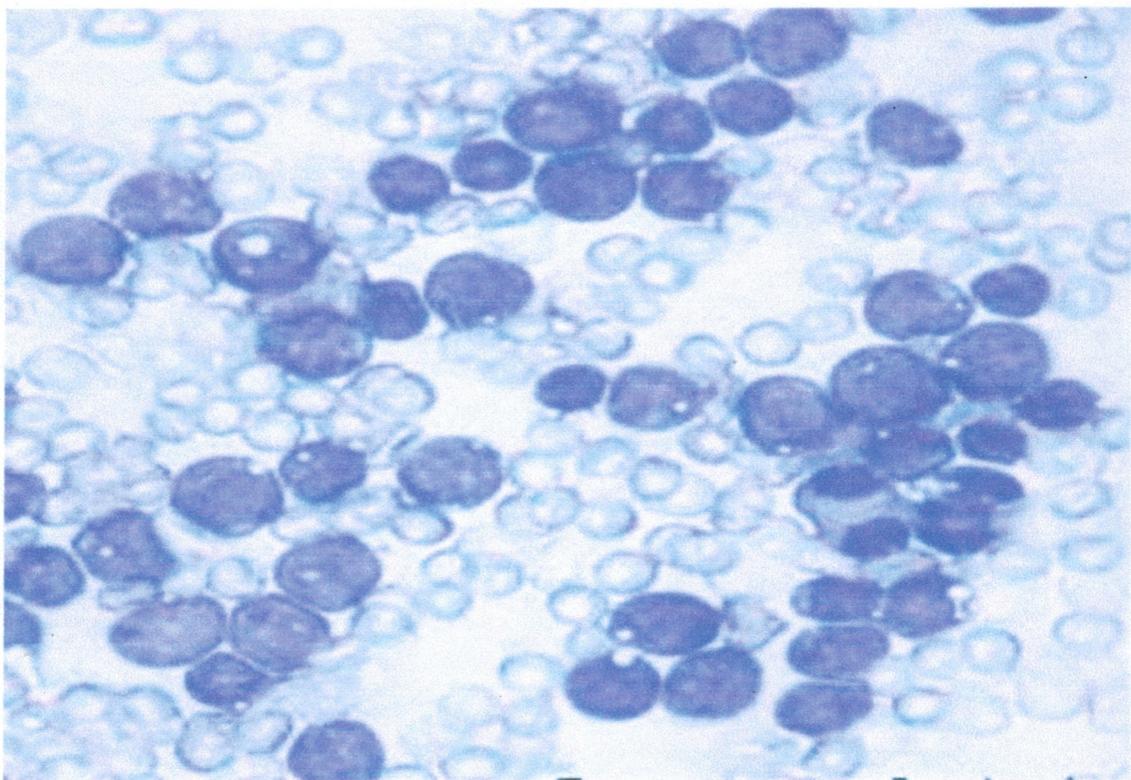


**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE
ET POPULAIRE**

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

*Faculté de médecine
Département de médecine*

**La leucémie lymphoïde chronique
(L.L.C)**



L'encadreur :

Dr BARKAT

Présenté par :

*BENDJEBBAR Hayat
DIB Lamya*

Année universitaire :2009/2010

PLAN

Chapitre I

Etude théorique

- I- Introduction -Généralités
- II- Rappel (leucémie)
- III- Définition
- IV- Intérêts de la question
- V- Epidémiologie
- VI- Physiopathologie-étiopathogénie
- VII- Diagnostics positifs:
 - Clinique*
 - Biologique*
- VIII- Diagnostics différentiel
- IX- Formes cliniques
- X-Complications
- XI- Evolution
- XII- Classifications
- XIII- Traitement
 - 1 *But*
 - 2 *Moyens*
 - 3 *Indications*
 - 4 *Surveillance du traitement*
- XIV Facteurs pronostiques
- XV- Conclusion

Chapitre II

Etude pratique

I-Introduction

II-Objectifs de l'étude

III-Méthode et matériel

IV- Résultats :

1-Cliniques

2-Biologique

3-Thérapeutique

V- Discussion et conclusion

DEDICACES

Avant tout développement, il me paraît opportun de dédier ce modeste travail avant tout, aux êtres les plus chers dans ma vie ; mes parents.

Tout d'abord, à celle qui m'a donné la vie, ma mère qui a tout donné pour que puisse tout avoir.

A mon père qui ne cesse de déployer les efforts pour que je réussisse. O combien sont rudes les épreuves que j'ai sur la conscience de peur que je n'y arrive. Mon père ; combien je suis fière de toi ; tu as fait de moi un médecin.

A mes frères et sœurs qui dont les encouragements constituent la base de cet aboutissement et sans eux le chemin ne serait que plus difficile. Je me fais devoir de faire part ici, de la compréhension et de la prise en charge morale qu'ils me prodiguaient et moi jeune étudiante.

Et surtout à Docteur BELMOUHOUB qui m'a été d'un grand soutien, et d'une grande aide dans mon mémoire.

Et à toute ma famille.

Signée Hayat.

DÉDICACES

Je dédie ce travail à tous ceux qui m'ont soutenus et qui me soutiennent.

*À mes parents, mon mari, mes enfants sans oublier mes frères Saïd & Hcinou et ma
sœur Souâd.*

À Hayat avec qui j'ai partagé une bonne ambiance de travail.

Signée Lamia

AVANT PROPOS

A l'issue de ce modeste travail, je tiens à exprimer ma profonde gratitude à M^{me} BARKAT qui a bien voulu m'encadrer et suivre de près mon travail.

*Je ne saurais être exhaustive en citant les personnes qui m'ont aidées de près ou de loin dans la réalisation de ce travail, la liste n'est que plus longue, toutefois je tiens à remercier le Professeur M^{me} MESLI, médecin chef qui ne ménage aucun effort pour mettre à l'aise les malades et pour sa conscience morale et professionnelle ainsi que pour l'intérêt qu'elle accorde au sujet **Hématologie**.*

A mon binôme Lamia avec qui j'ai fait un bon bout de temps dans le service de l'hématologie et au contact de laquelle, les échanges m'ont appris à mieux structurer mes idées.

Enfin, je ne pourrai oublier la promotion 2009-2010 ainsi que le personnel qui veille sur la santé des patients au niveau du service. Qu'il soit compréhensif de ne pouvoir citer ici, le nom de chacun. A tous je dédie mon travail.

CHAPITRE I

ETUDE THEORIQUE

-1 Introduction- Généralités:

L'hématologie est la branche de la médecine qui étudie le sang et ses maladies (hémopathie). Elle est, en fonction du groupe des cellules étudiées, communément divisée en trois sous catégories : globules rouges, leucocytes et plaquettes.

Cette subdivision reste incomplète car de nombreuses maladies affectent certains ou tous les composants du sang et de la moelle osseuse.

Une grande partie des hémopathies est due soit au manque soit à l'excès de synthèse de ces composants du sang.

Pour les cellules sanguines, il s'agit d'un problème qui survient lors d'une étape de l'hématopoïèse ou bien dans la différenciation au niveau des organes lymphoïdes secondaires, ou alors pour le facteur de coagulation au niveau du foie.

Il peut également s'agir d'une perte excessive en périphérie ou de la synthèse des cellules non fonctionnelles.

On retrouve donc, en excès ou en défaut, certaines cellules dans un ou plusieurs de ces compartiments : la moelle osseuse, le sang et les organes lymphatiques secondaires.

L'hématologie étudie la physiologie et la pathologie du sang. Celui-ci est un tissu fluide circulant dans les veines. Bien qu'à l'œil nu, le sang fraîchement prélevé paraisse totalement liquide, il est en fait composé de cellules qui flottent dans une substance liquide jaune ombré : Plasma.

Les tissus de l'organisme et les cellules qui les composent ont besoin, pour survivre, et pour être fonctionnels de recevoir de l'O₂, des éléments nutritifs et des messages : (immunologiques, chimiques comme les hormones).

Le sang assure ce rôle de transport de même qu'il recueille et conduit aux organes éliminateurs (peau, reins, poumons) les produits dégradés de l'activité cellulaire.

Il circule dans le système vasculaire de façon continue et régulière par celui cardio-vasculaire où il participe au maintien de l'intégrité des vaisseaux par certains de ces constituants qui interviennent dans l'hémostase.

Son volume total avoisine les **5L** chez l'adulte et **250ml** chez le nouveau né.

Pour la plupart des cellules, leur passage dans le sang n'est qu'une étape intermédiaire entre leur lieu de production (moelle osseuse) et celui de leur fonction (tissus) (Fig. 1.).

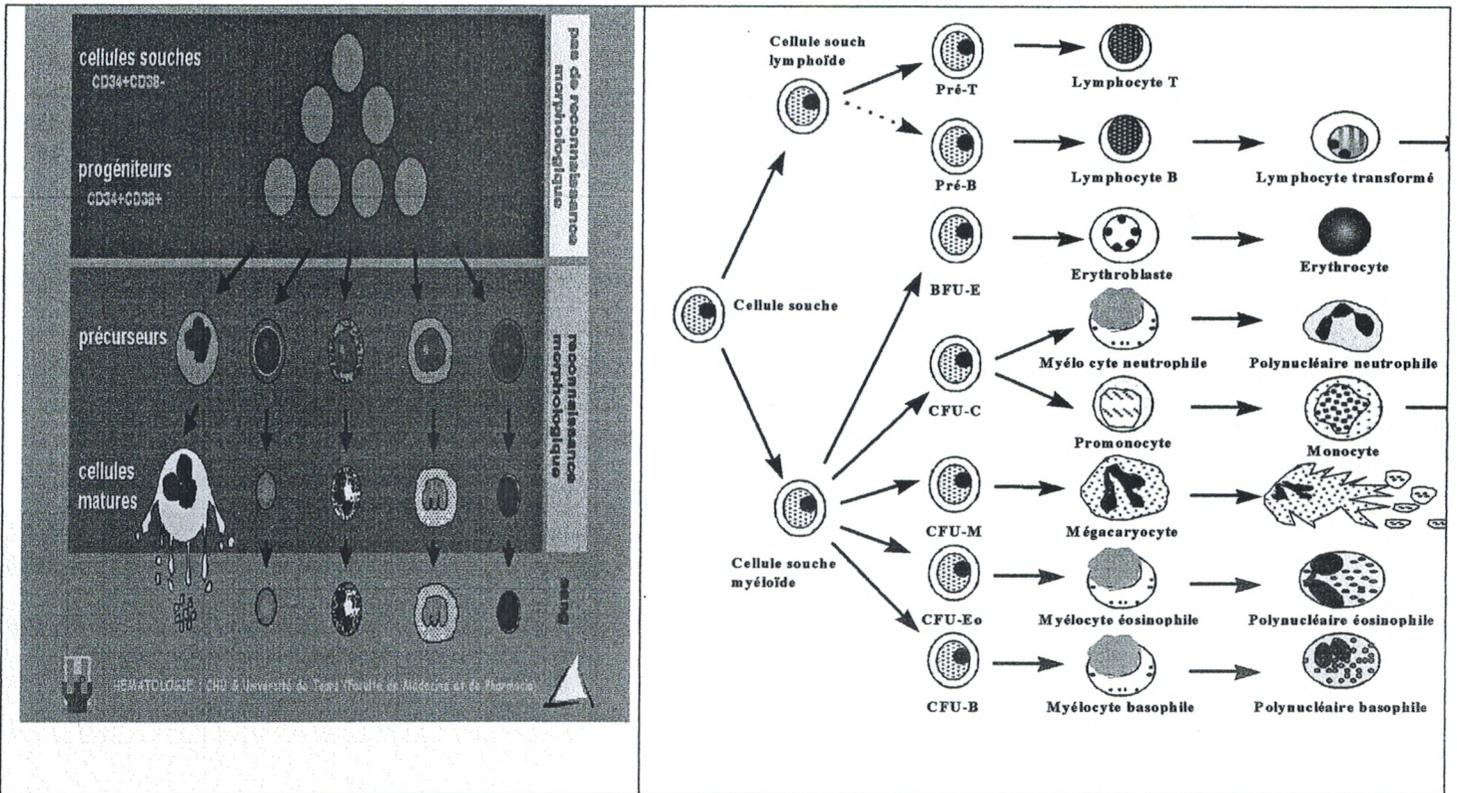


Fig. 1. Schéma global de l'hématopoïèse

II- Rappel (Leucémie) :

La leucémie est un cancer de la moelle osseuse et du sang. Elle a été découverte au XIX^{ème} siècle par des médecins européens qui l'ont appelées **Weisses blut** ou sang blanc. On lui a donné plus tard le nom de leucémie dont la racine grecque **leukos** : blanc; **haima** : sang. Au XIX^{ème} siècle, ce terme ne désignait qu'une seule maladie mortelle. Le sang extrait des patients atteints par une leucémie était d'aspect blanchâtre du fait de l'augmentation du nombre des globules blancs d'où le nom de leucose.

On distingue aujourd'hui de nombreux types de leucémie qui nécessite chacun, un traitement spécifique.

En 1847, **Rudolf Virchow**, médecin histologiste allemand, fut l'un des premiers à décrire la leucémie. Celle ci débute dans la moelle osseuse.

Les cellules leucémiques se comportent de manière anormale en raison d'une modification de leur génome. Une accumulation au niveau de leur ADN ainsi que des mutations acquises provoquent leur transformation.

Les cellules souches de la moelle osseuse produisent quotidiennement des milliards de globules rouges, blancs et des plaquettes.

La maladie se caractérise par une prolifération anormale et excessive de précurseurs de globules blancs bloqués à un stade de différenciation et qui finissent par envahir complètement la moelle osseuse puis le sang. A ce stade, s'installe alors le tableau d'insuffisance médullaire d'où une production insuffisante de:

- globules rouges (source d'anémie),
- globules blancs anormaux, polynucléaires principalement (Neutropénie source d'infections graves)
- et plaquettes (thrombopénie, source d'hémorragies provoquées ou spontanées).

Les cellules leucémiques peuvent également envahir d'autres organes tels les ganglions lymphatiques, la rate, le foie, les testicules, le système nerveux central etc ...

Certains hématologues avancent l'idée que les progrès des recherches sur les leucémies se font plus rapidement que ceux des autres types de cancers : Ceux-ci sont dus grâce à la facilité d'accès aux cellules sanguines par prises de sang.

II-1 Symptômes (Fig. 2):

Parmi les symptômes on peut citer :

-Fièvre :

-Baisse du nombre de globules blancs à l'origine d'infections graves à répétitions telles les angines graves, les pneumonies, les septicémies etc...

-Baisse de plaquettes provoquant des hémorragies de gencives, de muqueuses et des tissus sous cutanés.

-Baisse du nombre de globules rouges entraînant une anémie accompagnée de pâleur et de palpitations.

-Envahissement par les globules blancs de certains organes comme les ganglions (présence d'adénopathie), le foie (hépatomégalie) et la rate (splénomégalie).

-Atteinte des paires crâniennes, paralysie faciale en premier lieu, syndrome méningé, céphalées, troubles de conscience ou atteinte de la peau engendrant l'apparition de leucémie (localisation spécifique).

