

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Université Abou Bekr Belkaid
Tlemcen Algérie



جامعة أبي بكر بلقايد

FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE MEDECINE

Service d'Hématologie Clinique

Leucémie Lymphoïde Chronique

Profil Epidémiologique Au CHUT (2013-2014)

Chef de service : Pr N.MESLI

Encadré par : Dr N.HOUTI

Présenté par : Dr SAIB AHMED AMINE

Dr BENMERZOUK HAFIDH NASSIM

Année universitaire : 2014-2015

PLAN

I.DEFINITION.GENERALITES

- Qu'est ce qu' une leucémie ?
- Définition de la LLC
- Signes de la maladie

II. INTERT DE LA QUESTION :

- Epidémiologie
- Etiopathogénie
- Diagnostic
- Thérapeutique

III.PHYSIOPATHOLOGIE

IV.ETUDE CLINIQUE :

- Examen clinique
- Explorations hématologiques
- Explorations histologiques
- Imagerie viscérale
- Evolution & complications

V.FORMES CLINIQUES

VI.DIAGNOSTIC :

- Diagnostic positif
- Diagnostic différentiel.

VII.PRONOSTIC

- Syndrome tumoral
- Facteurs de mauvais pronostic
- Autres marqueurs biologiques

VIII.TRAITEMENT

- Armes thérapeutiques
- Indications
- Le suivi

IX.LE SUIVI

X.VIVRE AVEC SA MALADIE

XI.POINTS FORTS & CONCLUSION

XII REFERENCES

I.DÉFINITION & GENERALITES :

1/Qu'est ce qu'une leucémie ?

-Le terme « leucémie » désigne toute maladie concernant les globules blancs du sang. Cependant, contrairement à beaucoup de formes de leucémies dites aiguës, la Leucémie lymphoïde chronique est une maladie chronique à évolution lente

-Il est également important de savoir que la Leucémie lymphoïde chronique ne se transforme **jamais** en leucémie aiguë.

2/Définition de la Leucémie lymphoïde chronique

- La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une prolifération monoclonale maligne de lymphocytes matures de la lignée B infiltrant la moelle, les ganglions et la rate. L'hyperlymphocytose résulte du passage dans le sang des cellules lymphoïdes médullaires

3/Signes de la maladie

- Au début, les personnes atteintes de LLC ne ressentent généralement aucun signe de la maladie. Celle-ci passe totalement inaperçue. Il est ainsi fort probable que la LLC se soit déclarée plusieurs années avant d'être diagnostiquée !

- En fait, les principales manifestations de la LLC s'observent dans le sang, avec un nombre très important de lymphocytes B. Des résultats anormaux concernant les autres éléments du sang (hémoglobine* et plaquettes* notamment) peuvent également être observés, mais ils ne sont pas constamment retrouvés.

- C'est lorsque la maladie évolue que certains signes physiques peuvent être ressentis. Il est ainsi possible que des ganglions soient plus volumineux qu'en temps ordinaire. La plupart des signes tels que **la fatigue, la fièvre, l'essoufflement...** qui peuvent survenir au cours de la LLC sont liés aux complications possibles.

II.INTERET DE LA QUESTION :

-Epidémiologie :

_ **L'incidence** annuelle est d'environ environ **5 cas pour 100.000 habitants.**

_ **L'âge médian** de survenue est de **65 ans**. Le diagnostic de LLC est **rare avant 40 ans.**

_ **Le sexe ratio** est déséquilibré avec un excès d'incidence chez l'homme : **H>F (2).**

-Diagnostic :

_Le diagnostic repose sur l'immunophénotypage des lymphocytes du sang et permet d'éliminer les principaux diagnostics différentiels que sont les autres hémopathies lymphoïdes leucémisées.

-Etiopathogénie :

_ Les facteurs environnementaux ne semblent pas jouer un rôle important dans la pathogénie de la maladie, bien qu'une augmentation du risque a été évoquée dans différentes professions tels que **producteurs de soja, herbicides, industrie du caoutchouc...**

_La Leucémie lymphoïde chronique est la seule pathologie pour laquelle n'a jamais été mise en évidence une relation avec l'irradiation.

-Thérapeutique :

_le choix du traitement dépend du stade de la maladie et des facteurs pronostiques toutefois dans la moitié des cas, la prise en charge repose initialement sur une simple surveillance.

III.Physiopathologie

_ L'étude du profil d'expression des gènes des cellules de Leucémie lymphoïde chronique a montré qu'il s'agit de lymphocytes B de type mémoire (ayant rencontré l'antigène).

_ L'accumulation des lymphocytes dans la moelle, le sang et les organes lymphoïdes secondaires est plutôt due à **un défaut d'apoptose des cellules** qu'à un excès de prolifération. Ceci explique l'évolution très lente de la maladie.

_ L'analyse cytogénétique met en évidence des anomalies récurrentes : délétions 17p, 13q, 11q; trisomie 12... Bien que la présence de certaines d'entre elles soient liées au pronostic, leur recherche n'est toujours pas pratique courante (difficultés techniques, faible retentissement sur la prise en charge)

IV.ETUDE CLINIQUE

1. Examen clinique :

Type De Description : Forme habituelle de l'adulte de plus de 50ans avec syndrome tumoral :

- _La + fréquente des leucémies de l'adulte
- _Sujet âgé > 50 ans : « **maladie de la retraite** »

Circonstances de découverte :

- *Les formes totalement **asymptomatiques** sont les + fréquentes
- *Découverte fortuite à l'hémogramme d'une lymphocytose absolue lors de complications
 - Infections à répétition très fréquentes par atteinte de l'immunité **humorale** surtout (zona, pneumopathies)
 - Syndrome **anémique** ou **hémorragique**
 - **Syndrome tumoral** = infiltrat des organes lymphoïdes
 - **Polyadénopathies superficielles 80 %**, mobiles, fermes, indolores, bilatérales et symétriques de volume variable, disséminées = étendues à plusieurs territoires, non compressives, non inflammatoires, apparues très progressivement.
 - **Splénomégalie modérée 50 %**, **Hépatomégalie 20 %**
 - **Hypertrophie amygdalienne**, des glandes salivaires et lacrymales
 - **Localisations cutanées** : papules, nodules, infiltrats sous cutanés, érythrodermie prurigineuse

2. Bilan hématologique

a) Numération de la formule sanguine (NFS)

- .Hyperleucocytose **variable** $> 50\ 000/\text{mm}^3$
- .Hyperlymphocytose absolue $> 5\ 000 / \text{mm}^3$ ou $5.10^9/\text{L}$ depuis + de 3 mois

- Frottis sanguin périphérique : **petits lymphocytes de morphologie normale**

.Lignée rouge normale au début

LLC + anémie
-Insuffisance médullaire
-AHA1
-Hypersplénisme
-Erythroblastopénie auto-Immune
-Iatrogène
-Anémie inflammatoire
-Hémorragie

- Lignée granuleuse normale au début
- Plaquettes normaux au début

Thrombopénie
-Hypersplénisme
-Auto-immun
-Surdosage médicamenteux
-Insuffisance médullaire

b) Hyper uricémie

c) Explorations médullaires (non réalisées en pratique)

Myélogramme (inutile au diagnostic)

- Os de dureté normale
- Moelle osseuse riche avec lymphocytose > 30 % d'allure mature
- Pas de hiatus dans la maturation, pas de blaste

Biopsie ostéo-médullaire (BOM) : pas d'intérêt diagnostic

- Précise le caractère nodulaire ou diffus de l'infiltration lymphocytaire = **Mauvais pronostic si diffus**

d) Immunophénotypage des lymphocytes sur sang et/ou Moelle osseuse (cytométrie de flux)

- Immunomarquage par Ac monoclonaux fluorescents => **Affirme le diagnostic** en mettant en évidence le clone et son phénotype lymphocytaire (type B = association CD 19, CD 20, CD 5 et monotypie)
 - **Phénotype B mature** : **CD 19 + et CD 20 +**
 - **Marqueur pan T** = **CD 5+** (mais existe sur les lymphocytes de LLC type B !!). Rare forme CD 5 -.
 - **Monotypie** : L exprime un IgM monomérique de surface avec une même chaîne légère Kappa ou lambda et une même chaîne lourde Mu (\pm IgD de surface) permettant d'établir le score de MATUTES qui lorsqu'il est élevé ≥ 4 est en faveur du diagnostic de LLC .

