maître symptôme chez nos patients soit 66 % des cas. Dans une l'étude algérienne Ali H et Nacer R , moins de patients (56%) présentaient un syndrome tumoral [63]. Les valeurs similaires aux nôtres sont retrouvées dans la série d'Amare et al. [65] en Inde, 74% des patients avaient un syndrome tumoral dont plus de 33% d'ADP multiples.

La splénomégalie est aussi fréquente dans cette pathologie, surtout en Afrique tropicale [66]. Dans la série ivoirienne de Koffi et al, En 2009, 64% des patients

présentaient une splénomégalie isolée et 36% avaient une splénomégalie associée à des ADP [67]. Dans notre étude 32% présentait une splénomégalie.

Le syndrome hémorragique est plutôt rare au diagnostic avec dans notre série 2 soit 2.66% cas, dans la série sénégalaise il n'y avait qu'un seul cas sur 40 patients soit 2.5% [64].

D'autres manifestations cliniques comme l'atteinte respiratoire à type de syndrome obstructif caractérisant l'atteinte bronchique symptomatique (SBI) ou l'atteinte rénale à type de syndrome néphrotique ont été décrites dans la littérature [68-70].

III.3 Profil Paraclinique :

La LLC est une pathologie latente, longtemps asymptomatique, ce qui explique les diagnostics souvent tardifs et la découverte fortuite par les examens de routine.

iii.3.1. Hémogramme : L'hémogramme est le premier examen permettant d'orienter vers le diagnostic de LLC. Cette pathologie est caractérisée par une lymphocytose supérieure à 5000/mm³ persistante pendant au moins 3 mois [71]

La lymphocytose monoclonale B est la phase précurseur de la LLC et est définie par un taux de lymphocyte inférieur à 5000/mm³, sans symptômes ni atteinte ganglionnaire. La MBL est présente chez 3% de la population générale (sujets > 40 ans), avec un risque de progression vers la LLC de 1 à 2% par an, et nécessite donc une surveillance régulière [73-75].

Dans notre étude, 100 %des patients avaient une lymphocytose > 5000/mm³ avec un taux moyen de lymphocytes à 27773/mm³.

Nos résultats étaient similaires à l'étude de Le Bouar et al concernant le pourcentage des patients ayant une lymphocytose > 5000/mm³, mais cette étude avait trouvé une moyenne des lymphocytes à 23 500/mm³ [76].

La NFS est aussi réalisée à la recherche de cytopénies (anémie, thrombopénie ou neutropénie) qui traduisent une infiltration médullaire ou une origine auto-immune. Les valeurs des cytopénies diffèrent d'une étude à l'autre avec dans notre étude

2.66% de cas d'anémie ; 12% de thrombopénie et aucun patients n'a présentait une neutropénie toutes d'origine périphérique alors que la série d'Amare et al trouvait sur 151 cas :

31,7% d'anémie et 28,4% de thrombopénie [77] ; Sall et al avaient dans leur série, 62% d'anémie et 15% de thrombopénie [64] ceci s'explique par la population d'étude car nous avons ciblés que les patients de stades A et B sans signes de maladie active et par conséquent pas de cytopénie associée.

iii.3.2. Le frottis sanguin :

L'analyse du frottis sanguin est la première étape du diagnostic de toute hyper lymphocytose. 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. Le noyau est régulier, les nucléoles ne sont pas ou peu visibles et le cytoplasme est homogène et dépourvu de granulations. Des variations morphologiques existent d'un patient à l'autre, et si un contingent de pro lymphocytes 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, très évocateurs de LLC. Elles correspondent à des artefacts de réalisation du frottis, liés à une fragilité membranaire. [78 -81].

iii.3.2.Immunophénotypage :

Le diagnostic de LLC est affirmé par l'étude des marqueurs membranaires lymphocytaires en CMF. En effet, les lymphocytes de LLC présentent des caractéristiques phénotypiques homogènes qui ont permis d'établir un score dit « score de Matutes » car décrit par le docteur Estella Matutes, qui est de 4 ou 5 dans la LLC [82]

Un score strictement inférieur à 3 oriente vers un autre syndrome lymphoprolifératif B. Un score ambigu à 3 fait évoquer une LLC atypique.

Dans notre série, 75% de nos patients avaient un score de Matutes ≥ 4 et 6% avait un score égal à 3.

iii.3.3. Autres examens : Dans le cadre du bilan d'évaluation de la LLC, un certain nombre d'examen est réalisé afin de catégoriser le patient avant toute thérapeutique :

- **Le test de Coombs :**

Le test de Coombs direct (TDC) ou test direct à l'antiglobine recherche des anticorps fixés in vivo sur les hématies du patient, à l'aide d'anti globulines spécifiques (anti-IgG et anticomplément C3d) dont la positivité prouve l'origine auto-immune d'une anémie. TDC peut être positif même en l'absence d'hémolyse [83-58]. Ce test était positif chez 5.33% de nos patients

- **Electrophorèse des protéines sériques :**

L'hypogammaglobulinémie est présente chez environ 25 % des patients au moment du diagnostic et peut se développer chez jusqu'à deux tiers des patients plus tard au cours de la maladie [86]. Des degrés significatifs d'hypogammaglobulinémie et de neutropénie, lorsqu'ils sont présents, augmentent la vulnérabilité des patients atteints de LLC aux infections bactériennes

Des augmentations polyclonales des gammaglobulines peuvent être observées chez jusqu'à 15 % des patients, tandis qu'une immunoglobuline monoclonale (type IgM) est présente chez jusqu'à 5 % des patients [87].

Dans une étude portant sur 109 personnes qui avaient développé une LLC et avaient collecté en série des échantillons de sérum prédiagnostique, les prévalences d'un rapport anormal de chaînes légères libres (CLL), d'immunoglobuline monoclonale type M et d'hypogammaglobulinémie avant le diagnostic de LLC étaient de 38 % , 13 % et 3 % respectivement [87].

L'hypogammaglobulinémie était présente chez 10.66% % de nos patients

- **Le taux de LDH :**

La LDH est aussi dosée pour confirmer une hémolyse et aussi comme marqueur d'évolution sous traitement il été réalisé chez 60 patients soit 80%, dont le taux était > 245U/L(élevé) chez 37 patient soit 49.33%

- **Radiologie :**

Sur le plan radiologique on peut réaliser plusieurs examens. La tomодensitométrie n'est pas recommandée pour l'évaluation et le suivi des patients atteints de LLC, cependant Il a été démontré que les patients avec une maladie abdominale détectable par TDM ont une évolution plus agressive [88-89]

Excepté chez les patients ayant une suspicion de transformation de Richter, la tomographie par émission de positons (TEP) ne fournis pas d'informations utiles pour la gestion de la LLC. De même, l'IRM ne fournit généralement pas d'informations utiles au-delà du scanner et est donc non recommandé en dehors des essais cliniques [90]

Dans notre série d'étude 70 ont réalisé une échographie, elle a détecté des adénopathies profondes chez 21patients et

- **Histologie :**

D'autres examens histologiques peuvent être réalisés, comme la biopsie ganglionnaire pratiquée dès que possible en cas de suspicion de transformation en syndrome de Richter. La réalisation d'un myélogramme ou d'une biopsie ostéo-médullaire n'est pas recommandée en première intention pour le diagnostic. Ces deux examens peuvent être effectués pour préciser l'origine centrale ou périphérique des cytopénies et aussi pour confirmer la rémission complète après traitement chez nos patients aucuns n'a subi une ponction médullaire.