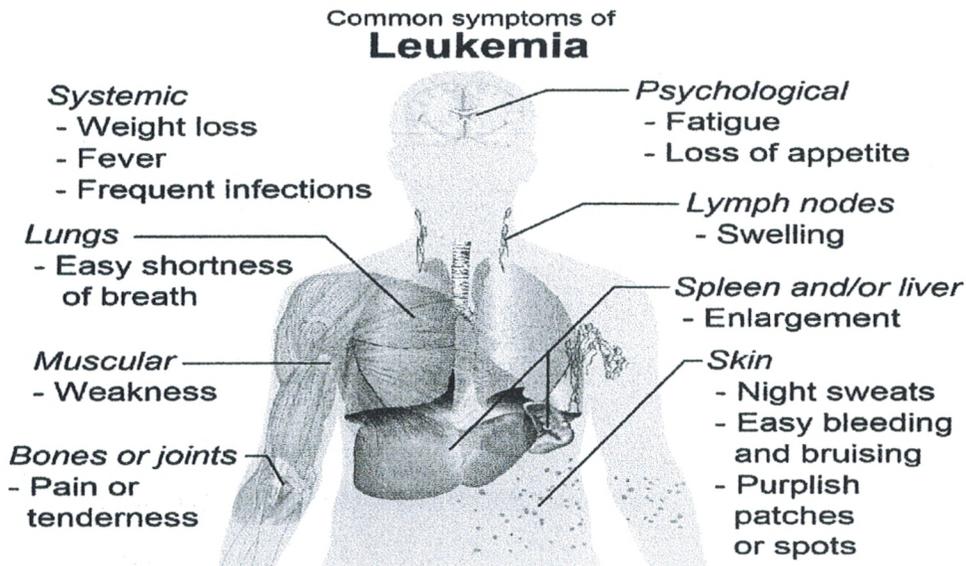


Fig. 2. Schéma des symptômes

III-Définition :

Il s'agit d'une prolifération monoclonale maligne des lymphocytes morphologiquement matures appartenant dans **95%** des cas à la lignée B et rarement à la lignée T. On la classe parmi les syndromes lymphoprolifératifs, à l'intérieur desquels elle se distingue par la morphologie parfaitement mature de ses cellules.

Comme tous les autres types de leucémie, son point de départ est médullaire avec colonisation secondaire du sang, des organes lymphoïdes et la moelle osseuse.

Classiquement, c'est une maladie des sujets âgés de plus de **50 ans** d'évolution indolente et jamais de l'enfant. Dix pour cent (**10%**) des cas surviennent avant **40 ans** avec une agressivité habituellement supérieure à la forme du sujet âgé.

Les premières recherches sur la *Leucémie lymphoïde chronique (LLC)* datent du **XIX^{ème} siècle**.

Vers **1880**, grâce aux colorations cytologiques d'*Ehrlich*, la maladie a été individualisée, au sein des leucémies chroniques.

III-2-Physiopath-étiopathogénie:

III-2-1 Physiopathologie et cytologie:

La leucémie lymphoïde chronique (*LLC*) est définie comme une prolifération monoclonale d'une population mature des lymphocytes B (il peut s'agir d'un lymphocyte de type T dans 5% des cas) et qui vont envahir progressivement le sang, les organes lymphoïdes et la moelle osseuse.

Les mécanismes cellulaires induisant la prolifération des lymphocytes sont imparfaitement connus. Cependant, on estime que ceux mis en cause dérivent des couronnes périfolliculaires des ganglions dont certains réarrangements dans les gènes d'immunoglobuline induisent des lymphocytes de type B. Il s'agit de processus perturbés de mort programmée cellulaire et non la surexpression d'oncogènes de multiplication.

La dysrégulation semble atteindre une sous population particulière de lymphocyte B étroitement impliqué dans l'ordonnement de la reconnaissance et de la tolérance de soi. Cette atteinte sélective explique probablement la grande quantité de maladies auto immunes compliquant la leucémie lymphoïde chronique.

L'étude du réarrangement des gènes d'immunoglobuline montre de nombreuses mutations somatiques. Celles-ci caractérisent les lymphocytes matures post germinales et non des lymphocytes natifs.

Les lymphocytes B expriment, normalement à leur surface membranaire, des protéines antigéniques dits cluster de différenciation et numérotées CD19+ et CD20+ et de façon anormale, un cluster de différenciation CD5+. Ce dernier est généralement présent à la surface des seuls lymphocytes T de façon constante. Les CD 23+, les CD5 et les CD23 sont parfois présents sur les lymphocytes B lors de leur activation antigénique du lymphocyte B et de façon non constante.

Il exprime avec une faible intensité la même immunoglobuline de la membrane à chaîne légère K ou λ et à chaîne lourde de type M parfois de type D. Ceci caractérise leur caractère monoclonal (IgG, IgA dans 10% des cas).

Ces cellules lymphocytaires B sont immuno-incompétentes donc incapables de répondre à la stimulation antigénique pour fabriquer des anticorps et défendent l'organisme contre une agression. Ils expriment de façon réduite, en particulier, les récepteurs membranaires qui sont présents en grand nombre sur les lymphocytes B normaux. Ce déficit ne semble pas être du à un déficit de synthèse mais à une anomalie de repliement empêchant leur expression sur la membrane cellulaire.

Par ailleurs, les lymphocytes B monoclonaux présentent, de manière fréquente, de nombreuses mutations ainsi que des anomalies chromosomiques. Leur rôle exact dans la genèse de la leucémie n'est pas établi.

L'hypothèse d'une apoptose réduite (mort cellulaire programmée) a été évoquée comme raison possible de la prolifération des lymphocytes matures. Dans certains cas, l'expression de certains gènes en rapport avec l'inhibition de l'apoptose semble être augmentée.

III-2-2- Etio-pathogénie:

L'étiologie étant inconnue.

Certains facteurs tels le benzène et les radiations ont été, pendant longtemps, incriminés comme favorisants. Les études statistiques ultérieures ont, au contraire, démontré leur non implication dans l'apparition de cette maladie.

L'origine de la LLC semble être due aux causes suivantes:

-les anomalies chromosomiques et la consanguinité. Celles-ci ont été évoquées pour expliquer les nombreux cas familiaux.

-la nature de la cellule en cause. Dès 1972, de nombreux auteurs montrent que le lymphocyte B de la LLC, comme le petit lymphocyte normal portent à sa surface, une immunoglobuline (Ig).

-la nature clonale de la prolifération. Elle a été prouvée par l'expression, à la surface des cellules, d'une seule chaîne légère d'Ig κ ou λ .

Les lymphocytes de la LLC diffèrent des lymphocytes normaux par:

*une diminution des sites antigéniques des immunoglobulines (Ig).

*une présence du récepteur pour les globules rouges.

*Présence d'un déterminant antigénique T que portent les lymphocytes B de la LLC.

*les lymphocytes de la LLC réagissent avec les anticorps (CD19-CD20-CD21-CD22-CD37-HLADR. Ce qui leur confère le phénotype des cellules B immatures intermédiaires entre les stades pré B et le lymphocyte mur.

Dans la plupart des cas, les cellules B de la LLC expriment le CD5 (initialement décrit comme un marqueur spécifique des Cellules T).

VII- Diagnostics positifs:

VII-1- Clinique :

III-1-a Début :

Il est généralement très progressif chez un sujet au delà de 50 ans. La première consultation est motivée par la découverte fortuite ou encore par la prise en considération, après plusieurs mois, d'une hypertrophie ganglionnaire diffuse qui inquiète ou gêne le malade.

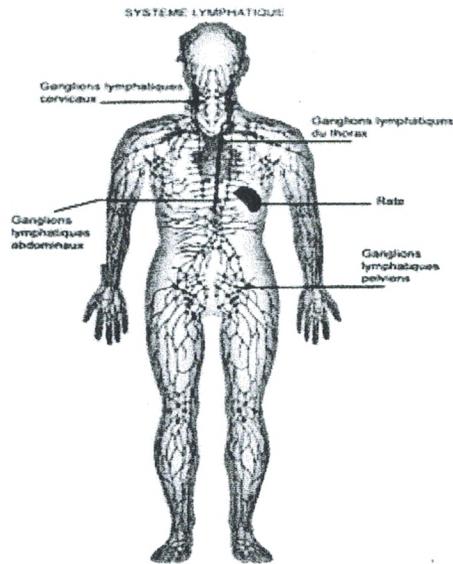


Fig.3. Schéma du système lymphatique

| Évaluation tumorale | | | | |
|--|------------------------------|--|--|------------------------------|
| Cervical area <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No | Maximum size ___ x ___ cm | | Axillary area <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No | Maximum size ___ x ___ cm |
| Liver <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No | Maximum size ___ x ___ cm | | Spleen <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No | Maximum size ___ x ___ cm |
| Other areas <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No | Maximum size ___ x ___ cm | | Inguinal area <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No | Maximum size ___ x ___ cm |
| Date of assessment | | | | |

Fig. 4. Schéma des ganglions

III-1-b Période d'état :

Dans ce cas, l'état général du malade est souvent, parfaitement conservé. On classe ce « statut » sur l'échelle de **Karnowsky** entre **80 et 100%**.

Le syndrome tumoral associe les trois adénopathies suivantes : superficielles, rétro péritonéales et médiastinales. Celles-ci constituent le signe clinique majeur.

1-adénopathies superficielles: Elles représentent **70%** des cas. Leurs caractéristiques sont les suivantes :

- elles sont rapidement ou d'emblée, diffuses.
- elles touchent en général, les trois territoires habituels : cervical, axillaire et inguinal.
- elles sont le plus souvent symétriques.
- elles sont indolores, volumineuses, mobiles non inflammatoires et non compressives.

NB : La taille modérée de ces adénopathies superficielles ne dépasse **4cm** que dans **7% des cas**.

2- adénopathies rétro péritonéales: Elles sont fréquentes et tributaires des adénopathies superficielles.

3- adénopathies médiastinales (Fig. 4): Elles sont plus rares

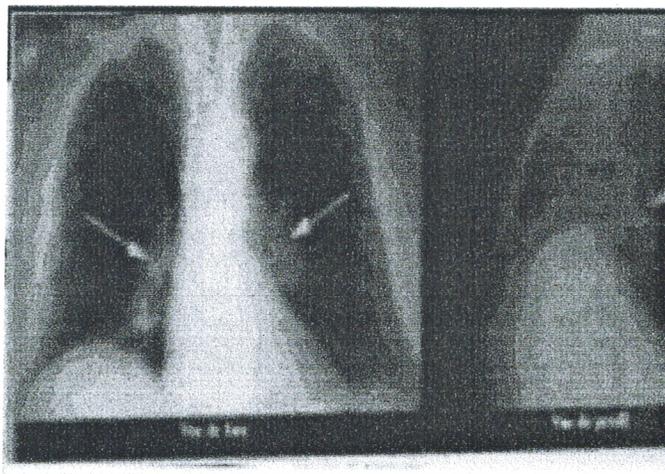


Fig. 5. Schéma montrant les adénopathies médiastinales

III-1-c D'autres signes cliniques peuvent être observés mais de façon inconstante, parmi lesquels on note :

1-une splénomégalie : (Observable dans 20% des cas). Généralement de taille modérée, elle dépasse rarement la ligne ombilicale. Lorsqu'elle existe, la splénomégalie compte tel un territoire dans la classification de Binet.

2-une hépatomégalie : (Observable dans 5 à 10% des cas) : Elle est plus rare et également comptabilisée comme un territoire ganglionnaire. Il s'agit d'un élément de mauvais pronostic. L'hépatomégalie peut s'accompagner d'une choléstase biologique.

*plus rarement, on note :

-une hypertrophie amygdalienne.

- une hypertrophie des glandes salivaires.

-une atteinte cutanée (la peau).

-une atteinte décrite mais rarement rencontrée. Elle affecte le tube digestif, les poumons, le système nerveux, les reins... etc

VII-2 Biologique :

Une fois le diagnostic suspecté, le bilan comprendra de façon systématique les éléments suivants:

a-hémogramme : Il montre :

- une hyper leucocytose avec hyper lymphocytose (ici, les lymphocytes sont $> 4000/mm^3$, matures et ne peuvent être distinguées des lymphocytes normales.

Le seuil inférieur des lymphocytes, pour évoquer l'existence d'une LLC, est de $5000/mm^3$ à condition que cette lymphocytose soit constatée depuis plusieurs mois.

NB: Dans le cas d'une hyper leucocytose, le taux des leucocytes est aux alentours de $50000/mm^3$.

-dans certains cas, un nombre variable de pro lymphocytes peut être observé.

-une thrombopénie, une anémie ou plus rarement une neutropénie inconstantes et de mauvais pronostics dans toutes les classifications.

-la thrombopénie est présente dans environ **10% des cas**. Son mécanisme est du à une insuffisance médullaire, une auto immunité ou à un hypersplénisme qui est difficile à préciser.

-l'anémie peut être observée dans **8 à 10% des cas**. Ces mécanismes peuvent être mieux précisés par la numération des réticulocytes ; Ils consistent en :

-une insuffisance médullaire.

-une anémie hémolytique aigue idiopathique (AHAI).

-un hypersplénisme ou érythroblastopénie.

b- frottis sanguin (Fig. 6):

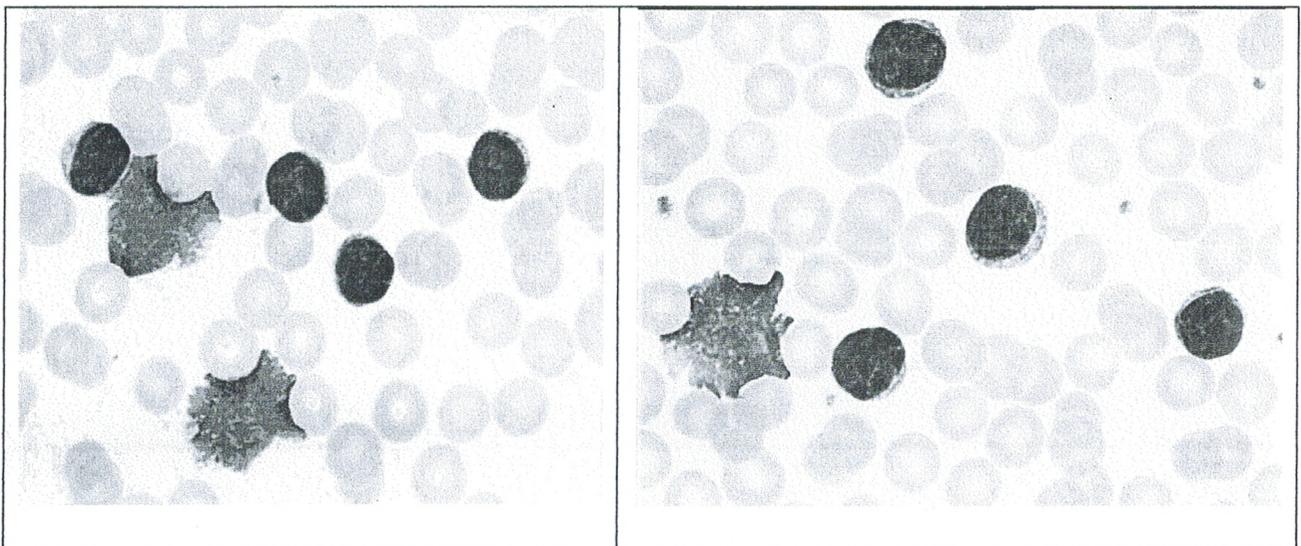


Fig. 6. Schéma montrant l'ombre de Gumprecht

Il consiste en une prolifération monomorphe de lymphocytes proches des lymphocytes matures. On peut noter toutefois les quelques atypiques suivants :

-la chromatine est moins dense ou à l'inverse très sombre disposé en grosses mattes rappelant celles du plasmocyte.