Marqueur	0 point	1 point
CD 5	-	+
CD 23	-	+
CD79b/CD22	Forte	faible
FMC7	+	-
Immunoglobuline de surface	Forte	faible

e)Cytogénétique–caryotype sur sang : non obligatoire, anomalies inconstantes/variées (trisomie 12, délétion 13q.)

f) Bilan immunitaire : EPS (électrophorèse des protéines), IEPS (immunoélectrophorèse des protéines), Dosage pondéral des Ig, test de Coombs, Dixon, FR

▪ **Déficit fréquent**

▪ **Humoral :**

- EPS normale.
- Hypogammaglobulinémie prédominant IgM > IgG > IgA à l' **EPS**.
- Possible pic : IgM monoclonale à IEPS + dosage pondéral des Ig (immunoglobulines).
- Baisse des agglutinines anti-A et anti-B.

▪ **Cellulaire :** tests cutanés perturbés.

▪ **Manifestations auto-immunes :**

- **AHAI et/ou thrombopénie** => Coombs direct et indirect + hpto, bili, LDH.
- **Bilan auto-immun : Ac anti-plaquettes** (± Dixon), **AAN, FR** (latex, waaler-rose).

g) Bilan infectieux : HAA, ECBU, RP, VS, CRP, Panorex, Sinus, Complications ORL-stomatologiques.

h) Bilan pré transfusionnel et bilan du terrain

3. BIOPSIE GANGLIONNAIRE : non indispensable

4. IMAGERIE VISCÉRALE :

- **Radio du thorax (Face+Profil):** taille médiastin + index cardiothoracique (ICT)
- **Echographie abdominale** pour préciser l'organomégalie si besoin
- **TAP (Scanner thoraco-abdomino-pelvien)** (ADP profondes : surtout médiastinales et mésentériques)

5. EVOLUTION :

• La LLC est une maladie non curable (mis à part les rares cas de patients jeunes traités par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques).

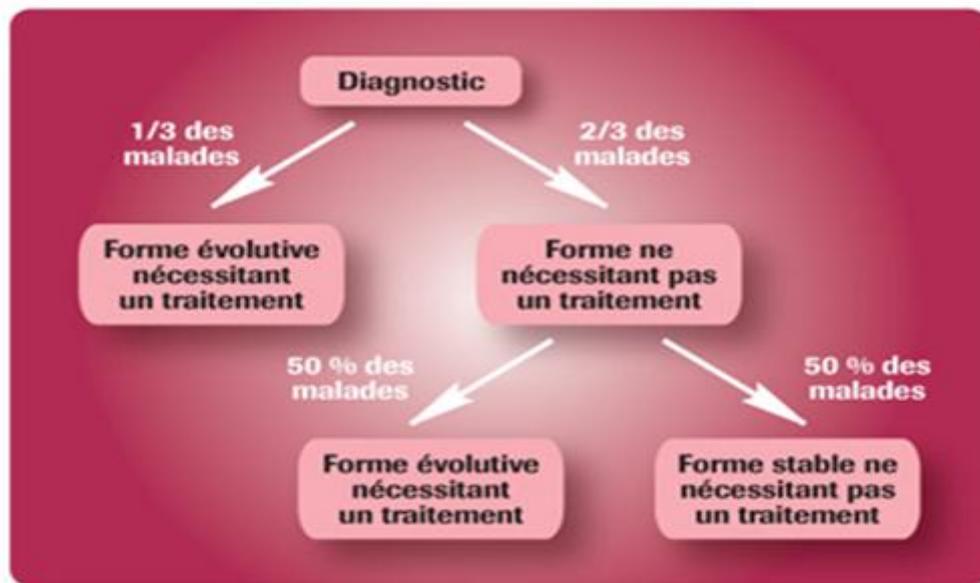
_ La LLC est souvent présentée, par rapport à son évolution, comme une maladie des « trois tiers » (**voir schéma page suivante**).

En effet, on peut schématiquement considérer qu'il existe trois modes d'évolution de la maladie :

* Dans un tiers des cas, la maladie se situe à un stade peu évolué et n'évoluera pas ou très peu. Les malades n'auront jamais besoin de traitement.

* Dans un tiers des cas, la maladie se situe à un stade peu évolué, ne nécessitant pas de traitement dans l'immédiat, mais évoluera dans les années à venir et devra alors être traitée.

* Dans un tiers des cas, la LLC est évolutive au moment du diagnostic et requiert rapidement un traitement.



6. Complications :

1) Infections

Elles constituent la première cause de mortalité.

- Les infections sont récurrentes chez 80 % des patients :
 - Infections bactériennes :
 - * Pneumopathies communautaires.
 - * Infections ORL, septicémies.
 - * Tuberculose.
 - Infections virales (herpes, zona).
 - Infections opportunistes : candida, aspergillose, pneumocystose.
- Elles sont secondaires :
 - A l'insuffisance médullaire.
 - Au déficit immunitaire (cellulaire et humoral).

2) Insuffisance médullaire

- Responsable de neutropénie (risque infectieux), d'anémie (syndrome anémique) et de thrombopénie (risque hémorragique)

3) Manifestations auto-immunes

- Il s'agit principalement de manifestations hématologiques.

a/ Anémie hémolytique auto-immune

- Test de Coombs direct positif de type IgG ou IgG + complément, avec présence d'anticorps "chauds" dirigés contre les antigènes du système Rhésus.
- **Parfois il s'agit d'une agglutinine froide de type IgM (anti I ou anti i) avec Coombs direct de type complément seul.**

b/Erythroblastopénie auto-immune

- Anémie avec effondrement du taux de réticulocytes.
- Le myélogramme met en évidence une absence de précurseur érythroïde.

c/ Purpura thrombopénique auto-immun (PTAI)

- Myélogramme : présence normale ou augmentée des mégacaryocytes.
- Ces manifestations peuvent aggraver une cytopénie préexistante (insuffisance médullaire, hypersplénisme, toxicité des chimiothérapies)
- D'autres manifestations auto-immunes plus rares ont été décrites :
 - Maladie de Willebrand acquise, anticorps anti-facteur VIII.
 - Syndrome néphrotique, glomérulonéphrite (dépôts d'Ig).
 - **Angio-oedème acquis (anti-C1 estérase), pemphigus paranéoplasique...**

4) Syndrome de Richter (3-10 % des cas)

- Il s'agit d'une transformation de cette hémopathie de bas grade en lymphome non hodgkinien de haut grade.
- Les signes évocateurs sont :
 - AEG, fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids.
 - Augmentation de taille des adénopathies (asymétriques, inflammatoires, douloureuses).
 - Augmentation de la splénomégalie.
 - Augmentation des LDH.
- Diagnostic de certitude = biopsie ganglionnaire et examen histologique.
- L'évolution est défavorable (chimiorésistance).

5)Autres cancers ou hémopathies

- Il existe une augmentation de l'incidence des cancers solides (10% des cas).

- La survenue de leucémies aiguës est exceptionnelle. Elles sont secondaires au traitement (**chloraminophène**).

_Pour les personnes dont la maladie se situe à un stade peu évolué, deux situations sont possibles :

***La moitié environ des patients** va présenter dans les années à venir une maladie évolutive, qui nécessitera la prise d'un traitement.

***Chez l'autre moitié de ces malades**, la maladie n'évoluera pas ou très peu, et ils n'auront jamais besoin de prendre un traitement.

V. Formes cliniques

1. LLC T : 5% (pour certains auteurs, LLC T ne font plus partie des LLC)

- **Sujet + jeune, fréquemment associé à une PR(polyarthrites rhumatoïde)** (dans le cadre du Syndrome de Felty : PR + SPM + Leuconéutropénie)
- **La splénomégalie(SPM) et les signes cutanés sont fréquents** (érythrodermie, papules, nodules). **Les adénopathies(ADP) sont parfois absentes. La lymphocytose sanguine et médullaire y est plus modérée, par contre le neutropénie est absolue.**
- **En cytologie** : petits Lc dt l'aspect est plus irrégulier, on peut retrouver également de grands lymphocytes à grains.
- **Immunophénotypage +++** : marqueurs T (CD 5+), pas d'IgM de surface
- **Pronostic + médiocre.**

2.L PRO-LYMPHOCYTAIRE DE GALTON

- SMG (splénomégalie) ++ isolée avec hyperleucocytose majeure $> 100.10^9 /L$
- Insuffisance médullaire ++
- LB + immatures
- Pronostic médiocre

VI.Diagnostic :

Positif :en règle facile devant la forme habituelle :

- sujet de plus de 50 ans +/- syndrome tumoral bilatéral symétrique
- la formule une hyperlymphocytose $>15000 \text{ el/mm}^3$ ou bien $>4000 \text{ el/mm}^3$ pendant plus de trois mois
- une infiltration médullaire par des lymphocytes matures $>30\%$
- un immunophénotypage dont le score de MATUTES ≥ 4 .