III.4 Aspects Pronostiques :

ii.4.1. Classifications clinico-biologiques

Le pronostic de la LLC a longtemps été considéré comme imprévisible, car la survie de certains patients ne semblait pas raccourcie par l'affection, alors que pour d'autres, le décès survenait en quelques mois. Deux systèmes de stadification sont actuellement appliqués chez les patients atteints de LLC afin de définir le stade de la maladie et l'indication du traitement.

Ces deux systèmes présentent de nombreux avantages, car faciles à définir. Ils se basent uniquement sur l'examen physique et les données de l'hémogramme et se sont révélés être de puissants indicateurs de pronostic.

a. Score de RAI

Rai, en 1975, a publié une classification pronostique en cinq stades, d'abord basée sur une survie globale de plus en plus courte, puis révisée par la suite et les catégories de risque ont été adaptées comme indiqué sur (l'Annexe) [91]

b. Classification de BINET

Binet a ensuite proposé en 1981 une classification en 3 stades, largement utilisée en Europe car mieux adaptée à la réalisation d'essais thérapeutiques [92].

Dans notre série nos patients étaient classés selon la classification de Binet ou nous avons colligés que les patients en AT au moment du diagnostic soit 93% de stade A et 7% de stade B.

iii.4.1. Cytogénétique

Les cellules de LLC sont le siège d'anomalies chromosomiques pouvant avoir un impact sur le pronostic. Plus de 80 % des LLC ont une ou plusieurs anomalies par FISH

Ces aberrations sont le plus souvent des pertes ou des gains de matériel génétique et non des translocations comme cela peut être observé dans d'autres hémopathies lymphoïdes.

Les anomalies récurrentes les plus souvent observées dans la LLC sont par ordre de fréquence : délétion 13q, trisomie 12, délétion 11q, et délétion 17p dans notre étude c'est un biais majeur car seulement deux patients ont bénéficié de la Fish

iii.4.3. Le Temps de Doublement Lymphocytaire (LDT) :

Est défini comme la période de temps nécessaire pour que le nombre de lymphocytes observé au moment du diagnostic double. Un LDT de 12 mois ou moins est un facteur de mauvais pronostic, tandis qu'un LDT de plus de 12 mois est de bon pronostic. En effet un temps de doublement inférieur à 6 mois prédit une progression rapide de la pathologie [93] et constitue un critère de traitement selon l'IWCLL. Dans notre étude 21 patients avaient un LDT inférieur à 12 mois.

iii.4.4. La β 2 microglobuline

Est souvent élevée chez les patients présentant une LLC et est corrélée avec la charge tumorale et le stade clinique. Un taux élevé de β 2M > 3,5 mg/l est associé à une survie sans traitement (TFS) courte [94], et peut prédire l'échec d'un traitement par l'association RFC, traitement standard pour la LLC [95].

iii.4.5.ZAP-70

Est une protéine kinase intracellulaire de la famille Syk ayant un rôle dans la signalisation des cellules T et NK. L'expression de ZAP-70 dans les cellules leucémiques de LLC est corrélée à un mauvais pronostic avec diminution de la survie globale, et souvent associée à d'autres facteurs de pronostic défavorable [96,97] son application reste limitée aux centres spécialisés et à des protocoles particuliers [98,99]

III.5 Données thérapeutiques :

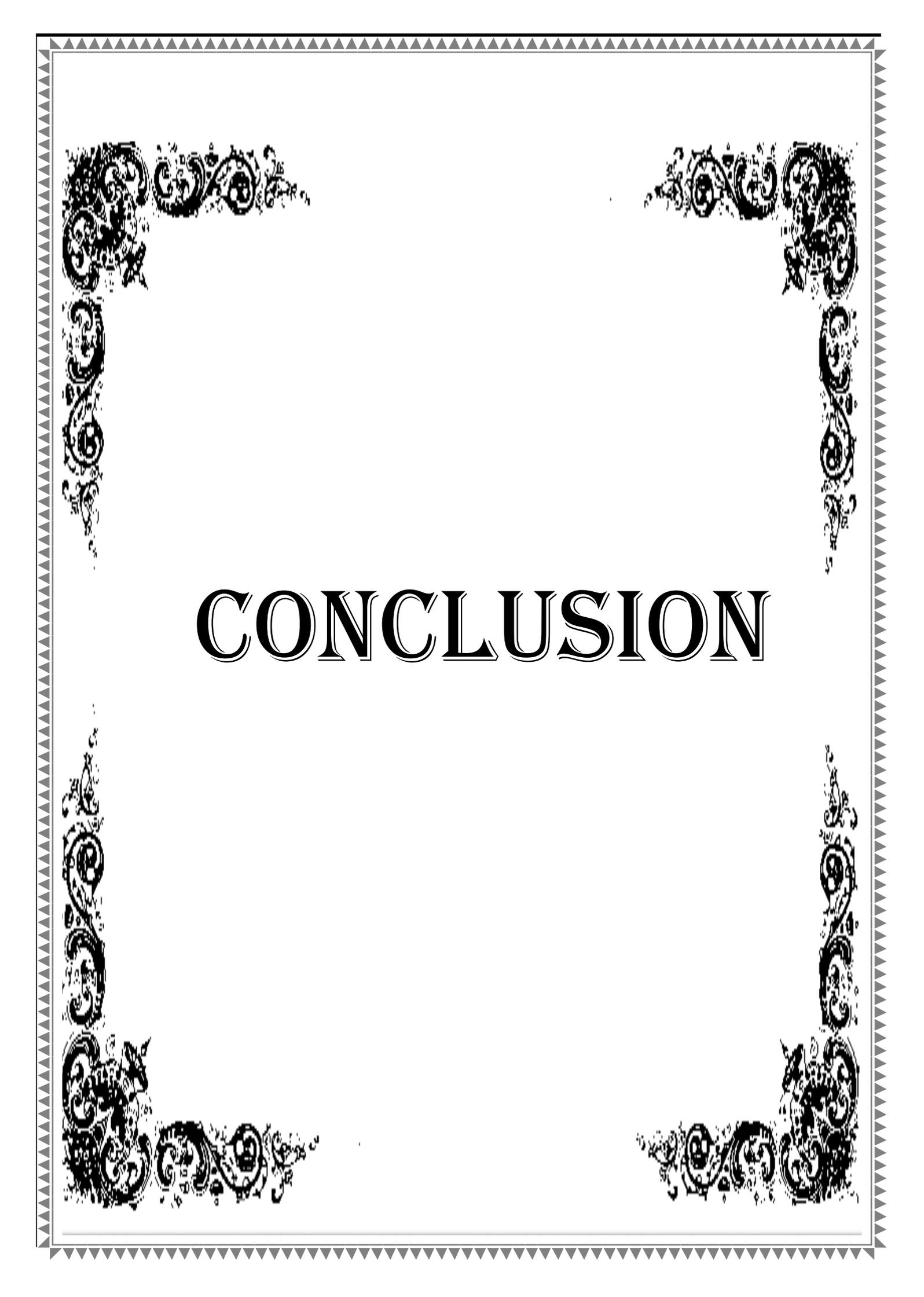
Sur le plan thérapeutique 21% de nos patients maintenus en abstention thérapeutique ont présenté des critères de maladie active après un délais < à 2ans chez ¾ d'entre eux imposant la mise en route d'une immunochimiothérapie associant le RITUXIMAB a différents molécules de chimiothérapie tels que les analogues de purines (fludarabine) « RFC » ou au agents alkylants tels que RMINICHOP et le RCHLORA selon les recommandations du consensus national de la prise en charge de la LLC en Algérie. Aucun patient n'a bénéficié des molécules innovantes encore en cours d'enregistrements.