-le cytoplasme est très restreint donnant parfois à la cellule l'aspect du noyau nu encore appelé ombre de Gumprecht (Fig. 6).

L'examen attentif des cellules permet de distinguer certaines de plus grande taille à noyau régulier mais avec une chromatine finie et nucléole, un cytoplasme abondant basophile pouvant contenir des grains azurophiles.

Le diagnostic est confirmé par le myélogramme ou par l'étude de l'immunophénotype des lymphocytes sanguins.

c- myélogramme : Historiquement, le myélogramme est la plus ancienne méthode qui permet de porter le diagnostic. Il met en évidence une moelle riche et infiltrée par des lymphocytes d'aspect mature, identiques à ceux du sang circulant. Il représente au moins **20%** de la cellularité médullaire.

d-Immunophénotype des lymphocytes du sang périphérique: Il est d'utilisation plus récente et sa diffusion demeure conditionnée par la possession d'un cytomètre de flux.

Dans le cas de l'immunophénotype des lymphocytes du sang périphérique, les immunoglobulines de surface (Igs) sont habituellement détectées, mais avec une faible intensité de fluorescence. On y note que :

-l'expression d'une seule chaîne lourde et d'une seule chaîne légère témoigne de la nature B et de la monoclonalité de la prolifération.

-la positivité des marqueurs par B lymphocytaire (CD19 et CD20) est constante

-l'antigène CD5 est exprimé dans 90% des cas de LLC de la lignée B.

L'antigène CD5 marque l'ensemble de la lignée T, mais il est également retrouvé sur une sous population B physiologique présente en quantité importante dans la rate et le ganglion du fœtus.

Néanmoins, chez l'adulte, ce type cellulaire dont dériverait le clone leucémique n'est qu'un contingent des lymphocytes B minoritaire du sang et des amygdales.

Le diagnostic de la LLC repose sur la présence à la fois, d'un marqueur pan leucocytaire B (CD19 ou CD20) et du CD5. Lorsque le clone leucémique n'est pas important, seul un double marquage ne permet de mettre en évidence le caractère anormal de la prolifération, en raison du marquage physiologique de la lignée normale B par CD 19 ou CD 20 et de la population T par le CD5.

La lignée T détectée également par la positivité du CD2 ou du CD3 est quantitativement normale ou augmentée mais elle ne fait pas partie de la prolifération leucémique.

Les lymphocytes de la LLC sont habituellement CD23+. L'étude de cet agent est importante pour l^{er} diagnostic avec le lymphome du manteau.

L'immuno-phénotypage permet de calculer le score des Matute qui lorsqu'il est élevé (≥ 4) est très en faveur du diagnostic de LLC.

| Marqueur | 0 point | 1 point |
|----------------------------|---------|---------|
| CD5 | - | + |
| CD23 | - | + |
| CD796/CD23 | forte | Faible |
| | + | - |
| Immunoglobuline de surface | forte | Faible |

Tab N°1. Score de matite

e- la biopsie médullaire : Elle permet l'étude histologique de la moelle et donne d'une part, le diagnostic en quantifiant de façon précise l'infiltration lymphoïde et d'autre part, une valeur pronostique. La biopsie médullaire comprend 5 types :

Nodulaire, interstitiel modéré, mixte, nodulaire et interstitiel, interstitiel à renforcement focaux ou, diffus.

f-désordres immunitaires : Ils sont de deux catégories :

-humoraux : Ils comprennent deux types :

-électrophorèse des protéines : Il s'agit d'une diminution des gammaglobulines au dessous de 7g. L'électrophorèse des protéines est observée dans 10 à 60% selon les auteurs. La pathogénie de cette hypogammaglobulinémie est peu connue et elle serait due à un dysfonctionnement des cellules B non clonales résiduelles.

-immunoélectrophorèse : Elle permettra de retrouver un déficit dissocié en Immunologique. On observe une diminution souvent normale et plus fréquente des IgA et IgM et IgG. On notera parfois, un pic monoclonal de type IgM mais ne dépassant pas 5g/l (5%).

-cellulaires : Dans ce cas on remarque :

-une persistance de la réactivité à un antigène ancien et non une immunisation à un antigène nouveau.

-IDR+.

-DNCB – (Acquisition à un antigène nouveau est défectueuse).

-retard de rejet de greffe.

-test de Coombs : Il est positif dans 20% des cas par la présence d'autres anticorps anti-érythrocytaires.

-LDH et uricémie (reflet de la masse tumorale).

NB : Des adénopathies profondes peuvent être mises en évidence par le scanner (TDM) ou échographie mais elles ne sont pas systématiquement recherchées.

g-anomalies chromosomiques : Elles ont été longtemps méconnues dans le cas de la LLC. Ces anomalies ont été retrouvées dans plus de 50% des cas. La trisomie 12 reste l'anomalie la plus fréquente.

VII- Différentiel:

Dans le cas du Différentiel deux étiologies se distinguent :

-Etiologies bénignes: Dans ce cas, le diagnostic différentiel est assuré par l'examen morphologique qui porte sur:

a-Hyperlymphocytose T :

-Infection chroniques (tuberculose TBC; syphilis)

-Infections virales

-syndrome mononucléosique (EBV, VIH, CMV...)

-autres : VHB, VHC

-Infections bactériennes : coqueluche, rare chez l'adulte

b-Hyperlymphocytose B poly clonale persistante : Elle se manifeste sur :

-Terrain : Elle touche la femme jeune fumeuse.

-lymphocytes binucléés

-Association avec HLA-DR7 et présence récurrente d'un iso chromosome 3q

-Evolution bénigne

B-Etiologies malignes ou hémopathies leucémiques

Le diagnostic différentiel repose essentiellement sur :

-l'examen morphologique de l'hémogramme.

-l'immunophénotypage des cellules lymphoïdes circulantes

NB: On peut parfois avoir recours à des examens de cytogénétique ou de biologie moléculaire.

a- Hémopathies B :

a₁- Leucémie pro -lymphocytaire (LPL) ou leucémie de Galton (Fig. 6).

-morphologie : Cellule plus grandes à gros nucléole.

-phénotype immunoglobuline de surfaces fortement exprimées FMC7+.

-présentation clinique plus agressive que la LLC.

-existence de formes frontières LLC/LPL et d'évolution de LLC vers un LPL.

La leucémie de Galton (Fig. 6) associe une altération de l'état général, une volumineuse splénomégalie et à une hyper lymphocytose supérieure à $100.000/mm^3$. Celle-ci est constituée presque exclusivement de lymphocytes immatures appelés pro lymphocytes.

-le pronostic est sombre avec une médiane de survie de l'ordre de 2ans.

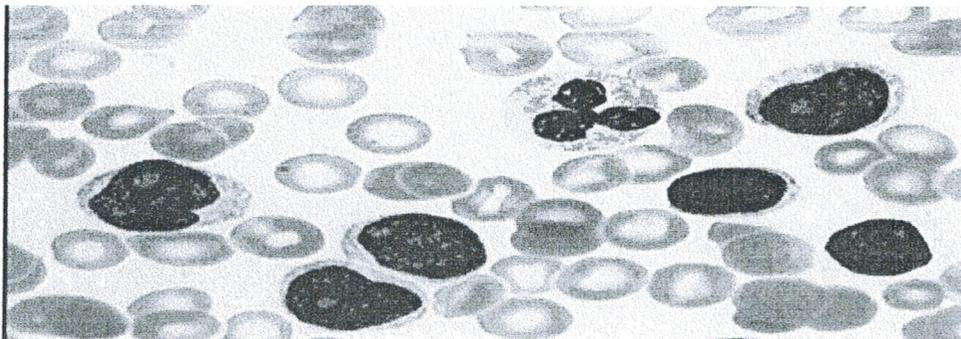


Fig. 6. Schéma montrant la leucémie de Galton

a2- Phase leucémique de lymphome non hodgkinien :

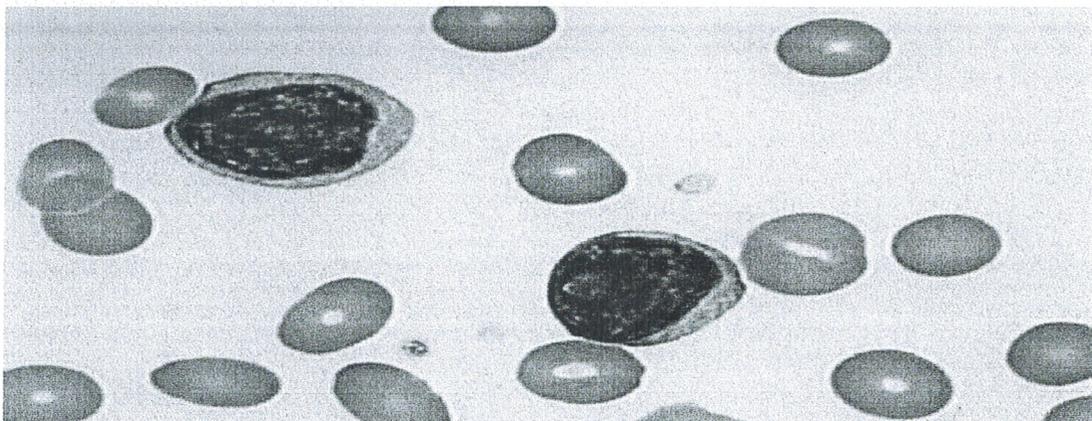


Fig. 7. Schéma montrant le lymphome non hodgkinien

De bas ou de haut grade, ces maladies peuvent présenter une phase leucémique aggravant généralement le pronostic.

Le diagnostic est cytologique :

a₂₋₁- lymphome folliculaire :

-morphologies : petites cellules à noyau clivé (en grain de café)

-Phénotype : FMC7+, CD23-, CD5-

-Cytogénétique : t (14,18)

-Biologie moléculaire : recherche du transcrit IgH-bc12

a₂₋₂- lymphome du manteau (Fig.8)

Il s'agit d'un Lymphome de bas grade. Il a été longtemps confondu avec la LLC.

Sa présentation clinique est souvent identique à celle de la LLC. Son 'évolution est relativement plus agressive avec apparition d'adénopathies, d'une splénomégalie et d'une hyper lymphocytose croissante.

La faible sensibilité au traitement par chimiothérapie est habituelle. Son pronostic est plus mauvais que la LLC.

Le diagnostic du lymphome du manteau repose sur la cytologie qui retrouve des lymphocytes plus élevées ou centrocytes inconstants et un immunophénotype différent de celui de la LLC (CD5+, pan B+ (CD19+, CD20+) comme la LLC mais CD23-.

L'étude du caryotype des lymphocytes tumoraux met en évidence fréquemment une translocation acquise t (11,14).

Ce remaniement chromosomique juxtapose le gène de la cycline D+ (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.

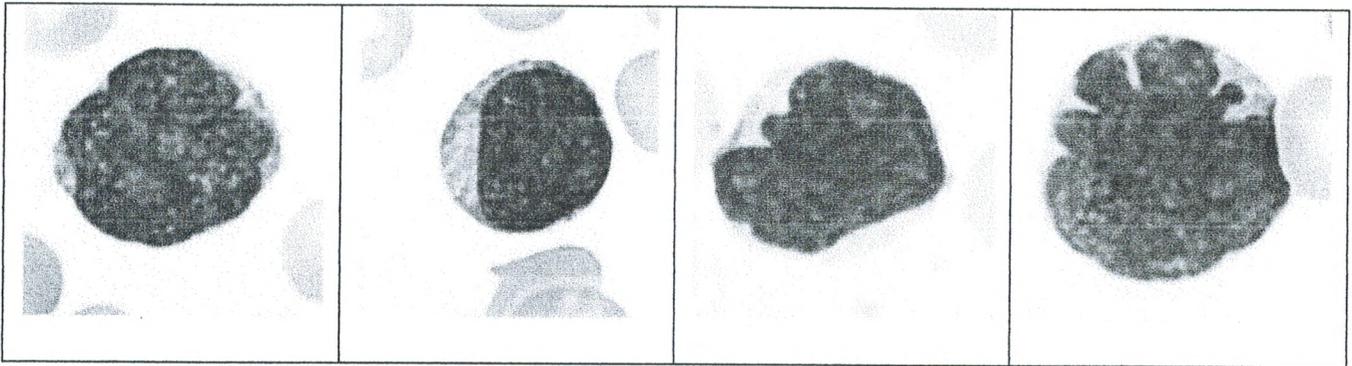


Fig. 8. Schéma montrant le lymphome du manteau

a₂₋₃- Lymphome de la zone marginale (Fig. 9)

a₂₋₄- lymphome splénique à lymphocytes vilieux:

-morphologie : lymphocytes d'aspect vilieux

-splénomégalies

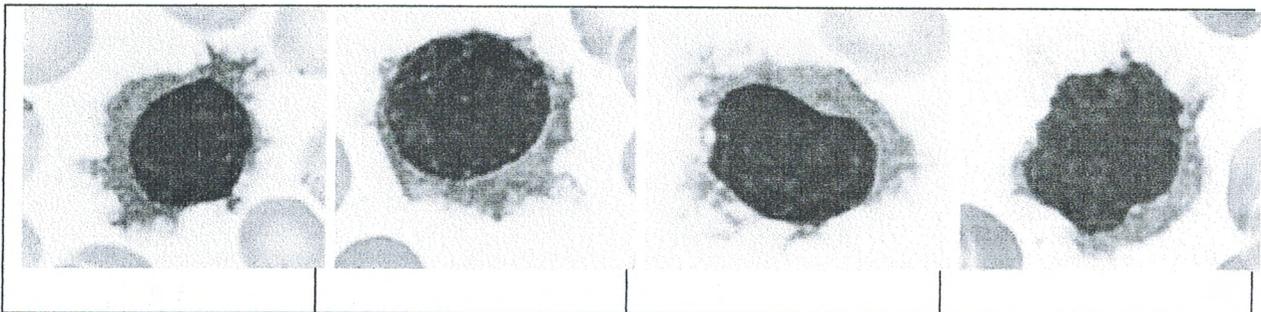


Fig. 9. Schéma montrant le lymphome de la zone marginale

a₃- Leucémie à tricholeucocytes

-morphologie : Cellules lymphoïdes « chevelues »

-Phénotypes CD5-, FMC7+, CD11C+, CD25+, CD103+,CD123+.