Différentiel:

1. Etiologies bénignes

Le diagnostic différentiel est assuré par l'examen morphologique :

a) Hyperlymphocytose T

- Infections chroniques : Tuberculose, Syphilis.
- Infections virales :
 - * Syndromes Mononucléosiques (EBV, VIH, CMV...).
 - * Autres : VHB, VHC.
- **Infections bactériennes : Coqueluche (rare chez l'adulte).**

b) Hyperlymphocytose B polyclonale persistante

- Terrain : femme jeune fumeuse.
- Lymphocytes bi-nucléés .
- Association avec HLA-DR7 et présence récurrente d'un isochromosome 3q.
- **Evolution bénigne.**

2. Etiologies malignes : les hémopathies leucémiques.

_ Le diagnostic différentiel repose essentiellement sur

- L'examen morphologique de l'hémogramme
- L'immunophénotypage des cellules lymphoïdes circulantes. L'immunophénotypage permet de calculer le score de Matutes
- On peut parfois avoir recours à des examens de cytogénétique ou de biologie moléculaire.

a) Hémopathies B

- Leucémie prolymphocytaire (LPL) :

- * Morphologie : cellules plus grandes, gros nucléole.
- * Phénotype : immunoglobulines de surface fortement exprimées, FMC7+
- * Présentation clinique plus agressive que la LLC
- * Existence de formes frontières LLC/LPL et d'évolution de LLC vers une LPL
- Phase leucémique de lymphome non hodgkinien :
 - * **Lymphome folliculaire :**
 - Morphologie : petites cellules, noyau clivé (en grain de café)
 - Phénotype : FMC7+, CD23-, CD5-
 - Cytogénétique : t(14;18) (chr.14 = locus des chaînes lourdes des Ig ; Chr 18 = bcl-2)
 - Biologie moléculaire : recherche du transcrite IgH-bcl2
 - * **Lymphome du manteau :**
 - Morphologie : cellules plus grandes, noyaux irréguliers
 - Phénotype : CD5+ mais FMC7+ et CD23-

- Cytogénétique : t(11;14) (Chr. 14 = locus IgH ; Chr 18 = cycline D1)
- Biologie moléculaire : recherche de la surexpression de cycline D1
- * **Lymphome de la zone marginale.**
- * **Lymphome splénique à lymphocytes villeux :**
 - Morphologie : lymphocytes d'aspect " villeux "
 - **Splénomégalie**
- Leucémie à tricholeucocytes
 - * Morphologie : cellules lymphoïdes " chevelues ".
 - * Phénotype : CD5-, FMC7+, CD11c+, CD25+
- Maladie de Waldenström
 - * Morphologie : prolifération lymphoplasmocytaire
 - * **Présence d'une IgM monoclonale circulante importante (macroglobulinémie)**

b) Hémopathies T

- **Leucémie polymphocytaire T :**
 - * Morphologie proche des LPL B.
 - * Phénotype T (CD3+, CD4+).
 - * Pronostic défavorable.
- **Leucémie à cellules T de l'adulte (ATL : Adult T-cell Leukemia) :**
 - * Liée à l'infection par HTLV-I.
 - * Morphologie : noyaux polylobés, en " trèfle ", en " fleur ".
 - * Phénotype T (CD3+, CD4+).
 - * Pronostic redoutable des formes aiguës leucémisées.
- **Syndrome de Sezary :**
 - * Forme leucémique d'un lymphome T épidermotrope (Mycosis fongoïde).
 - * Morphologie : noyaux cérébriformes.
 - * Phénotype T CD3+, CD4+.
- **Leucémie à LGL (large granular lymphocytes : grands lymphocytes à grains) :**
 - * Morphologie : cytoplasme abondant, présence de grains.
 - * Phénotype : T ou NK.
 - * Association avec polyarthrite rhumatoïde, neutropénie et splénomégalie (Syndrome de FELTY)

VII.PRONOSTIC

- il est fondamental d'avoir des critères pronostics permettant de séparer les formes graves évolutives des formes peu ou non graves.

1) Syndrome tumoral

La classification de Binet évalue le syndrome tumoral sur :

-Le nombre d'aires lymphoïdes envahies sur les 5 définies comme :

- * La tête et le cou.
- * La région axillaire.
- * La région inguinale.
- * La rate.

« FARCI » c'est à dire que l'on ne tient pas compte de la bilatéralité

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

Classification de Binet

	FREQUENCE DU DIAGNOSTIC	CRITERES	SURVIE MEDIANE
STADE A	50%	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Hb > 10 g/dl <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> plaquettes > 100.000/mm ³ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> moins de 3 territoires ganglionnaires atteints	>10ANS
STADE B	35%	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 3 territoires ou plus atteints <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Hb > 10 g/dl <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> plaquettes > 100.000 mm ³	7ANS
STADE C	15%	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Hb < 10 g/dl ou <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> plaquettes < 100.000 mm ³	5ANS

Classification de Rai (moins utilisée)

	Lymphocytose > 5000/mm ³	Adp	Splénomégalie	Anémie <11 g/dl	Thrombopénie <100.000/mm ³	Survie médiane
Stade 0	+					>10ANS
Stade I	+	+				9ANS
Stade II	+	+/-	+			7ANS
Stade III	+	+/-	+/-	+		5ANS
Stade IV	+	+/-	+/-	+/-	+	5ANS

2)FACTEURS DE MAUVAIS PC

- **Age** > 75 ans ou < 40 ans
- Sexe **masculin**
- Retentissement important sur l'**état général**
- Importance de la **masse tumorale** au moment du diagnostic => **Binet**
- **Infiltration médullaire** > 80 %
- Envahissement **diffus** plutôt que nodulaire à la BOM
- **Hypogammaglobulinémie** et importance du déficit immunitaire
- **Trisomie 12** au caryotype
- **Temps de dédoublement** de la lymphocytose sanguine < 1 an
- **Résistance au traitement**

3)AUTRE MARQUEURES BIOLOGIQUE

● La recherche de nouveaux facteurs pronostics est notamment justifiée par le fait que 50% des patients son **Stade A** dans la classification de Binet. La recherche de critères prédictifs d'évolutivité rapide et donc pouvant inciter à débiter un traitement est importante.

● Parmi ces facteurs pronostiques, on retrouve :

– **Le temps de dédoublement de la lymphocytose :**

* De mauvais pronostic si inférieur à 12 mois.

* Indique l'initiation d'un traitement de façon assez consensuelle.

– **Les marqueurs sériques des hémopathies lymphoïdes :** LDH et β 2-microglobuline.

– **La cytogénétique :**

* Anomalies évaluées par FISH (Hybridation in situ en fluorescence) plutôt que par caryotype conventionnel (mitoses difficiles à obtenir).

* Mauvais pronostic : délétions 17p, 11q, trisomies 12.

* Examen non réalisé systématiquement.

– **Hyper mutations somatiques des gènes des immunoglobulines :**

* 50 % des patients sans mutations : maladie peu évolutive.

* 50 % des patients avec mutations : mauvais pronostic.

* non évalué en routine (technique lourde).

– **Autres facteurs de mauvais pronostic :**

* CD23 soluble sérique augmenté.

* Expression du CD38 sur les lymphocytes.

* **Expression de Zap70.**

VIII.TRAITEMENT

1. Armes thérapeutiques

A)TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE :

*Transfusions CGR (culot de globule rouge) ou CPA (concentré de plaquettes d'Aphérèse) selon clinique et étiologie

*Mesures appropriées si neutropénie : toute infection chez l'immunodéprimé = Hospitalisation en urgence + **isolement**

*Des complications

Infectieuses :

- **Prévention** par hygiène buccale et soins dentaires

-**Vaccination** avec **Contre indication des vaccins vivants -atténués** (BCG, Polio, Rougeole, Rubéole, Oreillon, Fièvre Jaune Varicelle => mémotechnique : **Boire Pour Rester Roi Ou Finir Valet**)

-**Gamma-globulines (Veinoglobulines)** surtout parfois indiqués en cas d'infections à répétition
TRT symptomatique et précoce des infections par antibiotiques (ATB)

Immunologique : Prednisone per os si manifestations auto-immunes graves, parfois splénectomie associé à une vaccination antipneumococcique + Oracilline à vie

B) TRAITEMENT SPECIFIQUE :

a) Abstention thérapeutique et surveillance.

b)Chlorambucil (Chloraminophène®, agent alkylant)

- Traitement historique de référence per os.
- Administration continue ou discontinue.
- Peu de rémission complète (10 %).
- Emploi alternatif du cyclophosphamide (Endoxan®, agent alkylant).
- Risque de myélodysplasie et de leucémie secondaire au long cours.

c)Fludarabine (analogue des purines)

- Monochimiothérapie intraveineuse.
- Cure mensuelle de 5 jours (maximum 6 cures).
- Complications :
 - * Myélosuppression.
 - * Immunosuppression (très lymphotoxique) :
 - Augmentation du risque infectieux.
 - Prévention du risque de pneumocystose par BACTRIM.