III.6 La Survie

En France, la survie relative (SR) à 5 ans des patients atteints de LLC enregistrés entre 1989 et 2004 était de 78 % chez la femme et 75 % chez l'homme à 5 ans ; elle était de 59 % chez la femme et de 52 % chez l'homme à 10 ans [117]. Une étude rétrospective réalisée sur la période 2005– 2010 chez 5000 patients, montre que la survie relative 5 ans après le diagnostic était de 83 % [118].

Les données du SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), aux États-Unis montrent aussi avec une amélioration de la SR à 5 ans passant de 69 % (1980–1984) à 75 % (2000–2004) [119]. La survie globale chez les sujets avec une LLC est inférieure à celle de sujets du même âge sans LLC, sauf chez les patients de plus de 75 ans. L'amélioration de la survie est liée à une meilleure prise en charge des patients notamment la prise en compte des comorbidités et des facteurs pronostiques, la standardisation des traitements de première ligne chez les sujets jeunes par des immuno-chimiothérapies, et l'apparition de nouvelles molécules.

- Dans notre série, la survie globale était estimée à 72 % et La survie sans progression était estimée à 62,66%



CONCLUSION

La LLC est une pathologie complexe, de par sa physiopathologie, et par sa prise en charge. Les innovations thérapeutiques, la disponibilité croissante des drogues constituent de réels progrès dans la façon d'aborder la maladie. Pour pouvoir répondre néanmoins à l'efficacité de ces innovations, l'adhérence du patient à sa pathologie, à son traitement est un véritable enjeu. Un enjeu qui est également économique.

Notre étude monocentrique, de type cohorte rétrospective concernant 75 patients en abstention thérapeutique au moment du diagnostic au sein du service d'hématologie clinique du CHUT/CLCCT , nous a permis de cerner les principaux facteurs clinico biologiques influençant l'évolution de la LLC, un biais majeur reste l'inaccessibilité de la recherche des facteurs cytogénétiques et moléculaires qui détermine avec exactitude le profil pronostic de chaque patient et impactera la décision thérapeutique permettant de proposer une stratégie thérapeutique « chemo-free » adaptée à chaque patient .



RÉSUMÉ

1-Introduction :

La prise en charge thérapeutique des patients atteints de LLC a considérablement progressé au cours des dix dernières années grâce à l'apparition de nouvelles combinaisons de médicaments et de l'immunothérapie, mais aussi grâce à une meilleure connaissance des facteurs pronostiques de la maladie. Ces améliorations significatives permettent d'espérer une prise en charge adaptée et individuelle des patients visant à ne pas traiter de façon trop intensive les patients avec des facteurs de bon pronostic, mais en revanche à proposer aux patients présentant des critères de mauvais pronostic des traitements plus agressifs et efficaces.

L'objectif principal de ce travail est de décrire le profil épidémiologique et clinique des patients atteints de LLC classés en stade AT et les principaux facteurs d'évolutions au sein du centre hospitalo-universitaire TIDJANI DEMERDJI DE TLEMCEM.

2-Patientset Méthodes :

Il s'agissait d'une étude monocentrique cohorte rétrospective, portant sur des sujets adultes, atteints de la LLC et suivis au service d'hématologie clinique du centre hospitalo-universitaire TIDJANI DEMERDJI TLEMCEM

3-Résultats :

75 patients ont été inclus. La médiane d'âge au diagnostic était de 68 ans ; le sex ratio H/F était de 2.12 ,80%des patients avaient un Performance Status < 2 , plusieurs comorbidités sont variables. Les adénopathies représentaient le maître symptôme soit 66 % des patients. Au diagnostic 93 % des cas étaient classés stade A de Binet ;7 % étaient au stade B.

Chez 59 patients soit 78.6%, aucun traitement n'a été démarré, Chez 16patients soit (21.3%) la maladie a progressé alors un traitement était instauré avec différent protocole thérapeutique.

Une réponse globale a été obtenue chez 09 patients dont 05 avec une réponse complète et 04 réponses partielles. La survie globale était de 57.76 % et la survie sans progression de79.66% .

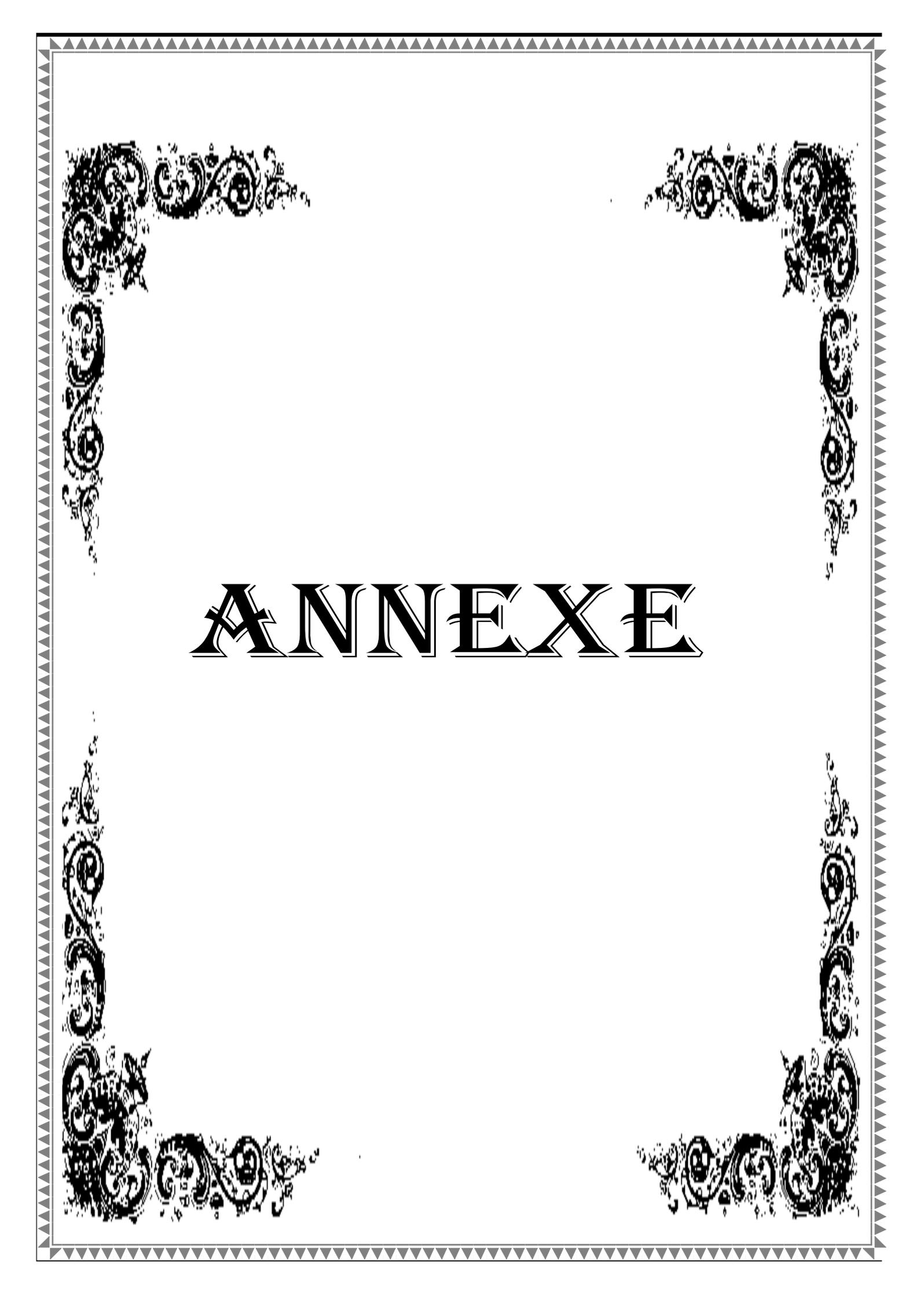
4-Discussion :

La standardisation des méthodes d'évaluation et de prise en charge de la LLC ont permis d'obtenir des réponses plus profondes et une amélioration de la survie.