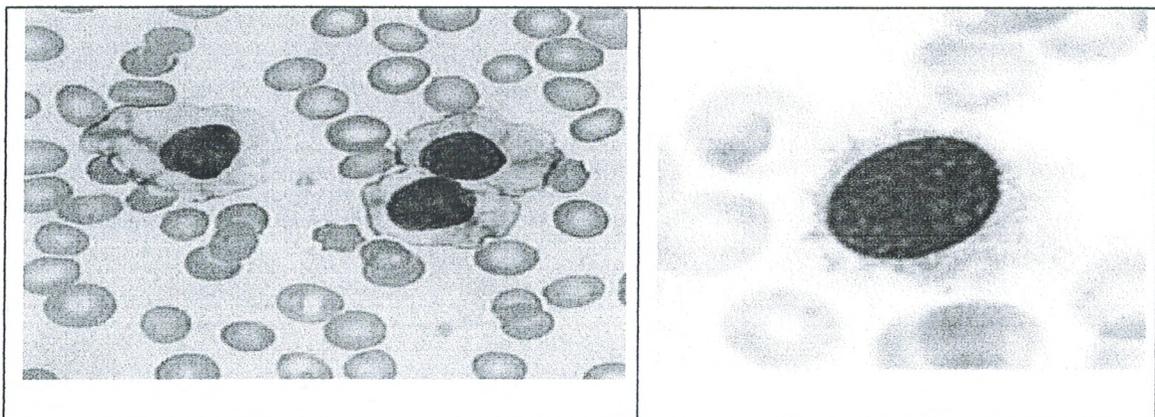


Fig. 10. Schéma montrant la Leucémie à tricholeucocytes.

a₄- Maladie de Waldenstrom :

Elle consiste en une prolifération lymphoplasmocytaire associée à une gammapathie monoclonale à IgM. La maladie de Waldenstrom se caractérise cliniquement par :

- une poly adénopathie superficielle et profonde, une splénomégalie, plus rarement des localisations viscérales (notamment pleurales)
- des manifestations liées à la dysglobulinémie monoclonale par hyperviscosité ou hyper volume: Céphalées, somnolence, vertige amaurose, insuffisance cardiaque, neuropathie périphérique.
- des signes liés à l'insuffisance médullaire.

Le diagnostic repose sur l'association de:

- anomalies de l'hémogramme: anémie normochrome normocytaire arégénérative majorée par l'hémodilution avec phénomène de rouleau.
- formation quasi constante d'hyper lymphocytose modérée dans 1/3 des cas, thrombopénie tardive.
- infiltration lymphoplasmocytaire ou myélogramme et la BOM avec présence fréquente d'une myélofibrose réticulinique sur celle-ci.
- le bilan biochimique se caractérise par une augmentation de la VS, un pic monoclonal IgM avec possibilité de chaîne légère dans les urines.

L'IgM peut être dotée d'une activité anticorps responsable de manifestations cliniques tels le syndrome hémorragique, la thrombopathie, la neuropathie par activité antimyéline, cryoglobulénémie.

-la médiane de survie est d'environ 7ans. Les complications étant surtout infectieuses ou liées à la progression de la maladie.

B-Hémopathie T : Elle comprend :

b₁- leucémie pro lymphocytaire T (Fig. 11):

-Morphologie proche des LPLB

-Phénotype T (CD3+, CD4+)

-Pronostic défavorable

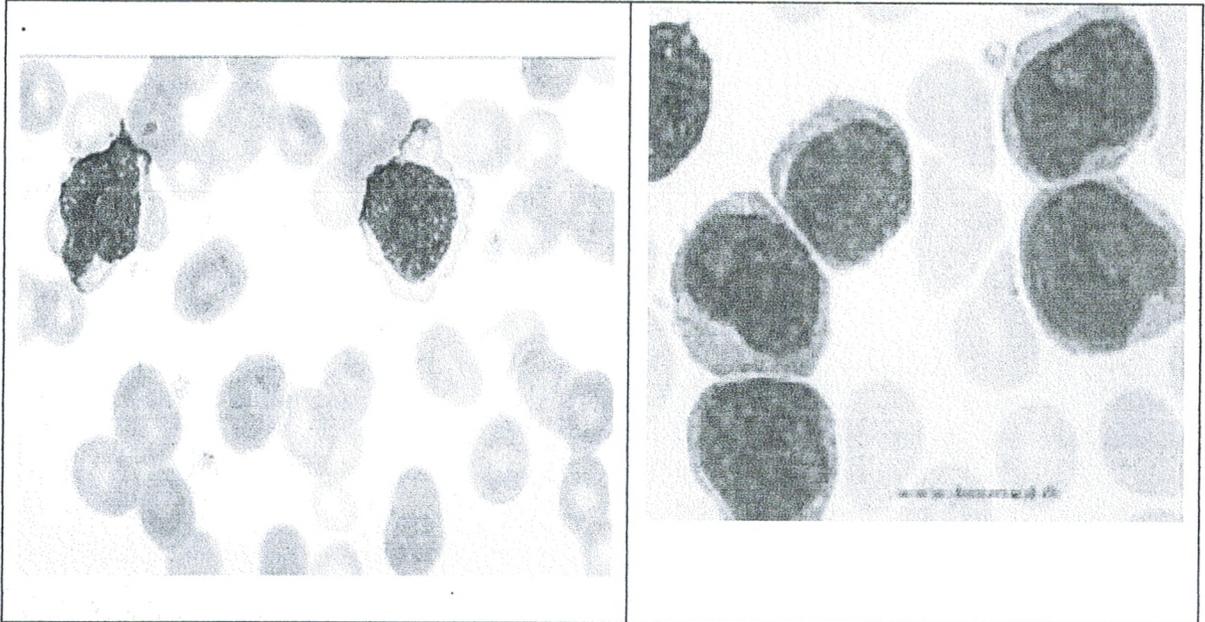


Fig. 11. Schéma montrant la leucémie pro lymphocytaire T

b₂- Leucémie à cellule T (Fig. 11) de l'adulte (ATL : AdulteT-cell-leukemia):

Elle est liée à l'infection par HTLV-I

-Morphologie : noyau polylobé en « trèfle » en « fleur »

-Phénotype T (CD3+,CD4+)

-Pronostic redoutable de forme aigue leucémisée

b₃- Syndrome de Sezary (Fig. 12):

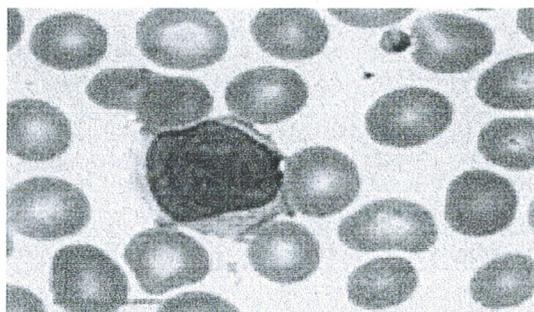


Fig. 12. Schéma montrant le syndrome de Sezary

-Forme leucémique d'un lymphome T épi dermatrope (Mycosis fungoïde)

-morphologie : noyaux cérébrilomes

-phénotype T (CD3+, CD4+).

b₄- Leucémie à LGL (Large granular lymphocyte) : grands lymphocytes à grains

-Morphologie : Cytoplasme abondant, présence de grains

-Phénotype : T ou NK

-Association avec polyarthrite rhumatoïde, neutropénie et splénomégalie (**Syndrome de Felty**).

Donc :

*En cas d'hyperleucocytose modérée, on élimine:

-une lymphocytose réactionnelle observée dans les infections (MNI, infection à CMV), parasitaire (Toxoplasmose) ou bactérienne (coqueluche).

*En cas d'hyper lymphocytose franche, on élimine:

-la maladie de Waldenström qui peut, **dans 25%** des cas, montrer des lymphocytes circulants, d'allure généralement lymphoplasmocytoïde. Cette infiltration est associée à un pic monoclonal à l'électrophorèse des protéines et à une augmentation de **IgM > 5g/l à l'AIE**.

-le syndrome de Sezary s'accompagne généralement d'une atteinte cutanée.

*En cas d'adénopathie, on élimine :

-les adénopathies infectieuses souvent aiguës ou subaiguës

- les adénopathies tuberculeuses.

-les formes leucémiques des lymphomes non hodgkiniens à petites cellules. La population lymphoïde circulante est souvent pléimorphe avec des cellules lymphoïdes souvent à noyau clivé, le diagnostic sera posé par la biopsie ganglionnaire.

*En cas de splénomégalie, on élimine:

-la leucémie à pro lymphocytes.

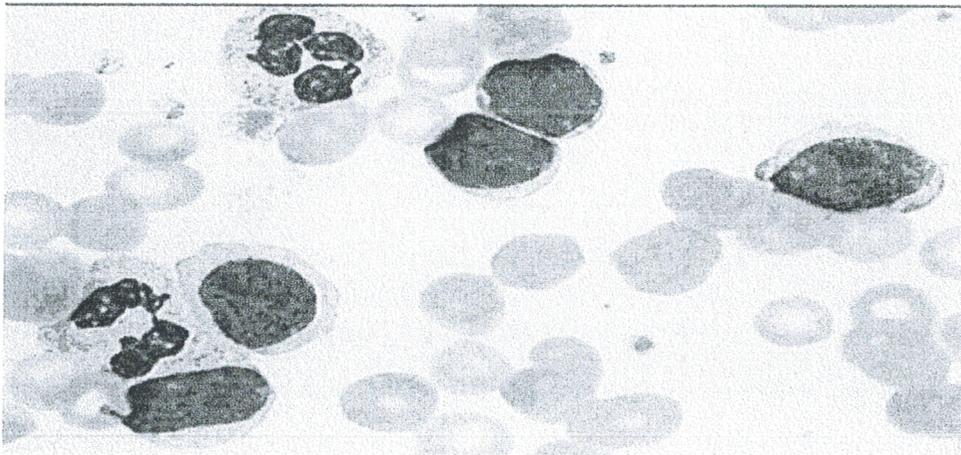


Fig. 13. Schéma montrant la leucémie à pro lymphocytes

-leucémie à tricholeucocytes qui est un pan cytopénie associée à la splénomégalie. Dans sa rare forme hyper leucocytaire, on note un fort pourcentage de tricholeucocytes circulants caractérisés par l'aspect chevelu.

-le lymphome splénique à lymphocytes vilieux, volumineux et une splénomégalie avec hyperleucocytose modérée de 10.000 à 20.000/mm³. Les lymphocytes circulants sont caractérisés par un cytoplasme portant de petites villosités souvent localisées à un pôle de la cellule.

XI-Formes cliniques

Trois formes cliniques sont distinguées :

III-7-1: Les lymphomes lymphocytiques constituent une forme inhabituelle de la LLC. Ils en diffèrent par une prédominance du syndrome tumoral alors que la phase leucémique est, soit inexistante ou d'apparition retardée.

La population tumorale possède les mêmes caractéristiques que dans la LLC commune.

La classification de cette forme clinique de la LLC parmi les lymphomes est expliquée par le développement initial de la tumeur dans un organe lymphoïde II^{aire}. Il s'agit d'une maladie évolutive.

Les formes localisées sont accessibles à un traitement curatif.

III-7-2 Les LLC de phénotype B, CD5 négatives: Elles représentent environ **10% des LLC** et ont une appartenance nosologique discutée.

Leur présentation clinique et leur signification pronostique devront être précisées

III-7-3 Les LLC de phénotype T:

Ce pseudo entité regroupe des maladies distinctes n'ayant qu'un rapport lointain avec la LLCB. Citons par exemple la leucémie à grands lymphocytes granuleux (LGL) associée à une fréquente splénomégalie contrastant avec de rares adénopathies, une hyper lymphocytose modérée inférieure à $20.000/mm^3$ et volontiers une neutropénie.

Ces proliférations sont constituées de grands lymphocytes contenant de fines granulations basophiles possédant souvent un phénotype CD3+, CD8+, CD56+ voir un phénotype de cellules (Naturel Killer) (NK). CD2+, CD3-.

L'évolution est, en règle, lente ne réclamant aucun traitement. En cas de nécessité, les alkylants associés aux corticostéroïdes de même que la déoxycoformycine peuvent être efficaces.

X Complications: Elles sont au nombre de cinq

X-1-1 Infections: Elles constituent la première cause de mortalité. Elles sont récurrentes chez **80%** des patients. Parmi ces dernières on note:

+infection bactérienne:

Pneumopathies communautaires

Infections ORL: Septicémie

Tuberculoses

+Infection virale (herpes, zona)

+Infections opportunistes: Candida, aspergillose, pneumocystose. Ces dernières sont secondaires à l'insuffisance médullaire, au déficit immunitaire (cellulaire et humoral) et au traitement (chimiothérapie, anticorps monoclonaux).

X-2 Insuffisance médullaire: Elle est responsable de neutropénie (risque infectieux), d'anémie (syndrome anémique) et de thrombopénie (risque hémorragique).

X-3-Manifestations auto-immunes: Il s'agit principalement des manifestations hématologiques pouvant aggraver une cytopénie préexistante (insuffisance médullaire, hypersplénisme, toxicité de chimiothérapie). Parmi celles-ci on peut citer:

-anémie hémolytique auto-immune qui comprend un test de Coombs direct positif de type IgG+, complément avec présence « d'anticorps chauds » dirigé contre les antigènes de système rhésus. Parfois, il s'agit d'une agglutinine de type IgM (anti I ou anti i) avec test de Coombs direct de type complément seul.

-érythroblastopénie auto-immune

Anémie avec effondrement du taux de réticulocytes; ici le myélogramme met en évidence une absence de précurseur érythroïde.

-purpura thrombonénique auto-immune (PTAI)

-présence anormale ou augmentée des mégacaryocytes mise en évidence par le myélogramme

-d'autres manifestations auto-immunes plus rares ont été décrites. Parmi lesquelles on peut citer:

-maladie de Willebrand acquise: anticorps anti facteur VIII Willebrand

-syndrome néphrotique, glomérulonéphrite (dépôt d'Ig)

-angio-œdème acquise (anti-C1 est rare) pemphigus paranéoplasique...

X-4-Syndrôme de Richter (3-10% des cas) :

C'est une transformation de la LLCB en un lymphome de haut grade (centroblaste ou immunoblaste) suspecté à partir d'un développement rapide d'une masse tumorale de phénomène compressif, de signes généraux d'évolutivité (fièvre amaigrissement sueur nocturne- altération de l'état général augmentation de la taille des adénopathies qui sont asymétriques, inflammatoires et douloureuses- splénomégalie et augmentation de LDH).

Diagnostic de certitude: Il est basé sur la biopsie ganglionnaire et l'examen histologique. Le syndrome de Richter est de plus mauvais pronostic que les lymphomes de haut grade générant une évolution défavorable (chimiorésistance)

X-5-Autres cas de cancers et hémopathies:

Ces cancers se caractérisent par une augmentation de l'incidence des cancers solides (**10% des cas**) qui touchent la peau et les bronches alors que la survenue de leucémie aigu (LA) est exceptionnelle. Elle est secondaire au traitement (CLB).

XI – EVOLUTION:

Outre la progression de la masse tumorale, l'évolution peut être émaillée par plusieurs types et complications: L'anémie qui peut être également d'origine hémorragique, la thrombopénie et la neutropénie. Ces deux dernières peuvent être liées à l'insuffisance médullaire, à une autre immunité ou à un hypersplénisme.