■ Transfusion de produits sanguins irradiés (risque de GVH (Graft Versus Host) transfusionnelle).

- * Cytopénies auto-immunes (peuvent limiter son utilisation).
- Augmentation du délai avant la rechute mais pas de la survie.
- Association avec le cyclophosphamide.

d) **Polychimiothérapie type CHOP**

- Association de cyclophosphamide, doxorubicine, Oncovin® (vincristine) et Prednisone.
- Cure mensuelle (4 jours).
- Augmentation du taux de rémission mais pas de la survie.

e) **Autres thérapeutiques**

- Anticorps monoclonaux :
 - * **Rituximab (anti-CD20, Mabthera®).**
 - * Alemtuzumab (anti-CD52, Campath®).
 - * Réservés aux rechutes.
- Greffe de moelle autologue ou allo génique discutée chez les sujets jeunes avec facteurs de mauvais pronostic.
- _radiothérapie et mesures associées si localisation gênante ou résistante à la chimio
- _ **Intensification rarement** : Allo et auto-greffes de la moelle osseuse **si <50 ans avec** Ac monoclonaux pan-B **pour purger le greffon autologue.**

2)Principes du traitement

_ **Stade A = Abstention et surveillance chez le sujet de plus de 50 ans**

_ **Stades B et C traitement par Chimiothérapie**

- monochimiotherapie: **Chloraminophène®** Chlorambucil alkylant en monothérapie orale en cures discontinues pendant 4 jours associé ou non à une corticothérapie. Peut être proposé en 1ère intention.
- Polychimiothérapie séquentielle prolongée
 - **Fludarabine** udara® antimétabolite antipurique : en première lignes RFC ,FC.
 - **Type COP** : Cyclophosphamide, Oncovin, Prednisone
 - **Mini CHOP** : Faible dose de Cyclophosphamide, Adriamycine, Vincristine, Prednisone

3) réponse au traitement :

*la rémission complète correspond à :

- La disparition du syndrome tumoral
- La normalisation de l'hémogramme et du myélogramme

*La rémission partielle est définie par une réponse de moins de 50% de la lymphocytose, ou du syndrome tumoral

*Echec : absence de réponse ou progression de la maladie.

la médiane de la survie dépend du stade de la maladie et des facteurs pronostics :

Stade A : ne modifie pas l'espérance de vie

stade B : médiane survie 6 à 12ans

stade C : médiane de survie <3ans.

IX.LE SUIVI

Comme pour toute maladie chronique, la LLC nécessite d'être suivie régulièrement sur le plan médical, même si le malade ne prend aucun traitement. Ce suivi médical doit être maintenu tout au long de sa vie.

1) Qui consulter ?

-Il est recommandé de s'adresser à un spécialiste des maladies du sang, un hématologue, il assurera sa prise en charge en coordination avec le médecin généraliste qu'il peut, bien entendu, continuer de consulter.

2) Le rythme des consultations

-Si le patient n'a aucun traitement pour son LLC, il est conseillé de consulter son médecin hématologue tous les six mois à un an, afin de déterminer si sa maladie est toujours stable.

- Si il a débuté ou déjà pris un traitement, le rythme de son suivi est fonction de son état de santé et est fixé par son médecin hématologue en moyenne tout les 3 mois.

3) Le suivi clinique

Au cours des consultations, l'hématologue l'examinera. Il recherchera notamment par palpation des ganglions une grosse rate et notera leur évolution depuis sa précédente visite. La consultation sera également l'occasion de faire un point sur son état de santé général.

4) Le suivi biologique

. Il consiste tout d'abord à suivre l'évolution de l'hémogramme.

L'évolution dépend de la rapidité de l'augmentation des lymphocytes B.

.Les autres paramètres biologiques mesurés sont principalement le nombre de plaquettes et le taux d'hémoglobine afin de détecter une anomalie.

X. VIVRE AVEC LA MALADIE

La LLC ne nécessite pas de précautions particulières dans la vie de tous les jours. Le malade peut vivre le plus normalement possible.

1) Bien se faire suivre

_ Il est essentiel que le patient soit régulièrement suivi par un hématologue même s'il n'a aucun symptôme. Des consultations régulières, tous les six mois à un an, permettent en effet à son hématologue de contrôler son état de santé. Si une évolution de sa maladie survient, il sera ainsi en mesure d'adapter sa prise en charge.

2) Les signes à surveiller

_ Il est important que le patient prenne contact avec le médecin généraliste ou l'hématologue s'il constate les signes suivants : **une fièvre persistante, une perte de poids, une sensation de fatigue persistante**. Ces symptômes peuvent être le signe d'une **infection** qui nécessite alors un traitement adapté, **ou** peuvent témoigner d'une **possible évolution de LLC**.

3) Un soutien psychologique

_ Il n'est pas évident d'apprendre au malade qu'il est atteint d'une maladie du sang, surtout lorsqu'il entend le terme de « leucémie » ! Celui-ci fait peur, et c'est bien normal puisque chacun pense dans ce cas aux formes aiguës de leucémie, qui évoluent souvent rapidement.

_ La LLC est une maladie chronique, ce qui signifie qu'elle évolue plutôt lentement. Chez un grand nombre de personnes, elle reste même stable pendant de nombreuses années.

_ Après lui avoir annoncé sa maladie, il pourra se sentir déprimé ou être en colère. Pour l'aider à surmonter ces difficultés, il peut être profitable de recevoir un soutien psychologique. Il peut parler à un hématologue ou son médecin généraliste, afin qu'il le conseille et l'oriente.

4) Conseil pour les consultations

_ Les consultations sont importantes pour le suivi médical. Afin que les consultations et les échanges avec l'hématologue et l'équipe soignante

soient les plus profitables possibles, voici quelques conseils qui peuvent être utiles :

- le patient doit Noter sur un carnet toutes les questions qu'il souhaite poser. Ainsi, le jour des consultations, il sera certain de ne rien oublier.

- Demander à un membre de sa famille ou à un proche de l'accompagner. Il ou elle peut l'aider à mieux comprendre ce qui l'est dit.

- il ne doit pas hésiter à prendre des notes pendant les consultations ou à solliciter la personne qui l'accompagne pour qu'elle le fasse. S'il y a des termes qu'il ne connaît pas, il doit demander à ce qu'ils soient épelés.

5) la couverture sociale

_ La LLC fait partie des Affections de Longue Durée , c'est-à-dire des maladies qui donnent droit à une prise en charge à 100 % par l'assurance maladie. Pour l'obtenir. Le médecin doit en faire la demande auprès de la caisse d'assurance maladie.

XI.POINTS FORTS/CONCLUSION

- La LLC est une hémopathie lymphoïde de bas grade du sujet âgé.
- Diagnostic = immunophénotypage des lymphocytes circulants (+++)
- Complications principales =
 - Infection (+++),
 - Insuffisance médullaire,
 - Cytopénies auto-immunes,
 - Syndrome de Richter
- **Facteur pronostique principal = Score de Binet**

XII.REFERENCES

- *Fiches Rev Prat, medline*
- *www.laconferencehippocrate.com*
- *conf Mothy, dossiers annales, Dossier Vernazobre, QCM Intest*
- http://www.sillc-asso.org/613_p_29712/la-leucemie-lymphoide-chronique.html

Etude épidémiologique de la LLC(2013-2014)

Dr A.Saib,Dr H.Benmerzouk :organisation(service d'hématologie,CHU Tlemcen)

Introduction

_Les premières recherches sur les leucémies datent du xix^e siècle. La leucémie lymphoïde a été individualisée grâce aux colorations cytologiques d'Ehrlich au sein des leucémies chroniques vers 1880

_LLC 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 60 % des patients il n'est pas nécessaire de commencer un traitement lors du diagnostic initial de la maladie compte tenu de sa lente évolutivité.

Objectifs :

-Décrire le profil clinique,paraclinique,les complications et la réponse thérapeutique des patients suivis pour LLC au CHUT de (2013-2014)

Patients et Méthodes :

-Il s'agit d'une étude uni centrique (TLEMEN), rétrospective et descriptive portant sur une période de 2 ans (Janvier 2013 à Octobre 2014). Ont été inclus tous les patients présentant une LLC

-Critères d'exclusions : Tout dossier non exploitable ou ne répondant pas aux critères requis.