Beaucoup de facteurs pronostiques tels que :le délétion 17q ,un taux élevé de β 2microglobuline ,un taux de dédoublement inférieure a 12 mois,contribue a la progression de la maladie chez les patients classé en stade A au moment du diagnostic cela sera la conséquence de l'instauration d'un traitement avec différents schémas et différentes réponses

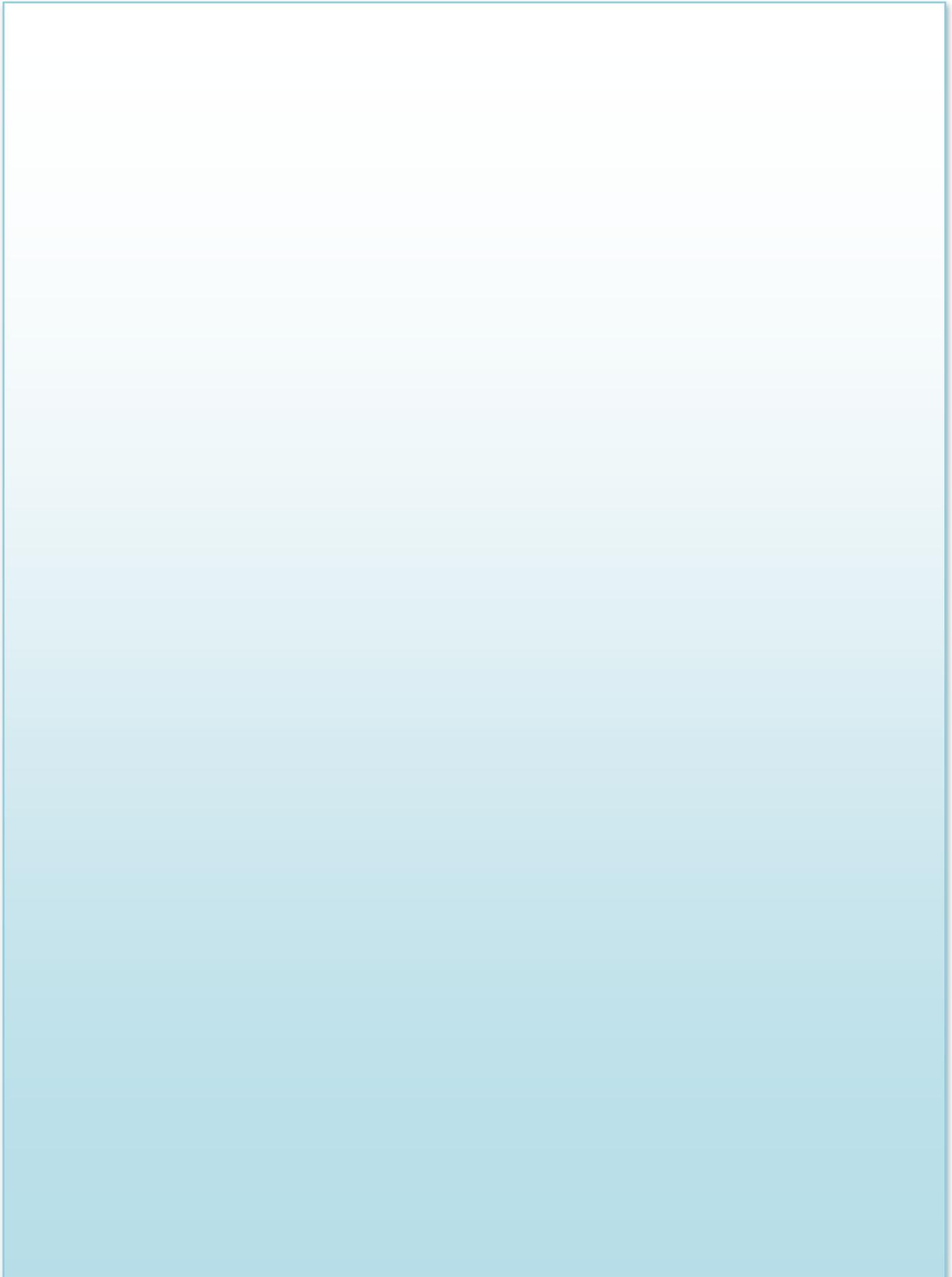
5-Conclusion :

La LLC est une pathologie du sujet âgé qui est associée à plusieurs comorbidités. Une découverte précoce par des examens de routine permettrait une prise en charge plus appropriée des patients et pourrait améliorer la survie de ceux-ci. De nouvelles thérapeutiques (exemple de l'Ibrutinib) devraient intégrer dans un avenir proche le traitement de première ligne des patients atteints de LLC



ANNEXE

ANNEXE 1 : FICHE D'EXPLOITATION



-MYELOGRAMME/ BIOPSIE OSTEO-MEDULLAIRE

-PRONOSTIC :

- Classification de Binet
- Classification de Rai
- Temps de dédoublement lymphocytaire inférieur à 12 mois
- Cytogénétique : Caryotype/ FISH

TRAITEMENT

- Abstention thérapeutique
- Surveillance
- Première ligne : *Protocole *Date de première cure C1 *Nombre de cures * Durée du traitement*
Complications *Durée de la rémission
- Deuxième ligne : Rechute *Date de la première rechute *Protocole * Date de première cure C1 *
Nombre de cures * Durée du traitement * Complications * Durée de la rémission
- Troisième ligne *Date de la deuxième rechute * Protocole * Date de première cure C1 * Nombre de
cures * Durée du traitement *Complications *Durée de la rémission

-COMPLICATIONS

-DECES :

- Date de décès
- Cause de décès

Annexe 2 :Performans status

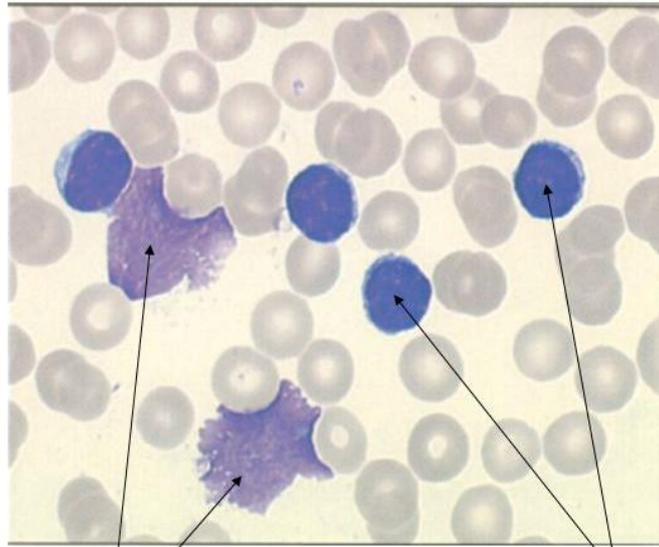
Tableau 2 : Performance status

Performance status	
0	Actif, capable d'effectuer tous les efforts sans restriction
1	Limité dans les activités physiquement fatigantes, mais actif et capable de réaliser tout travail d'une activité sédentaire, comme les travaux ménagers ou une activité sociale
2	Actif et capable de s'occuper de lui-même, mais incapable de réaliser tout travail. Debout plus de 50% du temps d'éveil
3	Capable uniquement de réaliser certaines tâches personnelles, confiné au lit ou sur une chaise plus de 50% du temps d'éveil
4	Complètement handicapé. Ne peut s'occuper de lui-même. Confiné au lit ou sur une chaise
5	Décédé