Les complications infectieuses sont favorisées par l'hypo-gammaglobulinémie et par des déficits de l'immunité cellulaire:

Celles-ci peuvent être:

-virales: herpès, varicelle, zona.

-les infections bactériennes graves (septicémie, pneumopathie, choc septique) et liées à des germes encapsulés (pneumocoque, klebsiella...)

-les mycoses systématiques sont possibles

L'immuno déficit rend les vaccinations peu efficaces

Par contre, la survenue d'infections graves chez un patient atteint d'une hypogamma globulinémie justifie un traitement substitutif par immunoglobuline polyvalente intraveineuse.

-le syndrome de Richter est de plus mauvais pronostic que les lymphomes de haut grade primitif.

XII- CLASSIFICATION :

XII-a Classification de Binet :

| Group e | Sous groupe | Hémoglobine g/dl | Lymphocyte Eléments/l | Plaquettes Eléments/mm ³ | Aires lymphoïdes atteintes | Médiane de survie | Pronostic |
|---------|-------------|------------------|-----------------------|-------------------------------------|--|--|---------------|
| A | | >10 | | >100.000 | Atteinte d'au moins trois aires lymphoïdes | La survie du malade sensiblement identique à celle d'une population de même âge. | Bon pronostic |
| | A' | >12 | <30.10 ⁹ | | | | |
| | A'' | <12 | > 30.10 ⁹ | | | | |
| B | | >10g/dl | | >10.000 /mm ³ | Atteinte d'au moins trois aires lymphoïdes | 6ans | intermédiaire |
| C | | <10g/dl | | et/ou<100.000/mm ³ | | 18 mois | Mauvais |

Tab N°.2. Classification de Binet

Cette classification (Tab N°.2) recommandée par l'international workshpon CLL (1981), est fondée sur l'examen clinique des territoires ganglionnaires : adénopathie cervicale, axillaire et

inguinale de la rate et du foie ainsi que sur le taux d'hémoglobine et le nombre de plaquettes circulantes.

Cette classification à usage clinique de Binet est la plus utilisée. Elle a l'avantage de sa simplicité et a servi à établir des indications thérapeutiques en fonction du stade de la maladie.

XII-b Classification de Rai :

Elle est la première classification validée en 1975 et révisée en 1980. Par rapport à la précédente (Tab N°.2). Cette classification est moins utilisée. Sur celle-ci, on distingue 4 stades:

| Stade | Critères de définition | Pronostic | médiane de survie (en mois) |
|-------|---|-------------------------|-----------------------------|
| S0 | Lymphocytose sanguine $>5 \cdot 10^9/l$ et médullaire isolées sans adénopathies ni splénomégalie | Bon pronostic | >120 |
| SI | Stade 0 (hyperleucocytose) et adénopathies sans splénomégalie ni hépatomégalie | Pronostic intermédiaire | >100 |
| SII | Stade 0 et splénomégalie et/ou adénopathie et/ou hépatomégalie | | 70 |
| SIII | Stade 0 et anémie (Hb<11g/dl) présence ou non d'adénopathie, splénomégalie ou hépatomégalie | Mauvais pronostic | 24 |
| SIV | Stade 0 et thrombopénie (plaquettes<100.000/mm) présence ou non d'adénopathie, splénomégalie ou hépatomégalie | | |

Tab N°.3.Classification de Rai.

XIII-TRAITEMENT :

XIII-1BUT

En cas d'absence d'un réel espoir de guérison; l'objectif thérapeutique consiste en :

- l'obtention d'un contrôle de la maladie et la rémission la plus complète possible
- l'augmentation de la médiane de survie ainsi qu'un plus grand confort à des patients des stades avancés,

Il est toutefois possible qu'une guérison puisse être obtenue par une greffe allogénique quoique celle-ci reste encore à démontrer.

XIII-2 MOYENS

XIII-2-1TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE:

Il comporte deux types:

A- TRAITEMENT ANTI-INFECTIEUX

- Prophylactique: Il comprend l'hygiène corporelle; des antibiotiques tel que Bactrime fort intermittent et les gammaglobulines.

-Curatif: A base des antibiotiques à large spectre probabiliste (associé β lactamides +aminosides)

B- TRAITEMENT CONTRE L'ANEMIE :

Il est à la base de :

- transfusion de culot globulaires, concentré de plaquettes d'aphérèse ou de plaquettes standards
- corticothérapie

XIII-2-2 TRAITEMENT DU FOND

Les études du groupe français de la LLC sont à l'origine de la codification de certaines indications thérapeutiques usant la classification de Binet ; On cite :

XIII -2-2 -1-THERAPEUTIQUE ANTI-LEUCEMIQUE:

A-MONO CHIMIOTHERAPIE :

-chlorambucib CLB (chloraminophène®: agent alkylant) : Il constitue la drogue la plus anciennement utilisée dans le traitement de la LLC à tous les stades. Il peut être utilisé en traitement continu à la dose de **0,1mg/kg/j** tous les jours ou en traitement discontinu à la dose de **0,3mg/kg/j** pendant 5j/mois (associé ou non à la Prednison à la dose de **1mg/kg/j**).

La durée du traitement n'est pas réellement établie; mais 12 à 24 mois de CLB constituent l'attitude la plus fréquente.

NB : Le chlorambucib se caractérise par :

-peu de rémission complète (10% des cas). Il a été récemment utilisé à la forte dose (**15mg/j**) jusqu'à la rémission dans les formes graves avec de bons résultats

-risque de myélodysplasie et de leucémie II^{aire} au long cours

-en ambulatoire **2-3cp/j**, bien toléré.

-cyclophosphamide et busulfan:

Ils ont également été utilisés en mono chimiothérapie dans la LLC. Leur efficacité semble voisine de celle du CLB.

B- POLYCHIMIOTHERAPIE:

cyclophosphamide Oncovin® (vincristine, prédnison) : COP

-cyclophosphamide : **750mg/m²** en intra veineuse (IV) le premier jour (J1)

-vincristine **1,4mg/m²** à j1 sans dépasser 2mg de la dose totale.

-Prédnison : **40mg/m²** de j1 à j5 per os.

C'est une des premières poly chimiothérapies utilisées, mais ce traitement n'a jamais montré d'avantages par rapport au chlorambucib.

*Le mini CHOP cyclophosphamide, Doxorubicine. Oncovin® et Prédnison

-Cyclophosphamide : **300mg/m²** per os de j1 à j5

-Doxorubicine $25\text{mg}/\text{m}^2$ en intra veineuse (IV) à j1

-Oncovin $1\text{mg}/\text{m}^2$ à j1

-Prédnison $40\text{mg}/\text{m}^2$ per os pendant 5j

C est le traitement de première ligne de référence. Cette chimiothérapie s'administre en quelques dizaines de minutes en cures mensuelles pendant 6 mois puis par cure trimestrielle pendant 30 mois.

NB : Le mini CHOP augmente le taux de rémission mais pas la médiane de la survie.

***Autres :**

*MOPP (chlorméthine, Vincristine, Procarbazine, PRD)

*Cytarabine+cyclophosphamide

*M₂ (vincristine, cyclophosphamide, carmustine, Melphalan ,PRD)

*CAP: Cyclophosphamide .Doxorubicine, PRD.

POACH (PRD, Vincristine, cytarabine,cyclophosphamide,Doxorubicine

XIII -2-2 -2 ANALOGUES DES PURINES

***Fludarabine (FDR)**

Utilisée en cas de résistance, de rechute après CHOP ou en cas de contre indications cardiaque, aux antracycline (adriamycine)

La fludarabine est un analogue de l'adénine qui inhibe l'adénosine désaminase utilisé à la posologie de $25\text{mg}/\text{mm}^3/\text{j}$ par voie intraveineuse pendant 5 jours, une fois par mois pendant 6 mois.

Le taux de réponse est, à peu près équivalent à celui du CHOP (à l'ordre de 55% pour des patients préalablement traités et de 80% pour des patients non traités).

La fludarabine induit une immunodépression lymphocytaire importante en particulier sur les lymphocytes CD₄.

Le risque de pneumocytose justifie un traitement préventif par Bactrim. Le pronostic des patients au stade C a été amélioré par la poly chimiothérapie de type CHOP.

La médiane de survie est ainsi passée, grâce au CHOP, à 4 ans contre 18 mois avec chlorambucib.

La médiane de survie du stade B est de 70 mois

Les complications sont:

a/ Myelosuppression, mais il n'y a pas d'alopecie et les troubles digestifs sont nettement moins importants

b/ Immunosuppression (très lymphotoxique)

-augmentation du risque infectieux

-prévention du risque de pneumocystose par Bactrim

-transfusion de produits sanguins irradiés (risque de GVH transfusionnelle)

L'importante immunosuppression induite par la FDR pourrait éventuellement favoriser la survenue de cancer secondaire.

-Cytopenix auto-immune

NB Environ 60% des patients ayant répondu à la FDR peuvent lors de la rechute obtenir une deuxième rémission.

-une association avec cyclophosphamide semble intéressante

-chloro-disoxydionosine (2-CD δ A) : Il a été initialement utilisé dans le traitement des malades résistants à des traitements préalables.

Les résultats obtenus montrent un taux de réponse proche de celui obtenu avec la FDR.

Il existe une résistance croisée entre les deux drogues

Les analogues de la purine semblent être les drogues individuellement les plus efficaces dans le traitement de cette maladie.

Puisqu'il n'y a pas de résistance croisée avec les agents alkylants. Leur indication est formelle dans le cas de résistance à ces drogues.

XIII-2-2 -3-AUTRES THERAPEUTIQUES

A-ANTICORPS MONOCLONAUX

-alemtuzumab (anti CD52, campath[®]): Il s'agit de l'anticorps monoclonal le plus utilisé dans la LLC. Il induit une importante et rapide réduction de la lymphocytose périphérique. Mais cet effet semble moins important au niveau de la moelle, de la rate et surtout au niveau des adénopathies.

Comme CD52 n'est pas exprimé par la cellule myéloïde; l'anticorps présente une faible activité myélosuppressive.

En revanche, le CD52 induit une lymphopénie tissulaire importante et prolongée, qui peut être à l'origine d'infections opportunistes.

-Rituximal (anti CD20-Mabthera[®]): Il a été employé avec succès dans les lymphomes non hodgkiniens mais dans le cas de la LLC, cet anticorps n'a pas été suffisamment utilisé pour permettre une conclusion.

B-INTENSIFICATION THERAPEUTIQUE :

Greffes des cellules souches hématopoïétiques

-Splénectomie :

-Immunomodulateurs

1-La **cyclosporine** : Elle a été employée avec un certain succès en cas d'anémie hémolytique auto immune résistante aux corticoïdes ou d'érythroblastopénie auto immune

2-L'**ITN α** : Il a donné un très faible taux de réponse chez des patients préalablement traités. Il semble avoir une certaine efficacité chez des patients non traités.

3-L'**IL₂** : Il a montré une activité faible dans une série de malades résistants à la chimiothérapie.

4- Les gamma globulines polyvalentes: Ils peuvent être prescrits à titre prophylactique dans les LLC présentant une hypo gamma globulinémie importante et des infections à répétitions.

NB: Plusieurs nouvelles molécules telles que le *flavopiridol*, sont en cours d'évaluation

XIII-2-3 TRAITEMENT DES COMPLICATIONS

A-ANEMIE ET THROMBOPENIE

-anémie hémolytique aigue idiopathique (AHAI)

Corticothérapie : *Prédnisone* à la dose de *2mg/kg/j* ; en cas d'échec, elle peut conduire à une splénectomie.

L'AHAI peut être déclenchée par la *fludarabine* nécessitant alors son interruption.

-thrombopénies d'origine immunologique traitées par la *Prednisone* à la dose de *1mg/kg* et en cas d'échec ou de thrombopénie menaçante par la perfusion de fortes doses d'immunoglobuline : *400 mg/kg/j pendant 5 j.*

S'il y a absence de réponse, on utilise la splénectomie.

-erythroblastopénies répondant régulièrement par la *Ciclosporine*.

B/COMPLICATIONS INFECTIEUSES

-Prise en charge systématique

-Perfusion d'immunoglobuline polyvalente si les infections sont répétées dans un contexte d'hypo gamma globulinémie

-Prophylaxie anti pneumocystose par *Bactrim®* notamment si le traitement est par *fludarabine*

C/Poly chimiothérapie s'il ya présence de syndrome de Richter

XIII-3 INDICATIONS:

Les indications vont dépendre essentiellement de deux critères: L'âge du patient et le stade clinique.

XIII-3 -1- STADE A :

En cas du stade A ; le traitement se limite à :

- abstention thérapeutique, surveillance clinique et hémogramme
- le traitement débute si le temps de doublement < 12 mois
- une évaluation de nouveaux critères pronostiques
- et enfin, une exception pourra être faite s'il y a une évaluation rapide du chiffre des lymphocytes circulants (temps de déroulement inférieur à 1 an à partir d'un chiffre initial > 50000).

XIII-3 -2 STADES B/C : Dans le cas des stades B/C, la nature du traitement utilisé consiste en :

- la **fludarabine** qui est, maintenant, la drogue de première ligne, parfois associée au **cyclophosphamide**
- la Poly chimiothérapie de type **mini CHOP** en cas de non réponse ou de contre indication à la **fludarabine**.
- l'évaluation de la réponse se fait au bout de 3 mois de traitement par la **fludarabine** ou 6 mois par le **CHOP**.

NB: En cas de reprise évolutive, d'une rechute ou d'un échec après un de ces deux types de traitement

(fludarabine et CHOP), il sera proposé des thérapeutiques plus radicales.

Dans ces situations, si le patient est âgé de moins de 50 ans et qu'il existe un donneur HLA identique dans la fratrie, une allogreffe peut être proposée.

Dans le cas contraire, ou si le patient présente un âge compris entre 50 et 65ans, une auto greffe sera indiquée.

-Chloraminophène chez le sujet âgé et fragile.

Récemment, des Recherches utilisant des médicaments inducteurs de l'*apoptose* (*théophylline*) associés à des médicaments classiques sont en cours chez les sujets les plus âgés en échec de traitement classique.

| | Critères |
|--|--|
| Réponse complète (Tous les critères) | <ul style="list-style-type: none"> -Disparition des adénopathies, de la splénomégalie et de l'hépatomégalie -Lymphocytes sanguin $<4 \cdot 10^9/l$ (VN 20-40%) -Neutrophile $>1,5 \cdot 10^9/l$ (VN 50-70%) -Plaquettes $> 100 \cdot 10^9/l$ (VN150000-400000/mm³) -hémoglobine $>10g/100ml$ sans transfusion (<i>13-17 g/100ml chez l'homme ; 12-16/100ml chez la femme</i>) -Biopsie médullaire normale (pas d'infiltration interstitielle et moins de 3 nodules) |
| Réponse partielle (tous les critères) | <ul style="list-style-type: none"> -Diminution de 50% de la lymphocytose et diminution de 50% des adénopathies et/ou diminution de 50% de la taille du foie et/ou de la rate. -Neutrophile $\geq 1.5 \cdot 10^9/l$ ou augmentés de 50% Plaquettes $\geq 100 \cdot 10^9/l$ ou augmentées de 50% -hémoglobine $\geq 10g/100ml$ ou augmentée de 50% (en dehors des transfusions) |
| Stabilité | Ni réponse complète, ni partielle, ni aggravation |
| Aggravation (au moins l'un des critères) | <ul style="list-style-type: none"> -augmentation $\geq 50\%$ du volume ganglionnaire (au moins 2cm ou plus) ou apparition de nouveaux ganglions -augmentation $\geq 50\%$ de la taille du foie et /ou de la rate, ou apparition d'hépatomégalie ou de splénomégalie palpable -transformation histologique (syndrome de Richter ou transformation prolymphocytaire avec $>50\%$ prolymphocyte) |

Tab N°.4.Critères de réponses au traitement

XIII-4 SURVEILLANCE DU TRAITEMENT

*La grande majorité des patients sont suivis parallèlement en consultation externe et dans les services hospitaliers. Un suivi clinique régulier est nécessaire.