-La détermination des stades, du pronostic par le score de BINNET ou de RAI

-La confirmation diagnostique par la Cytométrie en flux

-Le traitement instauré dépend du stade de la maladie

RESULTATS :

-De janvier 2013 à octobre 2014 ont été colligés 19 patients atteints d'une LLC

- Sur ces 19 patients il ya

***58%** ceux ayant une LLC **stade A.**

***26%** ceux ayant une LLC **stade B.**

***16%** ceux ayant une LLC **stade C**

-La Cytométrie en flux a été réalisée uniquement sur **37%** des patients (dont les scores étaient soit **04/05** ou **05/05**).

Le reste des patients soit **63%** n'ont pas pu bénéficier de cet examen.

-Le Myélogramme a été réalisé sur **42%** des patients (dont les résultats objectivaient des **C stade3 ou4**).

Le reste des patients soit **58%** n'ont pas pu bénéficier de cet examen.

-On privilégie l'abstention thérapeutique accompagnée d'une surveillance étroite pour les patients stadés A soit **53%** des patients n'ont reçu aucun traitement

***26%** des patients ont été traités selon le protocole **R mini CHOP**.

***10%** des patients ont été traités par **CVP**.

***11%** des patients ont été traités par **Chloraminophène**.

-Les résultats obtenus sur les **47%** des patients ayant reçu un traitement au cours de la Phase 1 sont comme suit:

***11%** en **Rémission complète (RC)**.

***44%** en **Rémission partielle (RP)**.

***45%** en **Echec thérapeutique**.

-Les **45%** des patients en échec thérapeutique ont eu recours à la 2^{ème} Phase (**Phase 2**) et donc ont reçu un traitement,

***50%** des patients ont été traité selon le protocole **Mini CHOP**.

***25%** des patients ont été traité par **RFC**.

***25%** des patients ont été traité par **CVP**.

-Les résultats obtenus sur les **45%** ayant reçu un traitement de la phase2 sont comme suit :

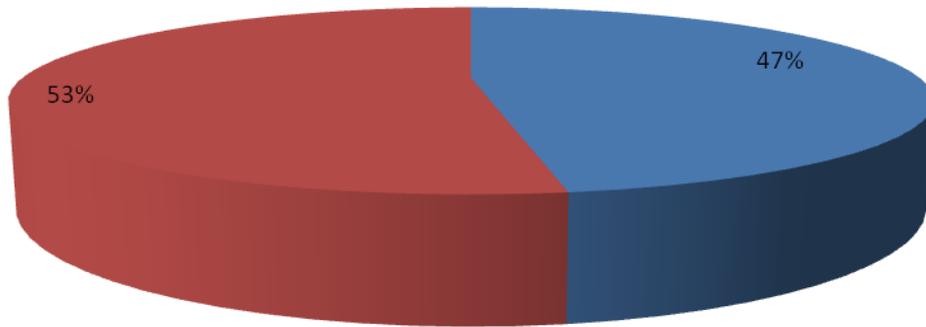
***50%** en **Rémission complète (RC)**.

***50%** en **Rémission partielle (RP)**.

Et **Aucun** n'a été en **Echec thérapeutique**.

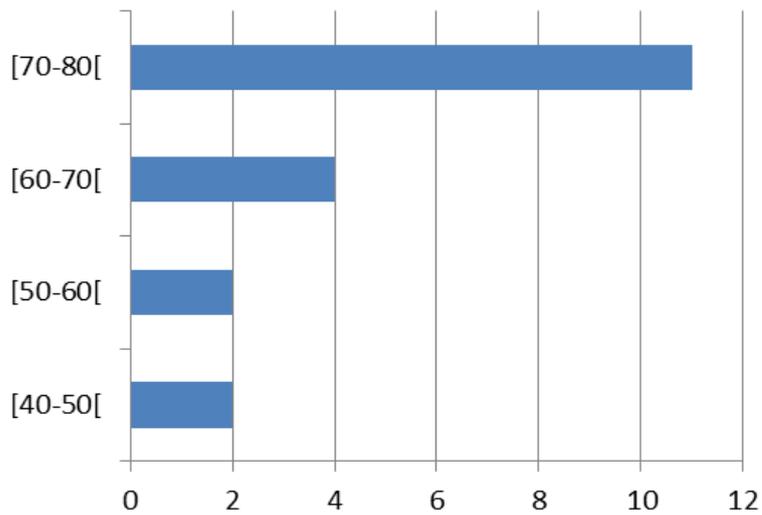
Répartition selon le sexe

■ Femme ■ Homme

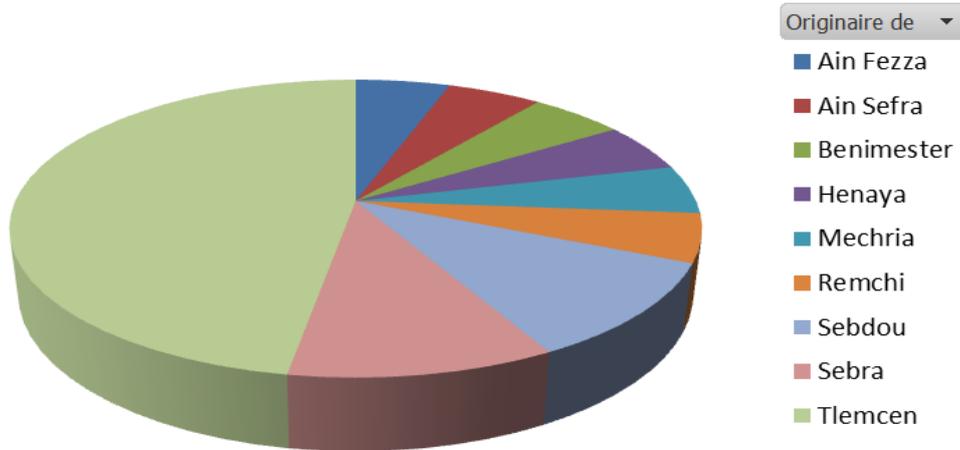


Sexe ratio 1,1

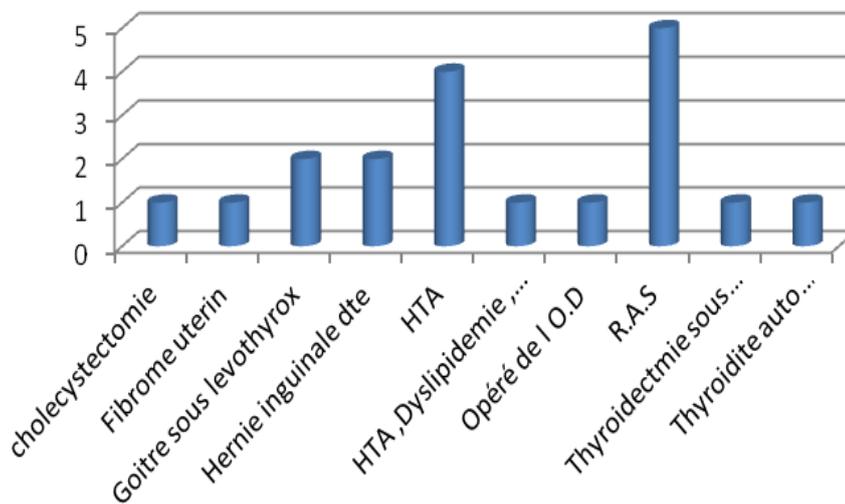
Répartition selon les tranches ages



Répartition géographique

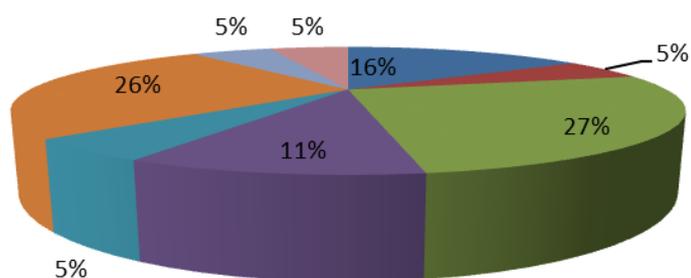


Répartition selon les comorbidités



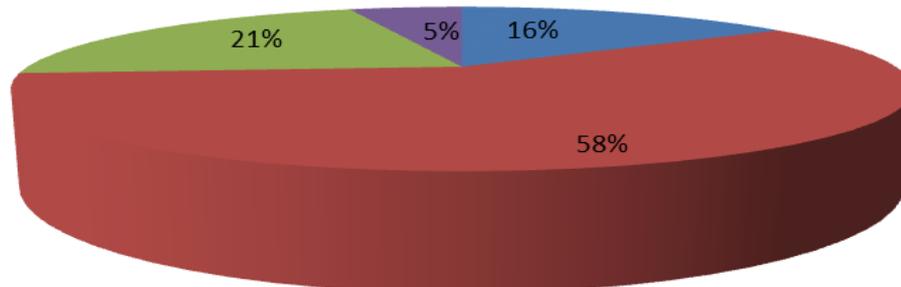
Répartition selon le motif de découverte