Annexe 3 :score de Rai

STADE	STADE MODIFIE RISQUE	CARACTERISTIQUES	SURVIE MEDIANE
0	Faible	Lymphocytose dans le sang périphérique et infiltration de la moelle osseuse	>150 mois
I	Intermédiaire	Présence de lymphadénopathies	101 mois
II		Présence d'hépatosplénomégalie	71 mois
III	Haut	Présence d'anémie (Hb<11g/dl)	19 mois
IV		Présence de thrombocytopénie (Plt<100 000/mm ³)	19 mois

Annexe 4 :Ilc frotis du sang périphérique



Ombre de GUMPRETCH

Petit lymphocyte

Annexe 5: Définition de la réponse après traitement des patients

LLC

Rémission Complete (RC)

Tous les critères doivent être remplis :

- Nombre absolu de lymphocytes <4000 / mm³
- Pas de ganglions lymphatiques > 1,5 cm de diamètre.
- Pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie.
- Pas de signes B
- Récupération médullaire : PNN > 1500 / mm³, une numération plaquettaire > 100000 / mm³ et une hémoglobine > 11 g / dl en l'absence de support transfusionnel ou de facteur de croissance.
- Moelle osseuse au moins normocellulaire pour l'âge, sans infiltration de lymphocytes typiques de la LLC (morphologiques et immunohistochimiques) et sans nodules lymphoïdes.

RC avec récupération médullaire incomplète (RCi)

Tous les critères de la RC, à l'exception d'une neutropénie persistante, d'une anémie ou d'une thrombopénie probablement liée à la toxicité du médicament. Ces patients doivent subir un myélogramme ou biospie ostéomédullaire avec absence de signes d'infiltration lymphocytaire

Rémission partielle (RP)

Au moins deux de ces critères doivent être documentés:

- Une diminution du nombre absolu de lymphocytes périphériques d'au moins 50% par rapport au niveau antérieur au traitement.
- Une réduction d'au moins 50% des ganglions précédemment élargis sans augmentation de la taille d'un seul ganglion lymphatique et pas de nouveaux ganglions lymphatiques hypertrophiés.
- Une augmentation <25% dans un ganglion lymphatique <1,5 cm n'est pas considérée comme significative.
- Une diminution de la taille du foie et / ou de la rate d'au moins 50%.

Au moins un de ces paramètres hématologiques doivent être remplis en plus de deux des critères ci-dessus p:

- Nombre de plaquettes $\geq 100\ 000 / \text{mm}^3$ ou amélioration d'au moins 50% par rapport à la valeur initiale (si cette valeur était anormalement basse au départ). Accédez aux paramètres pour
- Concentration d'hémoglobine $\geq 11 \text{ g / dl}$ ou amélioration de 50% par rapport à la valeur initiale (si cette valeur était anormalement basse au départ) sans support transfusionnel ou de facteur de croissance.

Si un seul paramètre était anormal avant le traitement, il doit s'améliorer pour atteindre la RP.

Rémission partielle nodulaire

Nodules médullaires persistants lors d'une biopsie de la moelle osseuse chez les patients obtenant une RC ou une RP. Les infiltrats lymphoïdes doivent être évalués par immunohistochimie. Si les nodules ne sont pas composés de cellules de la LLC, un RC peut être documenté à condition que tous les autres critères soient remplis.

Maladie stable

Les patients qui ne répondent pas aux critères d'une rémission complète, partielle ou progressive de la maladie ont une maladie stable. Une maladie stable est thérapeutiquement équivalente à une non-réponse (une maladie réfractaire).

Maladie progressive

Au moins un de ces critères doit être documenté:

- Apparition d'un nouveau ganglion lymphatique (> 1,5 cm), splénomégalie, hépatomégalie ou autre infiltration d'organe.
- Une augmentation de 50% ou plus de la taille d'un site précédemment impliqué (Ganglions lymphatiques, rate ou foie) mesurant $\geq 1,5$ cm.
- Une augmentation de 50% ou plus du nombre total de lymphocytes circulants avec un nombre absolu de lymphocytes de 5000 / mm³ ou plus.
- Transformation en syndrome de Richter une biopsie.
- Développement d'une neutropénie, d'une anémie ou d'une thrombocytopénie attribuables à la LLC



1-Fondation pour la recherche médicale, les cancers en chiffres

<https://www.frm.org/recherches-cancers/cancers-en-chiffres>

2-Pour la science ,le cancer selon Darwin<https://www.pourlascience.fr/sd/medecine/le-cancer-selon-darwin-13169.php>

3-http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_8/site/html/1.html

4-Swerdlow, S. H., Campo, E., Pileri, S. A., Harris, N. L., Stein, H., Siebert, R. Jaffe, E. S. (2016). The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoidneoplasms. Blood, 127(20), 2375–2390.

5-Classification OMS 2008et 2016 des hémopathies malignes.

6-KB hematologieonco-hematologie

7-Le sang B.DREYFUS

8-the discovery and understanding of

Leukemia[https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22033191/#:~:text=The%20early%20history%20of%20leukemia,white%20blood%20cells%20\(1844\).](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22033191/#:~:text=The%20early%20history%20of%20leukemia,white%20blood%20cells%20(1844).)

9-World journal of hamatology[https://www.wjgnet.com/2218-](https://www.wjgnet.com/2218-6204/full/v2/i3/62.htm?fbclid=IwAR1n1PkMG-t00CMh-844AZMgNxspC3cEr-Z0n1UqJtA6UNG-TkimgcTImtk)

[6204/full/v2/i3/62.htm?fbclid=IwAR1n1PkMG-t00CMh-844AZMgNxspC3cEr-Z0n1UqJtA6UNG-TkimgcTImtk](https://www.wjgnet.com/2218-6204/full/v2/i3/62.htm?fbclid=IwAR1n1PkMG-t00CMh-844AZMgNxspC3cEr-Z0n1UqJtA6UNG-TkimgcTImtk)

10- Revues Algerienne d'hematologie

<https://www.hematologiedz.com/online/uploads/Revue%20de%20la%20SAHTS%20Septembre%202014.pdf>

11- [https://www.msmanuals.com/fr/professional/h%C3%A9matologie-et-](https://www.msmanuals.com/fr/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie/leuc%C3%A9mies/leuc%C3%A9mie-lympho%C3%AFde-chronique-llc)

[oncologie/leuc%C3%A9mies/leuc%C3%A9mie-lympho%C3%AFde-chronique-llc](https://www.msmanuals.com/fr/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie/leuc%C3%A9mies/leuc%C3%A9mie-lympho%C3%AFde-chronique-llc)

12- DOC THOM : arcticle publié le 1ère juin 2016 <https://www.vocabulaire-medical.fr/encyclopedie/172-lymphe-plasma-sang>

13-Update on regulatory B cells Jean-David Bouaziz^{1,2,3*}, Adèle de Masson^{1,2,3}, Hélène Le Buanec^{1,2}, Martine Bagot^{1,2,3} et Armand Bensussan^{1,2}; med cci(paris)2014;30:721-724.