Toute altération de l'état général avec ou sans fièvre doit faire rechercher une complication infectieuse ou évolutive de la maladie. Cette évolution reste le plus souvent indolente et permet la plupart du temps la poursuite d'une vie normale avec des traitements le plus souvent bien supportés.

La médiane de durée de vie de patients atteints de LLC dépend du stade de la maladie au diagnostic.

Le diagnostic d'une LLC de stade A de Binet ou O de Rai ne modifie pas l'espérance de vie pour le sous groupe majoritaire dont la maladie n'évolue pas (compte tenu de la médiane d'âge élevée de ces patients).

Le stade B de Binet, I et II de Rai ont une médiane de survie variant entre 6 et 12 ans suivant les séries.

Le stade C de Binet, III et IV de Rai ont une médiane de survie d'au moins de 3 ans.

Pour les patients traités, ces médianes sont nettement modifiées par l'obtention ou non d'une réponse à la chimiothérapie.

Les patients répondeurs des stades B et C font plus que doubler leur espérance de vie.

XIV- LES FACTEURS PRONOSTIQUES :

Les facteurs pronostiques reconnus actuellement par tous les auteurs comme éléments de pronostic au cours de la LLC sont:

-syndrome tumoral

- anémie et/ou thrombopénie. Cette subdivision nécessite l'établissement de deux classifications ;(classifications de Binet et de Rai).

XIV-1-SYNDROME TUMORAL:

La classification de Binet évalue le Syndrome tumoral sur:

-le nombre d'aires lymphoïdes envahies sur les cinq définies précédemment comme la tête et le cou, la région axillaire, la région inguinale, la rate et le foie.

-l'existence d'une anémie et d'une cytopénie.

Le pronostic dépend étroitement de l'importance de la masse tumorale et du degré d'insuffisance médullaire.

En dehors de cette classification, le jeune âge (moins de 50 ans) et le dédoublement de la lymphocytose en moins de 6 mois sont de mauvais pronostic.

-l'augmentation du contingent pro lymphocytaire entre 10 et 55% conférerait une agressivité proche de la leucémie pro lymphocytaire.

-l'hypo gamma globulinémie influence l'évolution à cause du risque infectieux.

-l'existence d'une anémie hémolytique auto-immune ou d'un purpura thrombopénique immunologique (PTI) ont une valeur péjorative.

- contrairement aux autres atteintes nodulaires interstitielles ou mixtes, une infiltration lymphoïde diffuse à l'examen de la biopsie médullaire corrélée au stade clinique aggrave le pronostic.

La réalisation du caryotype ne doit pas être systématique car on peut retrouver des anomalies cytogénétiques dans 50% des cas dont la plus fréquente étant la trisomie 12.

-les autres anomalies de structure sont plus rares : trisomies (+3, +18,+21,+22 ou monosomies(-21, -14, -4 et-5). Les anomalies structurales touchent 11 q, 13q et 14q.

-les anomalies additionnelles deviennent rares au cours de l'évolution de la maladie et ce, quelque soit le stade. Le pronostic semble meilleur pour les formes sans anomalies cytogénétiques ou avec délétion 13q et sa dégradation avec l'augmentation du nombre d'anomalies.

XIV-2-AUTRES MARQUEURS BIOLOGIQUES :

La recherche de nouveaux facteurs pronostiques est normalement justifiée par le fait que 50% des patients sont de stade A selon la classification de Binet.

La recherche de critères prédictifs d'évolutivité rapide et pouvant inciter à débiter un traitement primordiale.

Parmi ces facteurs pronostiques on retrouve:

- le temps de dédoublement de la lymphocytose:
- il sera de mauvais pronostic s'il est inférieur à 12 mois
- il indique l'initiation d'un traitement de façon assez consensuelle
- les marqueurs sériques des hématopathies lymphoïdes: LDH et $\beta 2$ micro globuline.

*La cytogénétique: Elle consiste en:

- une anomalie plus évaluée par Fish plutôt que par caryotype conventionnel (mitoses difficiles à obtenir)
- mauvais pronostic: délétions 17p, 11g trisomies12, (examen non réalisé systématiquement)

*hyper mutation somatique des gènes des immunoglobulines: Elle est observable dans les cas suivants:

- 50% des patients sans mutation: maladie peu évolutive
- 50% des patients avec mutation: mauvais pronostic « non évalué en routine (technique lourde) »

Autres facteurs de mauvais pronostic :

CD23 soluble sérique augmentée

- expression du CD38 sur les lymphocytes
- expression de Zap70++

XV CONCLUSION :

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une pathologie atteignant le plus fréquemment l'homme de plus de 60ans.

Son traitement n'est pas indiqué dans les stades précoces et après une simple surveillance ; qui peut être longue, une chimiothérapie pourrait être utilisée

Celle-ci ne sera débutée qu'en cas de signes d'évolution ou d'un stade d'emblée tumoral.

CHAPITRE II

ETUDE PRATIQUE

I-INTRODUCTION :

La partie bibliographique précédente est relayée, dans le cadre de ce mémoire, par cette étude pratique qui consiste en un traitement statistique mono-élémentaire de données recueillies sur des dossiers de malades hospitalisés au niveau du CHU de Tlemcen.

II-OBJECTIFS DE L'ETUDE :

L'objectif assigné à ce traitement consiste en l'application des données théoriques et une tentative d'appréhension de quelques informations sur le comportement des différentes variables chez ces patients permettant ainsi de caractériser la maladie.

III-METHODE ET MATERIEL :

L'étude porte sur une période étalée sur cinq ans, de 2005 à 2009. La collecte des données a été réalisée à l'issue d'une étude de dossiers de 54 sujets. Sur ces malades, plusieurs observations ont été remarquées et notées et parmi lesquelles les huit items suivants : **Date, Age, Sexe, Adresse, Groupage, Stade et Motifs de consultations** parmi lesquels : **hyper leucocytose et hyper lymphocytose**. La représentation graphique de celles ci constitue un résumé de l'information.

Ainsi, l'exploitation statistique des variables en question a permis dans une certaine mesure de faire ressortir les facteurs impliqués plus ou moins directement dans la maladie.

IV- RESULTATS :

I- Date :

| Intervalles | Table des fréquences | | | |
|-------------|----------------------|-------------------|-----------------|-------------------------|
| | Effectifs | Effectifs cumulés | % des effectifs | % des effectifs cumulés |
| 2004-2005 | 7 | 7 | 12,96296 | 12,9630 |
| 2005-2006 | 14 | 21 | 25,92593 | 38,8889 |
| 2006-2007 | 8 | 29 | 14,81481 | 53,7037 |
| 2007-2008 | 16 | 45 | 29,62963 | 83,3333 |
| 2008-2009 | 9 | 54 | 16,66667 | 100 |

Tab N°5. Tableau des fréquences : Date

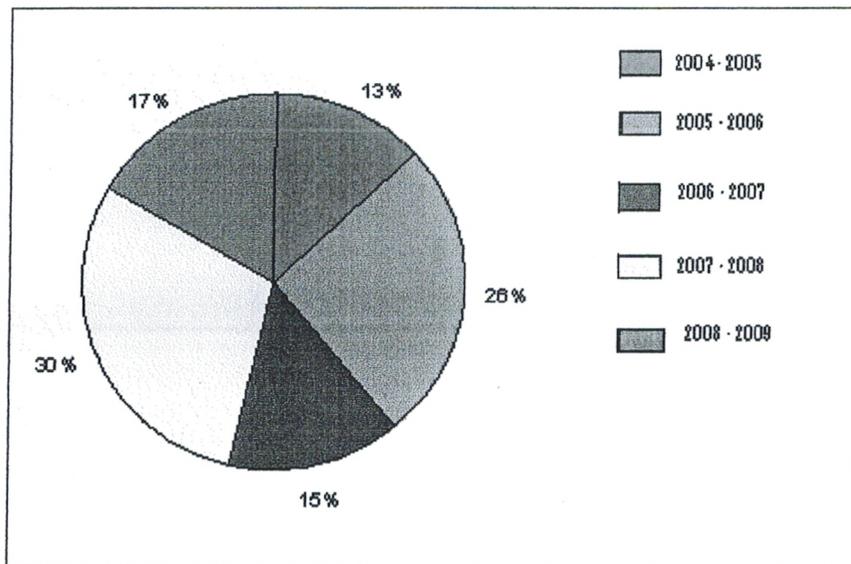


Fig.14. Schéma montrant la variable DATE.

Comme on peut l'observer dans les résultats (Tab N°5 ; Fig. 14.) que la période comprise entre 2007 et 2008 a connu un pic avec 30% de la totalité des malades admis au cours de cette période précédée par celle comprise entre 2005 et 2006 où on enregistre 26% des hospitalisations. En outre, on note que ce taux d'hospitalisés accuse une réduction pour atteindre 13% de la totalité des malades durant la période 2004-2005.

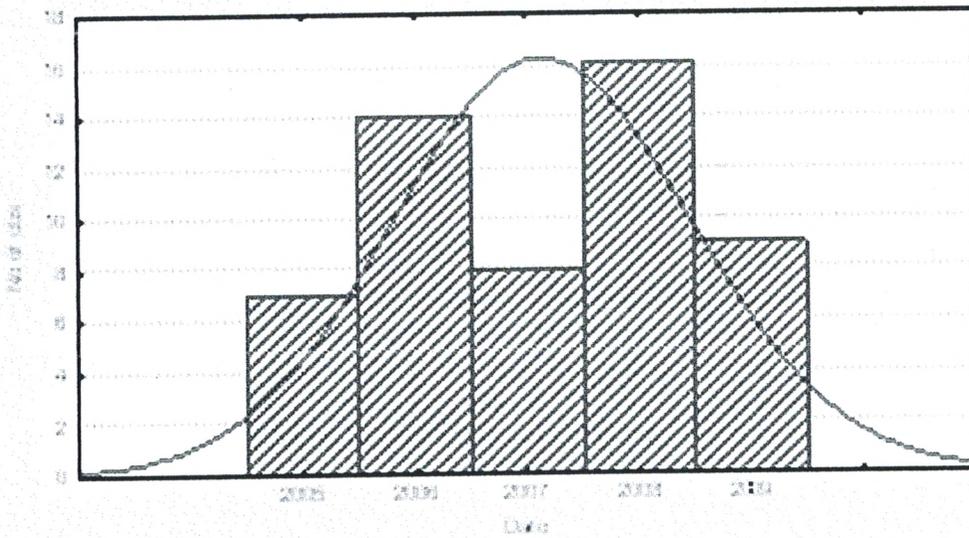


Fig.14a.

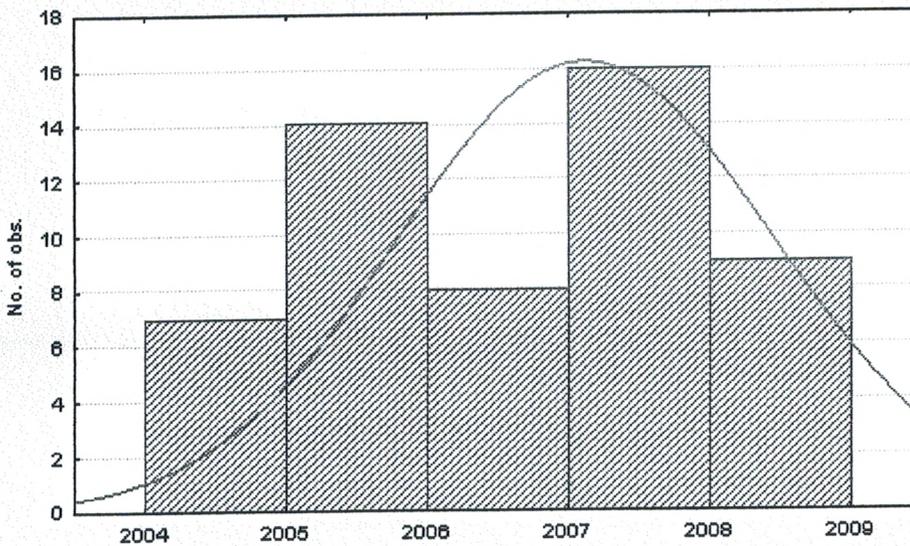


Fig.14b.

Sur les diagrammes (Fig.14a. Fig.14b.), l'on peut observer que la majorité des malades 16/54 ont été admis entre 2007-2008 (16 cas en 2008 ; Fig.14a.), précédée par la période 2005-2006 où on enregistre 14/54 hospitalisés (14 cas en 2006 Fig.14a.), 9/54 entre 2008-2009 ; 8/54 entre 2006-2007; 7/54 entre 2004 et 2005.

On remarque que la majorité des malades ont été admis entre **2005-2006** et **2007-2008** et les autres (**Fig.14b**) s'échelonnent entre **9, 8** et **7** respectivement durant les années **2009,2007**et **2005**.

II-Sexe :

| Sexe | Table des fréquences | | | |
|-------|----------------------|-------------------|-----------------|-------------------------|
| | Effectifs | Effectifs cumulés | % des effectifs | % des effectifs cumulés |
| Femme | 20 | 20 | 37,03704 | 37,03704 |
| Homme | 34 | 54 | 62,96296 | 100,000 |

Tab N° 6. Tableau des fréquences : Sexe

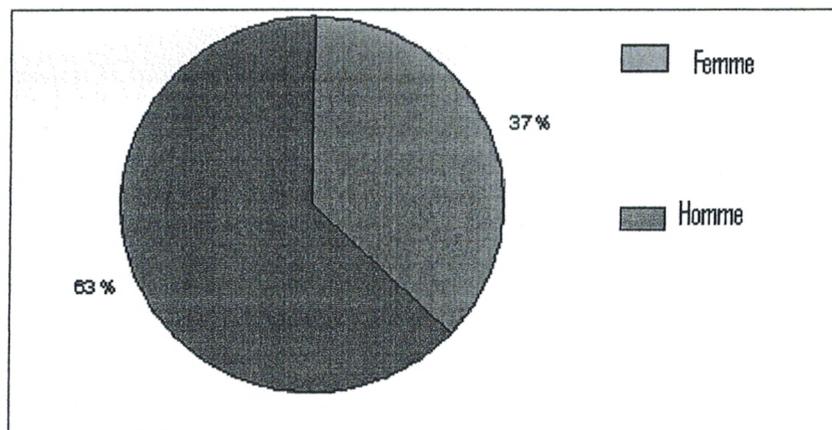


Fig.15. Schéma montrant la variable SEXE.