- AEG (asthenie importante)
- douleurs épigastriques + hyperlymphocytose
- Fortuite bilan
- Fortuite bilan préop
- Sd infectieux
- Sd tumoral
- Sd tumoral +hyperlymphocytose
- Sd tumoral profond sous échographie

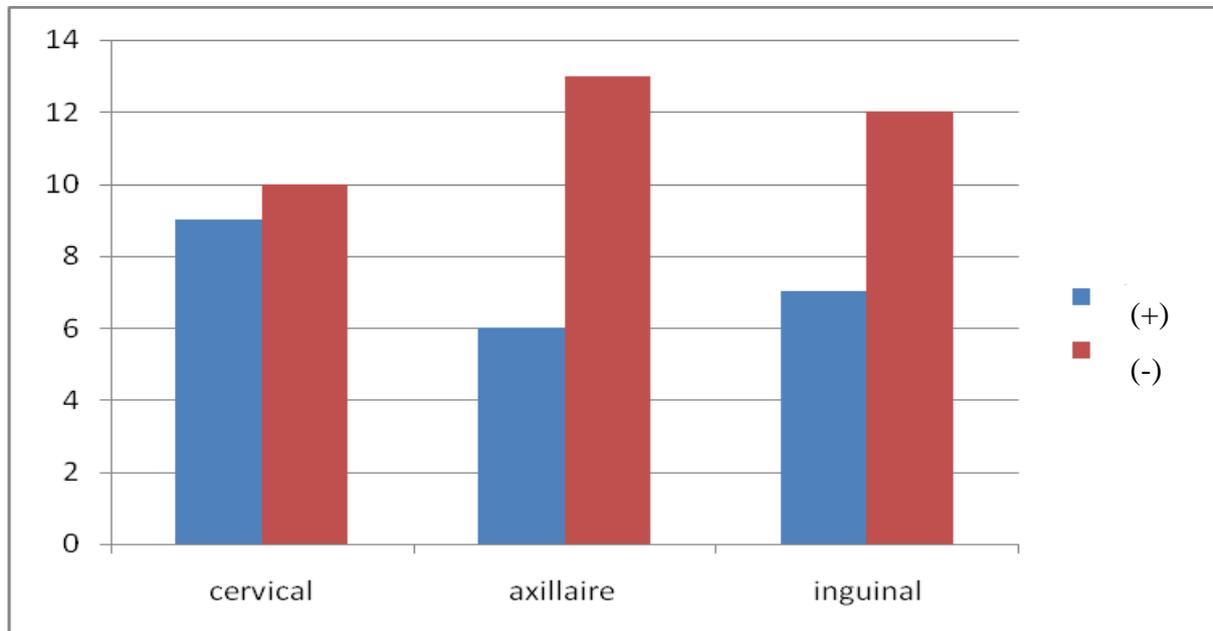


Répartition selon le PS

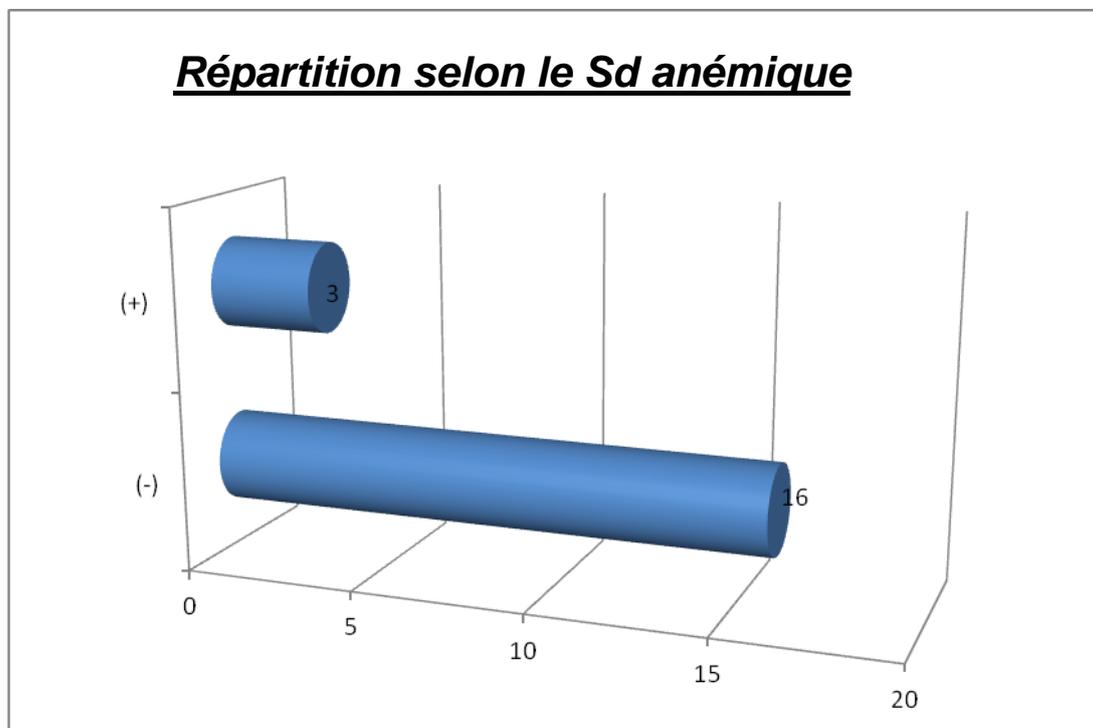
- 0
- 1
- 2
- 3



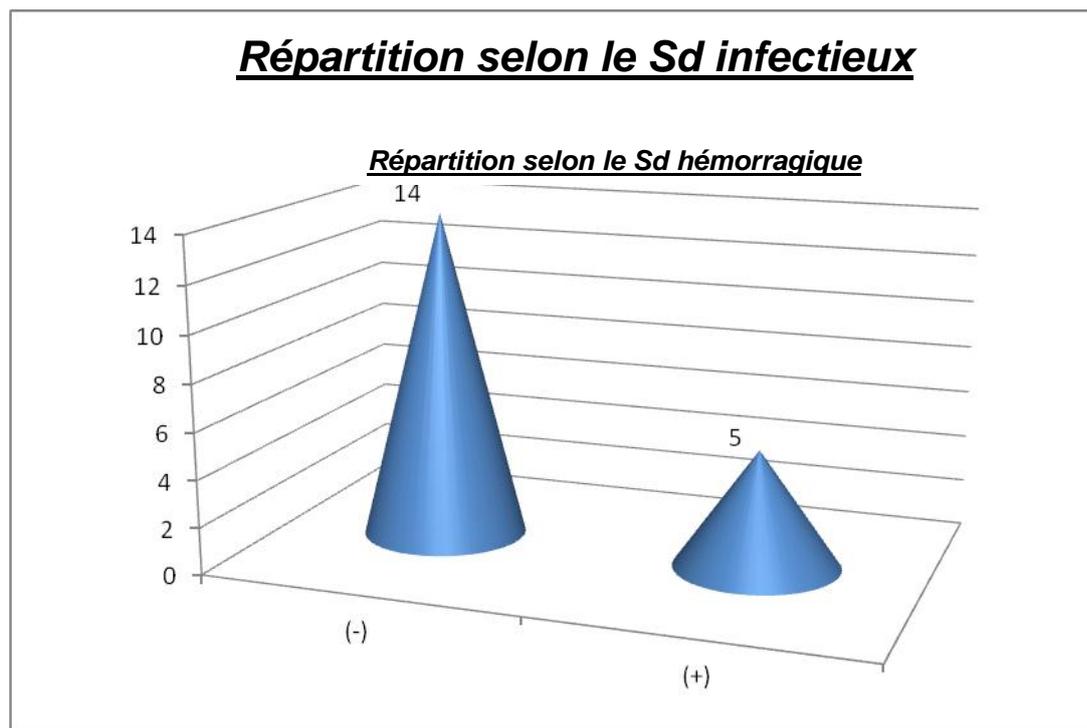
Répartition selon le Sd tumoral



Répartition selon le Sd anémique



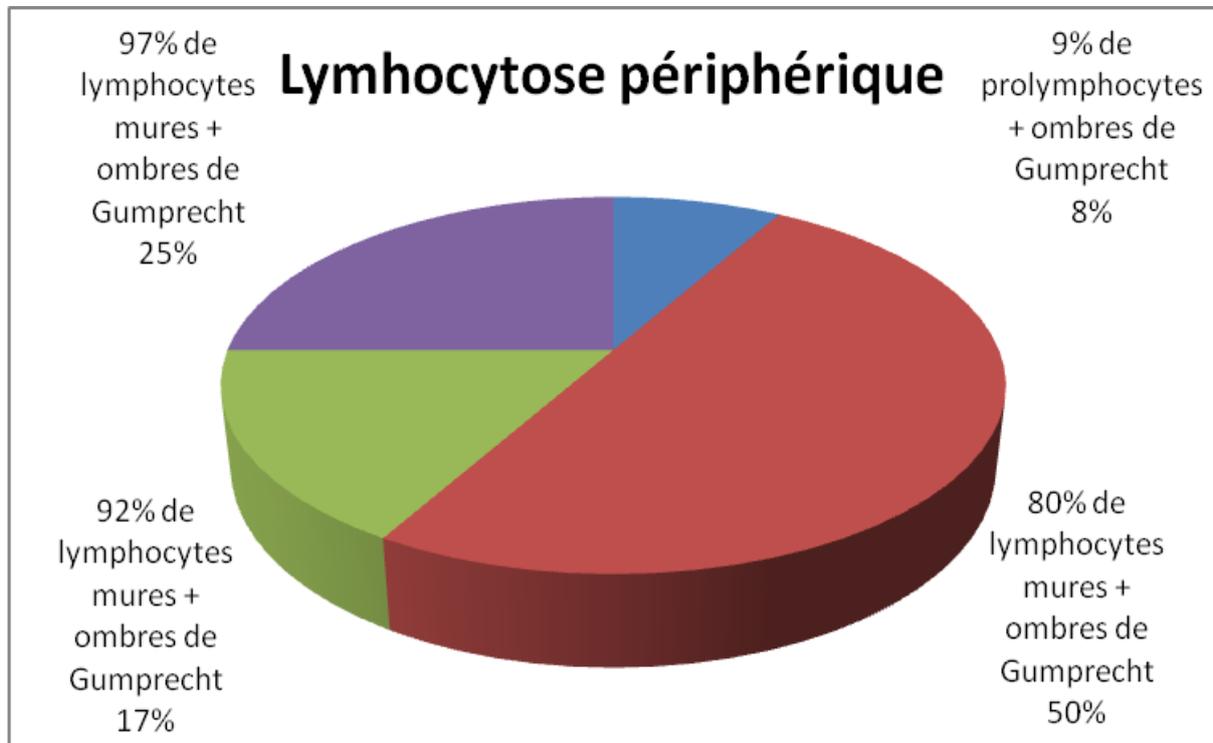