14- Abbas AK. Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique. 3e ed. Elsevier Masson. 2009)

15-LABORATOIRE D'HEMATOLOGIE CELLULAIRES CHU D'anger ; janvier 2010
<http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/62-enseignement-de-lhematologie-cellulaire-les-principales-maladies-hematologiques/pathologie-lymphoide/121-leucemie-lymphoide-chronique-llc>

16- Ashkan Emadi MD, PhD, University of Maryland; Jennie York Law MD, University of Maryland; le manuelles MSD; MAI 2002 .

17-livré chronic lymphocytic leukemia ; révision de JHON C .BYRD M .D

18-lymphoma canada guides des patient sur la leucémie lymphoide chronique et lpl

19-société canadien du cancer

<https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/catype/leukemia/leukemia/cll/?region> de

20-association soutien et d'information à la leucémie lymphoïdes chronique et la maladie de waldestron <https://www.sillc-asso.org/>

21-SAHT ; SOCIÉTÉ ALGÉRIENNE D'HÉMATOLOGIE ET DE TRANSFUSION SANGUINE ; Dr. Belakehal Salah Eddine, Pr Ardjoun Fatma Zohra - Année 2006

22-AMIRCAIN CANCER SOCIETY <https://www.cancer.org/>

-23-la leucémie de l'adulte : ligue suisse contre le cancer <https://www.liguecancer.ch/>

24-Swerdlow, S. H., Campo, E., Pileri, S. A., Harris, N. L., Stein, H., Siebert, R. Jaffe, E. S. (2016). The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood, 127(20), 2375–2390.

25-FC.LLC: physiopathologie, diagnostic et approche thérapeutique .REVUE Francophone des laboratoires .Mai 2013;08/09

26-VL.Leucémie lymphoïde chronique chez le sujet âgé.La revue de médecine interne
2012;33A18-A20

27-Dighiero.PTOTG.Leucémie lymphoïde chronique .In:Edition Scientifiques et
Médicales(Elsevier SAS)H,editor .Encyclopédie médico-chirurgicale 2000 49000

28-zandecki M .Leucémie lymphoïde chronique . Faculté de médecine -chu 49000 angers
France 2006

29-. Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SL, et al : Monoclonal B-cell lymphocytosis and
chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 359(6):575–583, 2008.

30-Alain Delmer. Xavier Troussard : Recommandation 2012 de la SHF pour le diagnostic ,le
traitement et le suivi de la Leucémie lymphoïde chronique .2013: 4-9

31-Rai KR,Jainp.Chronic lymphocytic leukemia (CLL)-Then and now.American journal of
hematology.2016;91(3):330-40

32-Khelifa Amina :Intérêt pronostique de la délétion p53 dans la leucémie lymphoïde
chronique .laboratoire de recherche sur les hémopathies Malignes et les Hémoglobinopathies
,faculté de médecine ALGERIE .2016

23-Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia .
Blood .1975;46(2):219-34

34-Rai KR ,Sawitsky A. A Review of the prognostic role of cytogenetic ,phenotypic
,morphologic ,and immune function characteristics in chronic lymphocytic leukemia . Blood
Cells .1987;12(2):327-338

35-Binet JL;Auquier A;Dighiero G, et al. A new prognostic classification and
chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis .Cancer .1981;48
(1):198-206

36-Guide –Affection de longue durée leucémie lymphoïde chronique https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-09/ald_30__gm_llc_web_2vf.pdf

37-(karlin L et Coman T, 2008)

38-(Wiernik, 2004;)

39-(Molica, 2005)

40- (Andrieu J et Colonna P, 1997)

41- (Zent et Kay, 2010; Strati et Caligaris,2011).

42- (Molica, 1994).

43- (A.I.P.E.H, 1999)

44- institut national de cancer ,guide de patient :affection de longue durée,la prise en charge de LLC ,septembre 2011

https://www.hassante.fr/upload/docs/application/pdf/201112/ald_30_gp_leucemie_lymphoide_web.pdf

45-MRMouedenmohamed amine Stratégie diagnostique de la mutation P53 dans les leucémies aiguës et chroniques lymphoïdes

46- Scarfò L, Ferreri AJM, Ghia P. Chronic lymphocytic leukaemia. Critical Review in Oncology/Hematology. 2016;104:169-82.

47- Jacque N, Leblond V. La leucémie lymphoïde chronique : mise au point. La Presse Médicale. 2019;48(7, Part 1):807-15.

48-. Yamamoto JF et al, Patterns of leukemia incidence in the United States by subtyp and demographic characteristics , Cancer Causes Control. 2008;19(4):379.

49- Siegel RL et al, Cancer statistics , CA Cancer J Clin. 2020;70(1):7. Epub 2020 Jan

50-Sant M et al , Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project., Blood. 2010;116(19):3724.

Profil épidémiologique, biologique et thérapeutique des patients suivis pour LLC

51- Zhu S, Tao L, Wang J, Du L, Xiao D, Zhang Y, et al. PSY13 - Disease Burden of Chemotherapy and Chemoimmunotherapy Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patients in China. Value in Health. 2018;21:S108.

52- Boggs DR, Chen SC, Zhang ZN, Zhang A. Chronic lymphocytic leukemia i China. American journal of hematology. 1987;25(3):349-54.

- 53- Ruiz-Arguelles GJ, Velazquez BM, Apreza-Molina MG, Perez-Romano B, Ruiz- Reyes G, Ruiz-Arguelles A. Chronic lymphocytic leukemia is infrequent in Mexican mestizos. *International journal of hematology*. 1999;69(4):253-5.
- 54-H. AIT-ALI ND, A.TIBICH. APPROCHE EPIDEMIOLOGIQUE DE LA LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE (LLC) en ALGERIE. *Revue Algérienne d'Hématologie*. 2014.
- 55-Toutoukpo Y, Tea N, Rain JD. [Chronic lymphoid leukemia in the Ivory Coast. (69 cases)]. *Medecine tropicale : revue du Corps de sante colonial*. 1991;51(4):417-20.
- 56- Smith A et al , Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network , *Br J Cancer*. 2011 Nov;105(11):168492. Epub 2011 Nov
- 57- Howlader N, Noone A-M, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse S, et al. SEER cancer statistics review, 1975–2011. Bethesda, MD: National Cancer Institute. 2014;19.
- 58- Le Guyader-Peyrou S, Belot A, Maynadié M, Binder-Foucard F, Remontet L, Troussard X, et al. Cancer incidence in France over the 1980–2012 period: Hematological malignancies. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 2016;64(2):103-12.
- 59- Takizawa J, Gruber M, Suzuki R, Nakamura N, Hoermann G, Muellauer L, et al. Comparative Analysis of Japanese and European Typical CLL Patients. *American Society of Hematology Washington, DC*; 2016.
- 60- Sau-Yan Chan T, Lee Y-S, Del Giudice I, Marinelli M, Ilari C, Cafforio L, et al. Clinicopathological features and outcome of chronic lymphocytic leukaemia in Chinese patients. *Oncotarget*; Vol 8, No 15. 2017
- 61- Monnereau A, Remontet L, Maynadié M, Binder-Foucard F, Belot A, Troussard X. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012: partie 2— hémopathies malignes. Saint-Maurice, France: Institut de veille sanitaire. 2013
- 62- Scarfo L, et al Chronic lymphocytic leukaemia. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2016;104:169-82.
- 63-Dali N, Ali H, Tibiche A, Belhadri F, Harieche F, Nacer R, et al. Epidemiology and Clinical Features of Chronic Lymphoid Leukemia. Review of the Algerian Chronic Lymphoid Leukemia Study Group. *Blood*. 2015;126:5274-.
- 64- Sall A, Touré AO, Sall FB, Ndour M, Fall S, Sène A, et al. Characteristics of chronic lymphocytic leukemia in Senegal. *BMC Hematology*. 2016;16(1):10.
- 65 -BENZENZOU M. Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques « B » l'Hôpital Militaire « AVICENNE » de Marrakech à propos de 40 cas et revue de la littérature: Université Cadi Ayyad; 2017.