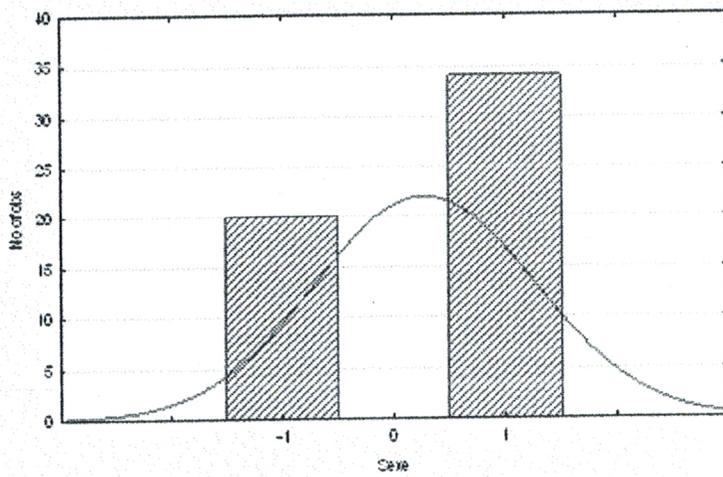


Fig.15a.

Le tableau (Tab N° 6) et les figures (Fig.15. et Fig.15a.) montrent, pour la variable **Sexe**, que 34/54 des malades (soit 63%) sont de sexe masculin et les 20 restants (soit 37%) sont de sexe féminin portant ainsi à un ratio H/F de 17/10 soit ~1,7.

III-AGE :

| Intervalles (ANS) | Table des fréquences | | | |
|----------------------|----------------------|-------------------|-----------------|-------------------------|
| | Effectifs | Effectifs cumulés | % des effectifs | % des effectifs cumulés |
| 20-30 | 0 | 0 | 54 | 0 |
| 30-40 | 1 | 1 | 1,85185 | 1,8519 |
| 40-50 | 3 | 4 | 5,55556 | 7,4074 |
| 50-60 | 10 | 14 | 18,51852 | 25,9259 |
| 60-70 | 15 | 29 | 27,77778 | 53,7037 |
| 70-80 | 12 | 41 | 22,22222 | 75,9259 |
| 80-90 | 13 | 54 | 24,07407 | 100 |

Tab N° 7. Tableau des fréquences : Age

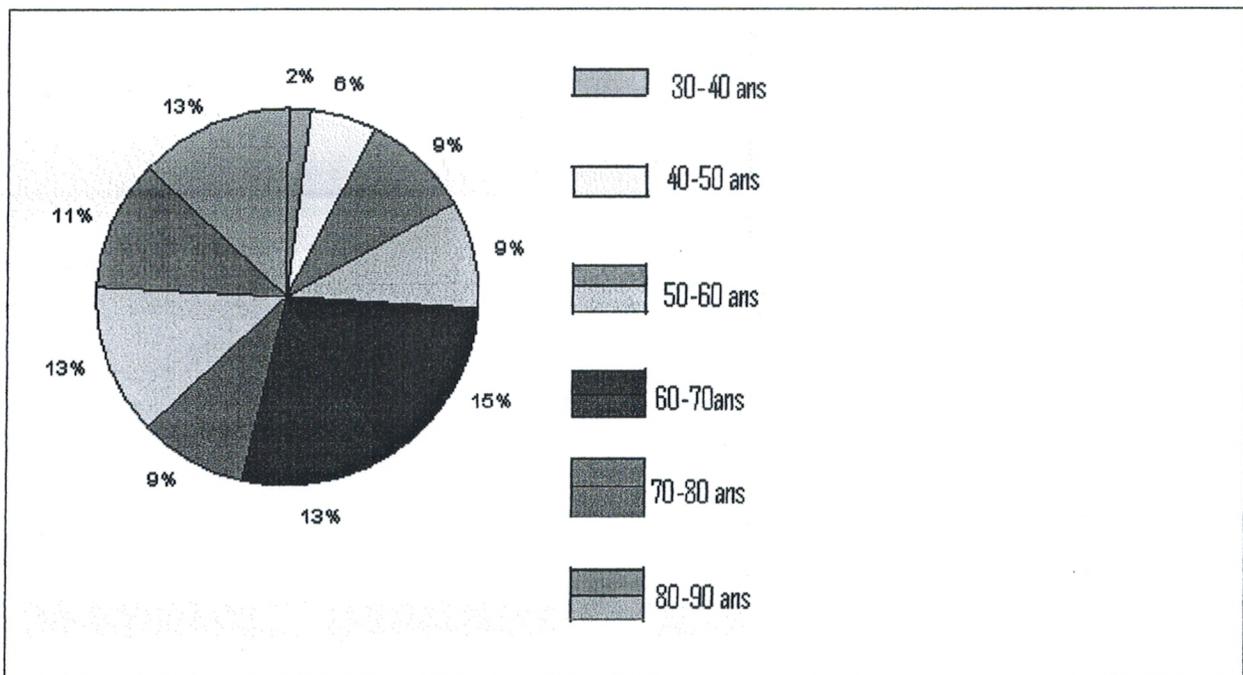


Fig.16. Schéma montrant la variable Age.

Le tableau (Tab N°7) et la figure (Fig.16.), pour la variable Age, montrent que, 2% des malades présente un âge compris entre 30 et 40 ans, 6% sont âgés entre 40 et 50ans, 18% entre 50 et 60 ans, 28% sont âgés entre 60 et 70 ans, 22% présentent un âge compris entre 70 et 80 ans et enfin 24% entre 80 et 90ans. Ce tableau montre un pic de sujets atteints pour les personnes âgées entre 60 et 70 ans.

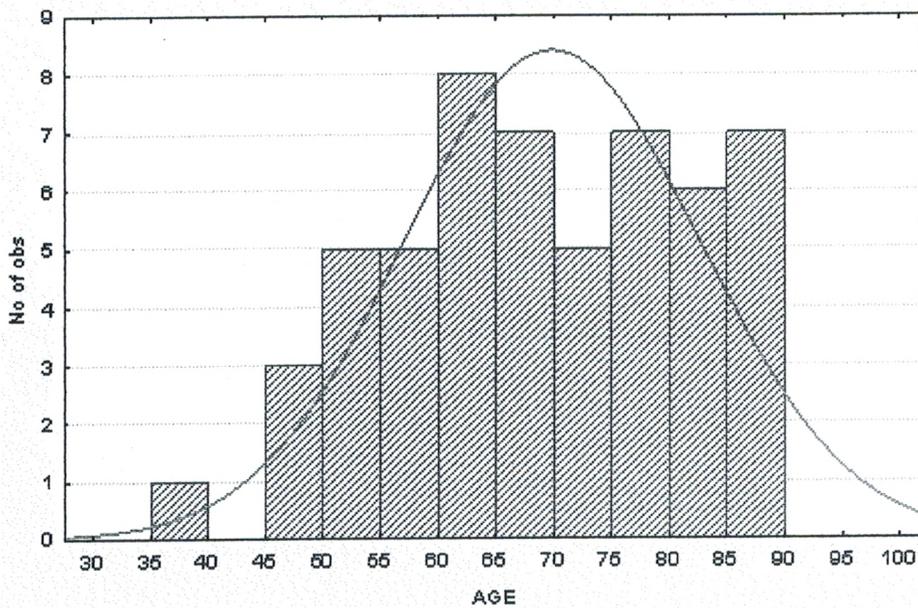


Fig.16a.

Le diagramme (Fig. 16a.) précise que le plus fort taux de sujets atteints présente un âge compris entre 60 et 65 ans où 8/54 cas sont atteints, suivi par ceux âgés entre 65-70 ,75-80 et 85-90 ans où 7/54 cas sont atteints. 6 cas/54 atteints montrent un âge compris entre 80 et 85 ans et le taux dessine un pallier de 15cas /54 et dont l'âge compris entre 50-60 et 70-75 ans. Enfin, on enregistre 3 sujets dont l'âge est compris entre 45-50ans.

Notons enfin le seul cas isolé d'un seul sujet âgé entre 35 et 40 ans.

IV-GROUPAGE SANGUIN :

| Groupage sanguin | Table des fréquences | | | |
|---------------------------|----------------------|-------------------|-----------------|-------------------------|
| | Effectifs | Effectifs cumulés | % des effectifs | % des effectifs cumulés |
| B ⁻ (négatif) | 3 | 3 | 5,55556 | 5,55556 |
| O ⁻ (négatif) | 3 | 6 | 5,55556 | 11,11111 |
| O ⁺ (positif) | 37 | 43 | 68,51851 | 79,62962 |
| AB ⁺ (positif) | 2 | 45 | 3,70370 | 83,33333 |
| B ⁺ (positif) | 9 | 54 | 16,66667 | 100,000 |

Tab N° 8. Tableau des fréquences : Groupage sanguin

Comme on peut voir sur le tableau (Tab N° 8) pour la variable **Groupage** ; **5,55556%** des malades présentent un groupage **B⁻ (négatif)** et **O⁻ (négatif)**, **68,51851%** correspondent à un groupage (**O⁺ positif**), **3,70370%** possèdent un groupage **AB⁺ (positif)** et enfin **16,66667%** **B⁺ (positif)**.

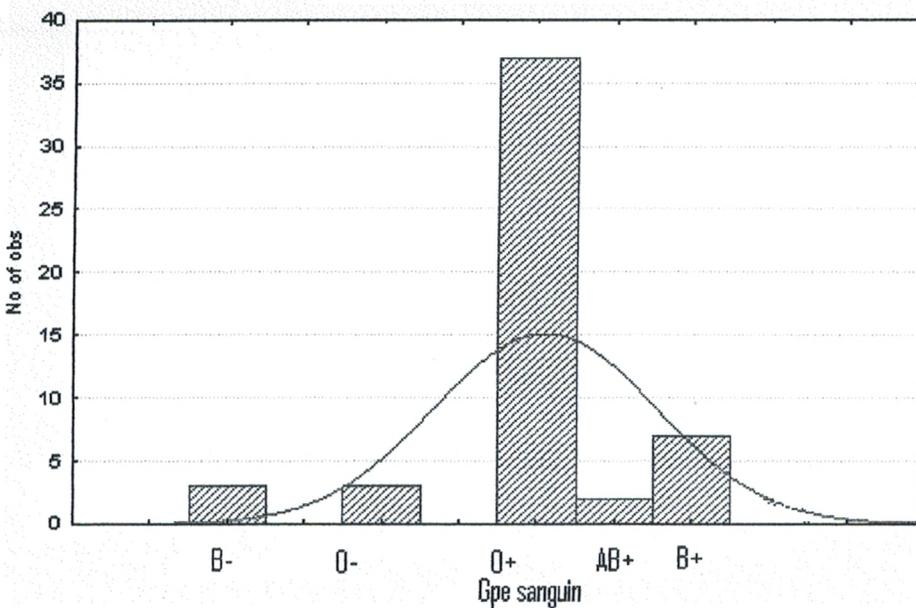


Fig.17. Schéma montrant la variable Groupage sanguin.

Le diagramme (Fig.17.) montre que la majorité des malades soit 37/54 présentent un groupage O⁺, suivi par le groupage B⁺ où 9/54 cas ont été élucidés. Les groupages B⁻ et O⁻ caractérisent chacun 3 malades et enfin 2 sujets présentent le groupage AB⁺.

V-ADRESSE :

| Adresse (Wilayas) | Table des fréquences | | | |
|----------------------|----------------------|-------------------|-----------------|-------------------------|
| | Effectifs | Effectifs cumulés | % des effectifs | % des effectifs cumulés |
| 01 (Adrar) | 02 | 02 | 3,70370 | 3,70370 |
| 08 (Béchar) | 02 | 04 | 3,70370 | 7,4074 |
| 13 (Tlemcen) | 46 | 50 | 85,18518 | 92,59258 |
| 20(Saida) | 01 | 51 | 1,85185 | 94,44443 |
| 22 (SBA) | 01 | 52 | 1,85185 | 96,29628 |
| 31(Oran) | 01 | 53 | 1,85185 | 98,14813 |
| 46 (A.Témouchent) | 01 | 54 | 1,85185 | 100 |

Tab N° 9. Tableau des fréquences : ADRESSE.

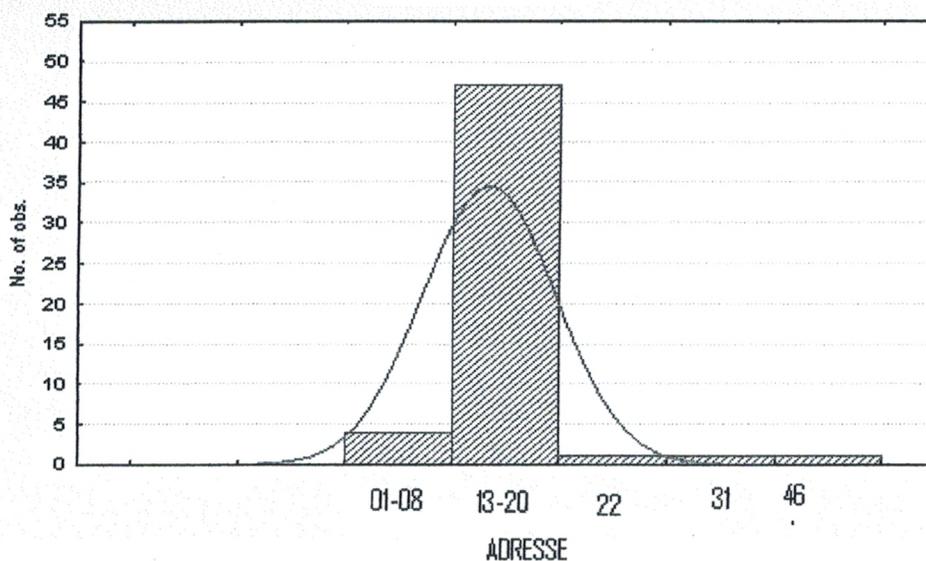


Fig.18. Schéma montrant la variable ADRESSE

Le tableau (Tab N° 9) et la figure (Fig.18.) établis pour la variable **Adresse** montrent que **85,18518%** des sujets atteints sont de la wilaya de Tlemcen et les restants se répartissent entre Adrar et Béchar totalisant un pourcentage de **7,4074%** et enfin les wilayas de Saida, Ain T'émouchent et Sidi Bel Abbès connaissent en proportions égales de **1,85185%** de leurs malades hospitalisés dans le CHU de Tlemcen.