Répartition selon le Sd infectieux



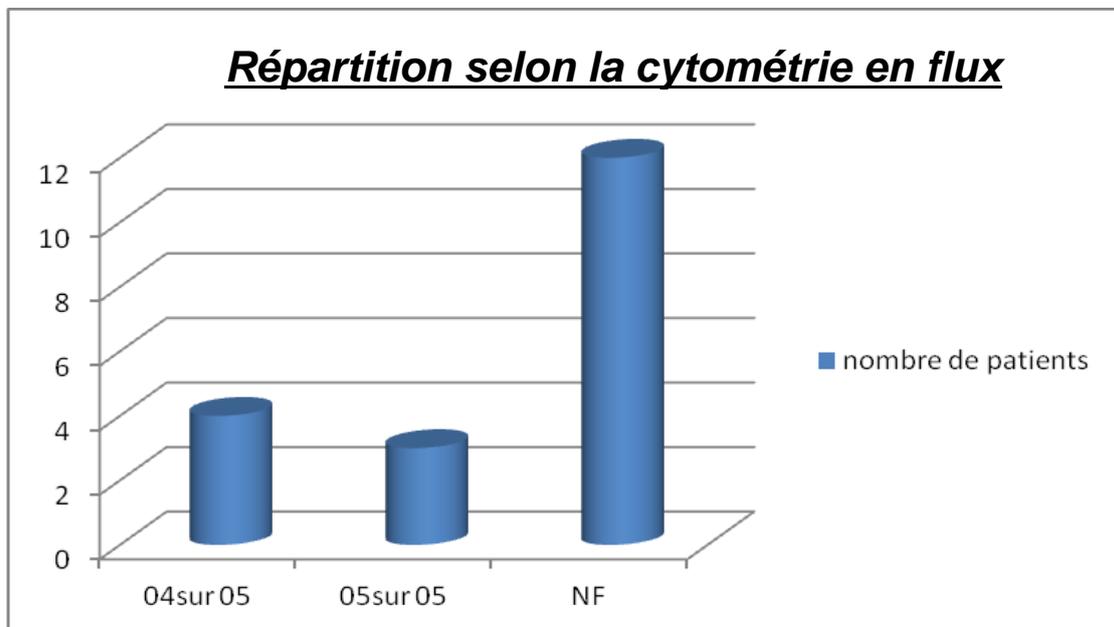
Type d'examens complémentaires (moyenne/somme) :

Type d'examen complémentaire	moyenne	Somme
GB(globules blancs)	40041	760790
PNN(polynucléaire neutrophile)	6858	130302
Lymphocytes	21873	415587
HB(hémoglobine) _g/dl_	12	231,3
VGM	89,71	1704,62
CCMH	32,1	609,9
Plaquette	158421	3010000
VS h1	22	245
CRP	7	31,9
LDH	529,46	6883,03
FERRITINE	80,12	240,38

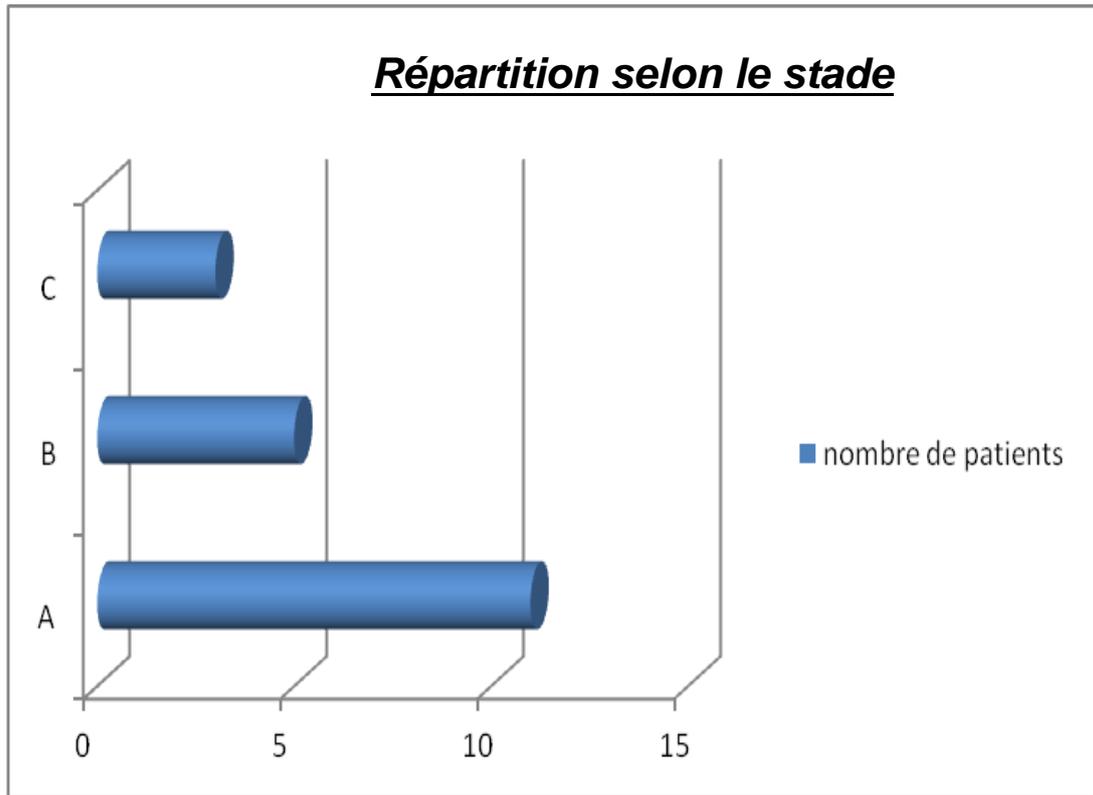
Répartition selon la lymphocytose périphérique