66- Amare PS, Gadage V, Jain H, Nikalje S, Manju S, Mittal N, et al. Clinicopathological impact of cytogenetic subgroups in B-cell chronic lymphocytic leukemia: experience from India. *Indian journal of cancer*. 2013;50(3):261-7.

67-Koffi KG, Nanho DC, Tolo A, N'Dathz E, Kouakou B, Meite N, et al. La leucémie lymphoïde chronique du Noir en Afrique subsaharienne : caractéristiques cliniques thérapeutiques et pronostiques (cas de la Côte d'Ivoire). *Bulletin du Cancer*.2009;96(9):901-6.

68- Nudel M, Baran-Marszak F, Bossard J-B, Dubois R, Dapvril H, Dupuis J, et al. Characterisation of a new clinical presentation of chronic lymphocytic leukaemia: symptomatic bronchial involvement, a study from the FILO group. *British journal of haematology*. 2019;186(5):e126-e30

69- Vial R, Daniel L, Devos M, Bouchacourt B, Cazajous G, Sichez H, et al. Néphropathies au cours de la leucémie lymphoïde chronique : à propos d'une étude monocentrique de 10 cas. *La Revue de Médecine Interne*. 2018;39(8):612-7

70- Amira M, Bouzidi N, Damak M, Mhiri C. Neuro-myélite optique révélant une leucémie lymphoïde chronique. *Journal Français d'Ophtalmologie*. 2017;40(6):e219- e21

72-Jaksic B, Pejisa V, Ostojic-Kolonic S, Kardum-Skelin I, Basic-Kinda S, Cocha B, et al. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Krohem B-ClI* 2017. *Acta clinica Croatica*. 2018;57(1):190-215

73- Shanafelt TD, Ghia P, Lanasa MC, Landgren O, Rawstron AC. Monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL): biology, natural history and clinical management. *Leukemia*. 2010;24(3):512-20.

74-Fazi C, Scarfò L, Pecciarini L, Cottini F, Dagklis A, Janus A, et al. General population low-count CLL-like MBL persists over time without clinical progression, although carrying the same cytogenetic abnormalities of CLL. *Blood*. 2011;118(25):6618-25.

75-LE BOUAR M. INTERET DU DOSAGE DES CHAINES LEGERES LIBRES SERIQUES DANS LA LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE: Université Paul Sabatier; 2017.

76- Panagiotis el al , Cytogenetic complexity in chronic lymphocytic leukemia: definitions, associations, and clinical impact, *Blood* 2019 Mar 14; 133(11): 1205–1216.

77- Nowakowski GS, Hoyer JD, Shanafelt TD, Zent CS, Call TG, Bone ND, et al. Percentage of smudge cells on routine blood smear predicts survival in chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(11):1844-9.

78- Nowakowski GS, Hoyer JD, Shanafelt TD, Geyer SM, LaPlant BR, Call TG, et al. Using smudge cells on routine blood smears to predict clinical outcome in chronic lymphocytic

leukemia: a universally available prognostic test. Mayo Clinic proceedings. 2007;82(4):449-53.

79- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of chronic (mature) B and T lymphoid leukaemias. French-American-British (FAB) Cooperative Group. Journal of clinical pathology.1989;42(6):567-84.

80- Oscier D, Else M, Matutes E, Morilla R, Strefford JC, Catovsky D. The morphology of CLL revisited: the clinical significance of prolymphocytes and correlation with prognostic/molecular markers in the LRF CLL4 trial. British journal of haematology. 2016;174(5):767-75.

81- Shvidel L, Shtarlid M, Klepfish A, Sigler E, Berrebi A. Epidemiology and ethnic aspects of B cell chronic lymphocytic leukemia in Israel. Leukemia. 1998;12(10):1612-7.

82 - Matutes E, Catovsky D. The value of scoring systems for the diagnosis of biphenotypic leukemia and mature B-cell disorders. Leuk Lymphoma 1994;13:11-4.

83- Xu W, Li JY, Miao KR, Cao X, Liu Q, Fan L, et al. The negative prognostic significance of positive direct antiglobulin test in Chinese patients with chronic lymphocytic leukemia. Leukemia & lymphoma. 2009;50(9):1482-7.

84- Rochant H. [Hemolytic anemias with a negative Coombs' test and a positiv Coombs' test without hemolytic anemia]. Annales de medecine interne. 1980;131(7):452-66

85 -Coombs CC, Falchi L, Weinberg JB, Ferrajoli A, Lanasa MC. Chroni lymphocytic leukemia in African Americans. Leukemia & lymphoma. 2012;53(11):2326-9.

86- Parikh SA et al , Hypogammaglobulinemia in newly diagnosed chronic lymphocytic leukemia: Natural history, clinical correlates, and outcomes, Cancer. 2015;121(17):2883.

87- Tsai HT, Caporaso NE et al , Evidence of serum immunoglobulin abnormalities up to 9.8 years before diagnosis of chronic lymphocytic leukemia: a prospective study , Blood. 2009;114(24):4928

88- Eichhorst BF, Fischer K, Fink A-M, Elter T, Wendtner CM, Goede V, et al. Limited clinical relevance of imaging techniques in the follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia: results of a meta-analysis. Blood. 2011;117(6):1817- 21.

89 -Conte MJ, Bowen DA, Wiseman GA, Rabe KG, Slager SL, Schwager SM, et al. Use of positron emission tomography-computed tomography in the management of patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. Leukemia & lymphoma. 2014;55(9):2079-84

90- Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. Blood. 1975;46(2):219-34

91- Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguët H, Goasguen J, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981;48(1):198-206.

92- Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) 2010. Available from:
http://campus.cerimes.fr/hematologie/enseignement/hematologie_163/site/html/3.html

93- Mato A, Nabhan C, Kay N, Weiss M, Lamanna N, Kipps T, et al. Real-world clinical experience in the Connect[®] chronic lymphocytic leukaemia registry: a prospective cohort study of 1494 patients across 199 US centres. *British journal of haematology*. 2016;175

94 -Kato A, Kato A, Albert P, Vega J, Kato A, Albert P, et al. Sensitive fluorescence *in situ* hybridization signal detection in maize using directly labeled probes produced by high concentration DNA polymerase nick translation. *Biotechnic & Histochemistry*. 2006;81(2-3):71-8.

95- Nguyen-Khac F, editor *Les anomalies cytogénétiques dans la leucémie lymphoïde chronique*. *Annales de Biologie Clinique*; 2010.