VI-MOTIFS DE CONSULTATIONS :

A-HYPERLEUCOCYTOSE :

| Hyperleucocytose Eléments/mm ³ | Table des fréquences | | | |
|--|----------------------|----------------------|-----------------|-------------------------------|
| | Effectifs | Effectifs cumulés | % des effectifs | % des effectifs cumulés |
| 0-50000 | 33 | 33 | 61,11111 | 61,11111 |
| 50000-100000 | 11 | 44 | 20,37037 | 81,4815 |
| 100000-150000 | 3 | 47 | 5,55556 | 87,0370 |
| 150000-200000 | 3 | 50 | 5,55556 | 92,5926 |
| 200000-250000 | 3 | 53 | 5,55556 | 98,1481 |
| 250000-300000 | 1 | 54 | 1,85185 | 100 |

Tab N° 10. Tableau des fréquences : Hyperleucocytose

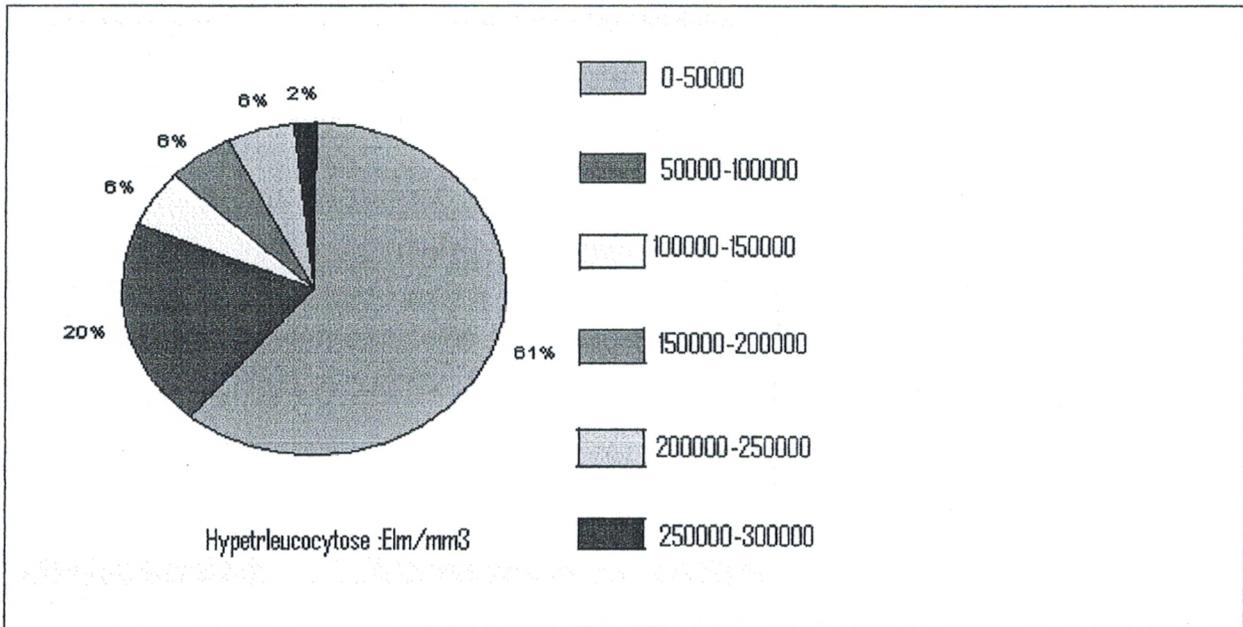


Fig.19

Pour la variable **Hyperleucocytose**, le tableau (Tab N° 10) et la figure (Fig.19) montrent que **61,11111%** des effectifs se caractérisent par un taux de leucocytose compris entre (**0-50000/mm³**) ; **20,37037%** entre (**50000-100000/mm³**) ; **5,55556%** entre (**100000-250000/mm³**) et **1,85185%** entre (**250000-300000/mm³**).

B-HYPERLYMPHOCYTOSE :

| Hyperlymphocytose Eléments/mm ³ | Table des fréquences | | | |
|---|----------------------|-------------------|-----------------|-------------------------|
| | Effectifs | Effectifs cumulés | % des effectifs | % des effectifs cumulés |
| 0-5000 | 53 | 53 | 98,14815 | 98,14815 |
| 20000-25000 | 1 | 54 | 1,85185 | 100 |

Tab N° 11. Tableau des fréquences : Hyperlymphocytose

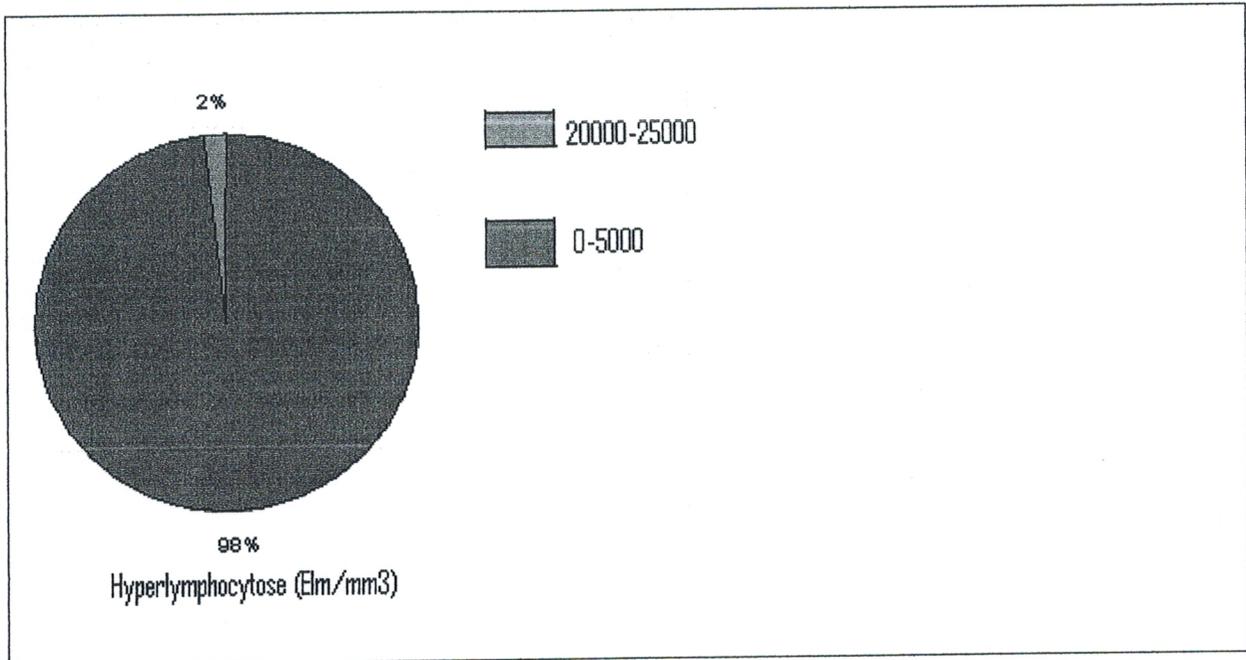


Fig.20

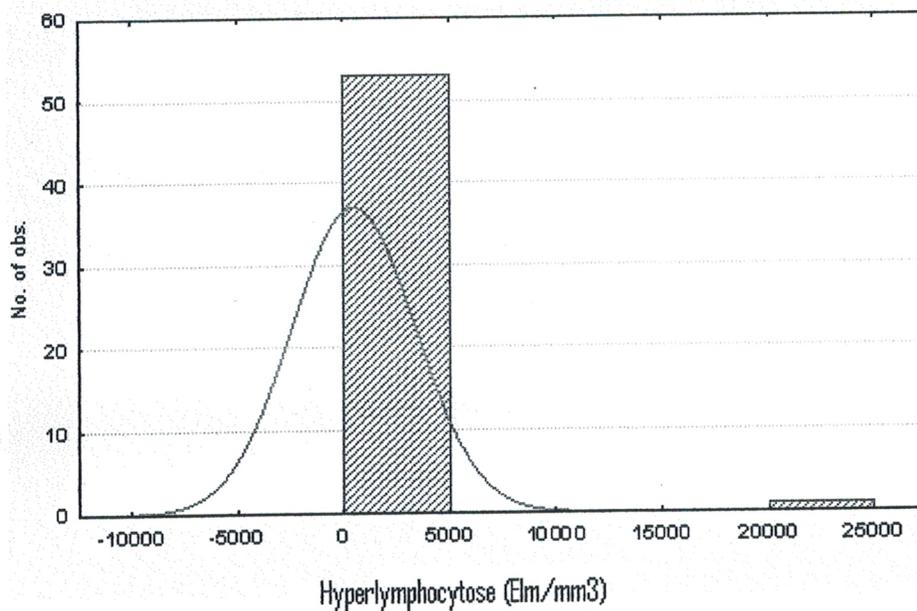


Fig.20a

Pour la variable **Hyperlymphocytose**, le tableau (Tab N° 11) et les figures (Fig.20 et 20a) dégagent un maxima de 98% des malades qui présentent un taux de lymphocytose compris entre (0-5000/mm³) et un minima de 2%, un taux compris entre 20000-25000/mm³).

VII-STADE :

| Catégorie | Table des fréquences | | | |
|-----------|----------------------|-------------------|-----------------|-------------------------|
| | Effectifs | Effectifs cumulés | % des effectifs | % des effectifs cumulés |
| A | 16 | 16 | 29,62963 | 29,62963 |
| B | 5 | 21 | 9,25926 | 38,8889 |
| C | 33 | 54 | 61,11111 | 100,0000 |

Tab N° 12. Tableau des fréquences : STADE.

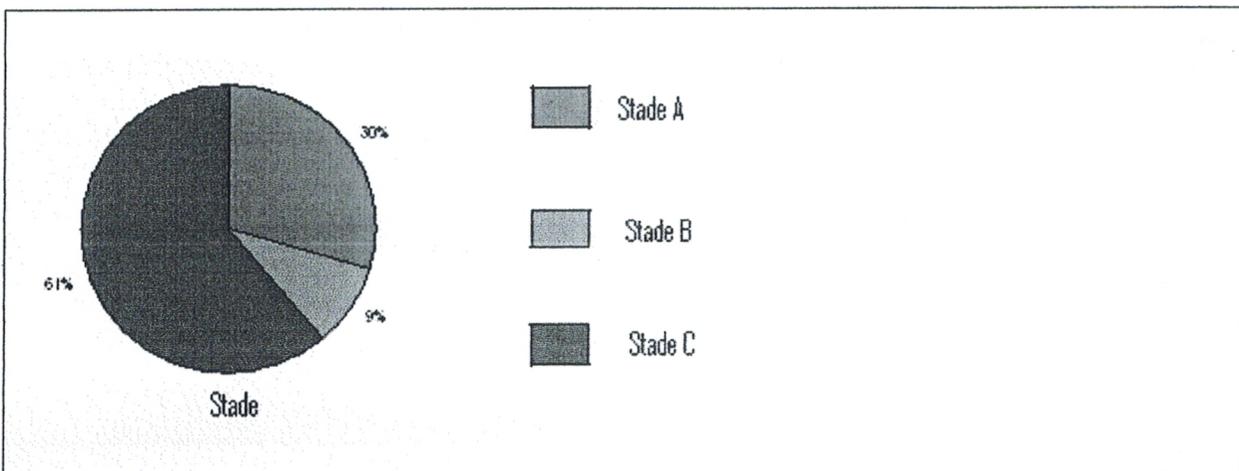


Fig.21

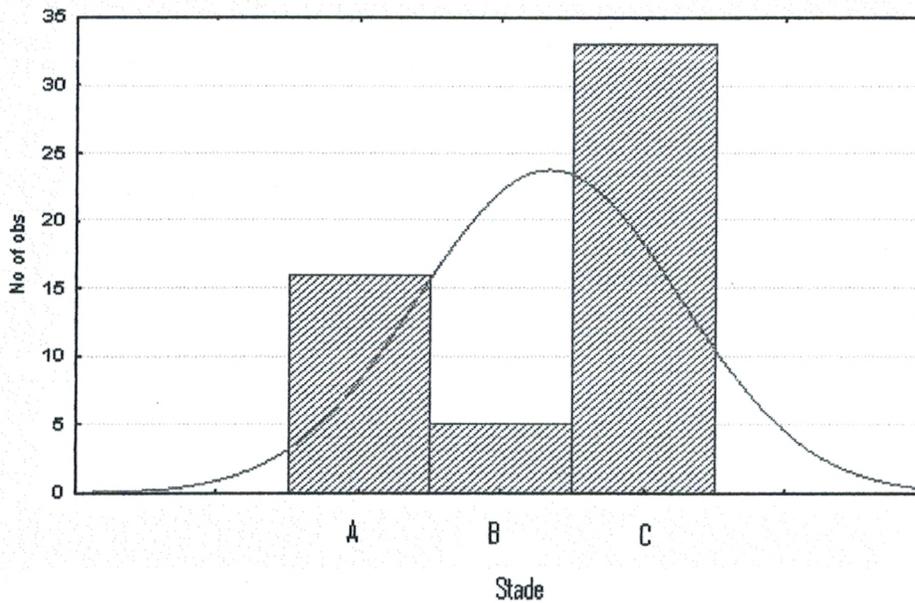


Fig.21a

Enfin, la variable **Stade**, celui **C** émerge du lot avec un taux de 61% suivi par le stade **A** qui caractérise 30% des sujets et en dernier le stade **B**, où 9% des malades se retrouvent dans cet état. Ceci apparaît sur le **Tab N° 12** et les figures (**Fig.21et 21a**). Cette dernière montre que le **Stade C** compte 33 malades, le **Stade A** en compte 16 et le **Stade B**, seulement 5.

V DISCUSSION et CONCLUSION :

I-VARIABLE DATE :

La variable **Date** montre que la majorité des malades (16/54) soit environ 30% de la totalité des malades ont été admis durant la période comprise entre 2007- 2008 pour connaître une inflexion durant celle comprise entre 2004-2005 où seulement environ 7/54 sujets ont été hospitalisés.

II-VARIABLE SEXE :

La variable **Sexe** précise que **34/54** des malades (soit environ **63%**) sont de sexe masculin et les **20** restants (soit **37%**) sont de sexe féminin portant ainsi à un ratio **H/F de 17/10 soit ~1,7**.

III-VARIABLE AGE :

La variable **Age** définit un âge de vulnérabilité compris entre **60 et 65 ans** présentant le plus fort taux des effectifs des sujets atteints soit (**8/54cas**), alors que la maladie devient rare dans un intervalle d'âge entre **35 et 40 ans**.

IV-VARIABLE GROUPE :

La variable **Groupe** sanguin laisse entrevoir que les sujets les plus touchés par la maladie se caractérisent par le **groupe sanguin O⁺**

V-MOTIFS DE CONSULTATION :**A- HYPERLEUCOCYTOSE :**

Pour la variable **Hyperleucocytose**, les diagrammes ci-dessus font état d'un pourcentage de **61%** des effectifs caractérisés par un taux de leucocytose compris entre (**0-50000/mm³**) et **2%** entre (**250000-300000/mm³**).

B -HYPERLYMPHOCYTOSE :

Pour la variable **Hyperlymphocytose**, un maxima de **98%** des malades présentent un taux de lymphocytose compris entre (**0-5000/mm³**) et un minima de **2%**, un taux compris entre **20000-25000/mm³**.

VII- VARIABLE ADRESSE : Enfin, la wilaya de Tlemcen paraît être la plus touchée par la maladie ainsi comme l'atteste le plus fort pourcentage de malades (environ **87 %**).