96-Rassenti LZ, Jain S, Keating MJ, Wierda WG, Grever MR, Byrd JC, et al. Relative value of ZAP-70, CD38, and immunoglobulin mutation status in predicting aggressive disease in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2008;112(5):1923-30.

97-Letestu R, Rawstron A, Ghia P, Villamor N, Boeckx N, Boettcher S, et al. Evaluation of ZAP-70 expression by flow cytometry in chronic lymphocytic leukemia: A multicentric international harmonization process. *Cytometry Part B, Clinical cytometry*. 2006;70(4):309-14.

98-Le Garff-Tavernier M, Ticchioni M, Brissard M, Salmon C, Raynaud S, Davi F, et al. National standardization of ZAP-70 determination by flow cytometry: the French experience. *Cytometry Part B, Clinical cytometry*. 2007;72(2):103-8.

99-Pflug N, Bahlo J, Shanafelt TD, Eichhorst BF, Bergmann MA, Elter T, et al. Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2014;124(1):49-62

100- Fraiser LH, Kanekal S, Kehrer JP. Cyclophosphamide toxicity. *Drugs*. 1991;42(5):781-95

101- electronic medicines compendium, UK. Cyclophosphamide - Summary of Product Characteristics Available from:
<https://www.medicines.org.uk/emc/product/3526/smpc>

102- Balfour JAB, Goa KL. Bendamustine. *Drugs*. 2001;61(5):631-8

- 103- Cheson BD, Rummel MJ. Bendamustine: rebirth of an old drug. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(9):1492-501./ Adkins JC, Peters DH, Markham A. Fludarabine. *Drugs*. 1997;53(6):1005-37
- 104- ai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, Kolitz J, Elias L, Shepherd L, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(24):1750-7
- 105- Cragg MS, Walshe CA, Ivanov AO, Glennie MJ. The biology of CD20 and its potential as a target for mAb therapy. *Current directions in autoimmunity*. 2005;8:140-74
- 106-Glennie MJ, French RR, Cragg MS, Taylor RP. Mechanisms of killing by anti-CD20 monoclonal antibodies. *Molecular immunology*. 2007;44(16):3823-37.
- 107- Di Gaetano N, Xiao Y, Erba E, Bassan R, Rambaldi A, Golay J, et al. Synergism between fludarabine and rituximab revealed in a follicular lymphoma cell line resistant to the cytotoxic activity of either drug alone. *British journal of haematology*. 2001;114(4):800-9.
- 108- Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013;369:32–42.
- 109- Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus of atumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014;371:213–23
- 110-Jackson HJ, Rafiq S, Brentjens RJ. Driving CAR T-cells forward. *Nature reviews Clinical oncology*. 2016;13(6):370.
- 111- Extermann M, Overcash J, Lyman GH, Parr J, Balducci L. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998;16(4):1582-7.
- 112- Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *American journal of hematology*. 2019;94(11):1266-8
- 113-Elter T, Gercheva-Kyuchukova L, Pylylpenko H, Robak T, Jaksic B, Rekhman G, et al. Fludarabine plus alemtuzumab versus fludarabine alone in patients with previously treated chronic lymphocytic leukaemia: a randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2011;12(13):1204-13. Elter T, Borchmann P, Schulz H, Reiser M, Trelle S, Schnell R, et al. Fludarabine in combination with alemtuzumab is effective and feasible in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(28):7024-3

- 114- Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, Jaksic B, Dmoszynska A, Wu J, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(35):5616-23.
- 115-Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, Kahl BS, Puvvada SD, Gerecitano JF, et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(4):311-22
- 116-Dreger P, Michallet M, Bosman P, Dietrich S, Sobh M, Boumendil A, et al. Ibrutinib for bridging to allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with chronic lymphocytic leukemia or mantle cell lymphoma: a study by the EBMT Chronic Malignancies and Lymphoma Working Parties. *Bone marrow transplantation*. 2019;54(1):44-52.
- 117-Monnereau A, Remontet L, Maynadié M, Binder-Foucard F, Belot A, Troussard X. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012: partie 2— hémopathies malignes. Saint-Maurice, France: Institut de veille sanitaire. 2013
- 118- Monnereau A, Uhry Z, Bossard N, Cowppli-Bony A, Voirin N, Delafosse P, et al. *Survie Des Personnes Atteintes de Cancer En France Métropolitaine, 1989–2013. Partie 2- Hémopathies Malignes*. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire. 2016;144
- 119-Nabhan C, Aschebrook-Kilfoy B, Chiu BCH, Smith SM, Shanafelt TD, Evens AM, et al. The impact of race, ethnicity, age and sex on clinical outcome in chronic lymphocytic leukemia: a comprehensive Surveillance, Epidemiology, and End Results analysis in the modern era. *Leukemia & lymphoma*. 2014;55(12):2778-84
- 120-Nguyen-Khac F, editor *Les anomalies cytogénétiques dans la leucémie lymphoïde chronique*. *Annales de Biologie Clinique*; 2010.
- 121-Smonskey MT, Block AW, Deeb G, Chanan-Khan AA, Bernstein ZP, Miller KC, et al. Monoallelic and biallelic deletions of 13q14.3 in chronic lymphocytic leukemia: FISH vs miRNA RT-qPCR detection. *American journal of clinical pathology*. 2012;137(4):641-6.
- 123-Garg R, Wierda W, Ferrajoli A, Abruzzo L, Pierce S, Lerner S, et al. Th prognostic difference of monoallelic versus biallelic deletion of 13q in chronic lymphocytic leukemia *Cancer*. 2012;118(14):3531-7.
- 124-Van Dyke DL, Werner L, Rassenti LZ, Neuberg D, Ghia E, Heerema NA, et al. The Dohner fluorescence in situ hybridization prognostic classification of chronic lymphocytic leukaemia (CLL): the CLL Research Consortium experience. *British journal of haematology*. 2016;173(1):105-13
- 125-Tam CS, Shanafelt TD, Wierda WG, Abruzzo LV, Van Dyke DL, O'Brien S, et al. De novo deletion 17p13.1 chronic lymphocytic leukemia shows significant clinical heterogeneity: the M. D. Anderson and Mayo Clinic experience. *Blood*. 2009;114(5):957-64.

126-Matthews C, Catherwood MA, Morris TC, Kettle PJ, Drake MB, Gilmore WS, et al. Serum TK levels in CLL identify Binet stage A patients within biologically defined prognostic subgroups most likely to undergo disease progression. *European journal of haematology*. 2006;77(4):309-17.

127-Sarfati M, Chevret S, Chastang C, Biron G, Stryckmans P, Delespesse G, et al. Prognostic importance of serum soluble CD23 level in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1996;88(11):4259-64.

128-Vasconcelos Y, Davi F, Levy V, Oppezio P, Magnac C, Michel A, et al. Binet's staging system and VH genes are independent but complementary prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(21):3928-32.

129-Jelinek DF, Tschumper RC, Geyer SM, Bone ND, Dewald GW, Hanson CA, et al. Analysis of clonal B-cell CD38 and immunoglobulin variable region sequence status in relation to clinical outcome for B-chronic lymphocytic leukaemia. *British journal of haematology*. 2001;115(4):854-61

130-Rassenti LZ, Jain S, Keating MJ, Wierda WG, Grever MR, Byrd JC, et al. Relative value of ZAP-70, CD38, and immunoglobulin mutation status in predicting aggressive disease in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2008;112(5):1923-30