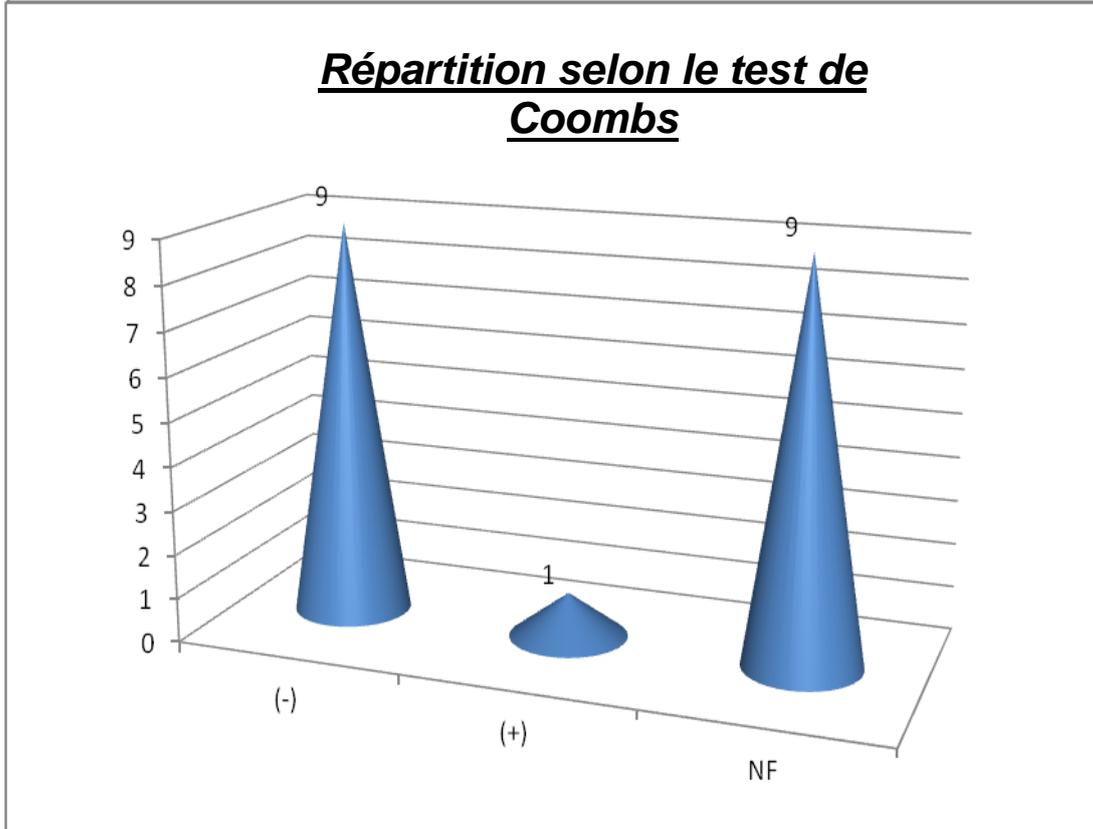
Répartition selon la cytométrie en flux



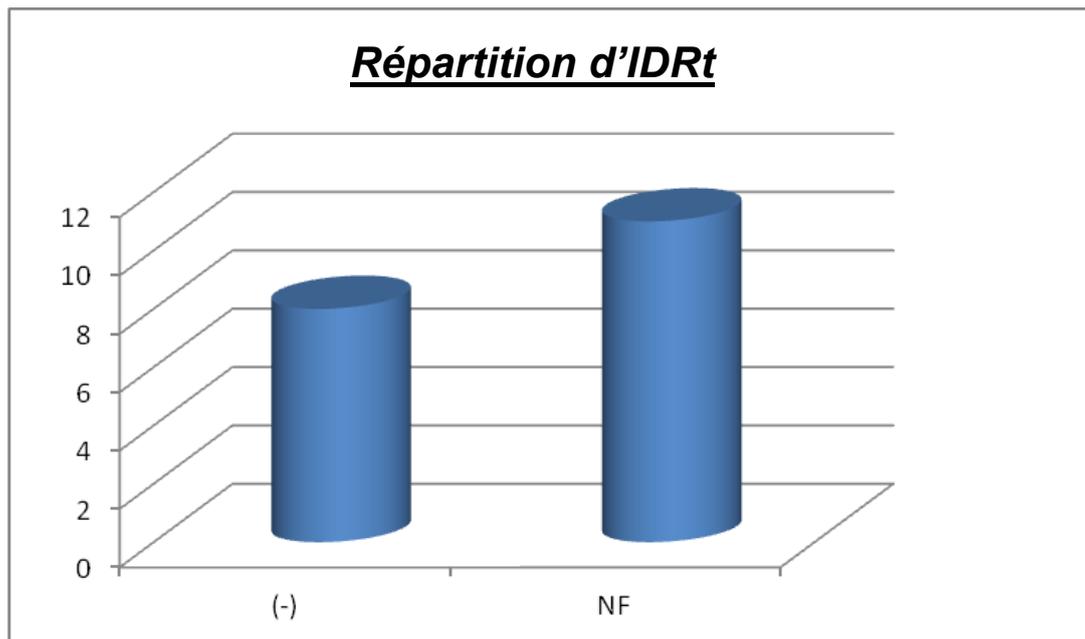
Répartition selon le stade



Répartition selon le test de Coombs

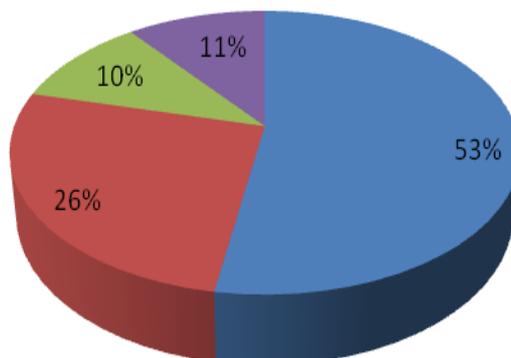


Répartition d'IDRt



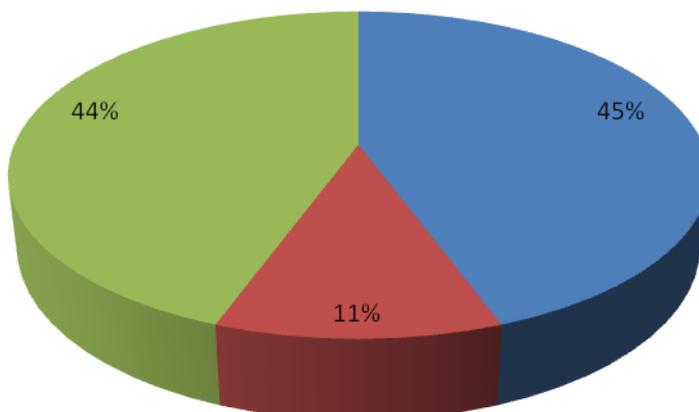
Répartition selon le trt de phase1

■ abstention thérapeutique+surveillance ■ R mini chop ■ CVP ■ chloraminophène



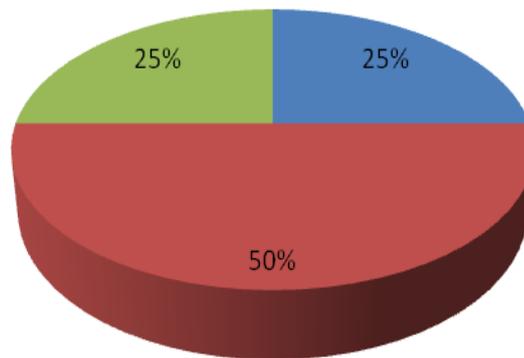
Répartition selon la réponse après la phase1

■ échec thérapeutique ■ rémission complète ■ rémission partielle



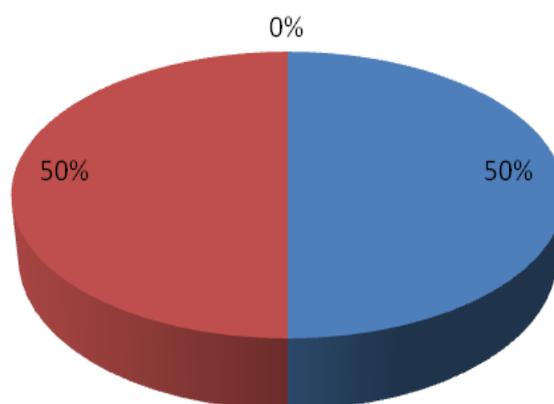
Répartition selon le traitementt de phase2

■ RFC ■ mini chop ■ CVP



Répartition selon la réponse après la phase2

■ rémission complète ■ rémission partielle ■ échec thérapeutique



DISCUSSION & CONCLUSION :

-Cette étude a mis en évidence une fréquence masculine plus élevée. La répartition selon les différentes données cliniques, les groupes pronostics, les complications, le traitement et la réponse à ce dernier rejoint les données de la littérature.

-La survie pendant ces 02 années d'études est à 100%

-La Cytométrie en flux qui un examen clé indispensable pour la confirmation de la maladie est peu utilisé en raison du manque de réactifs, c'est un examen performant et non invasif par rapport au myélogramme dont son utilité garde sa place dans le diagnostic de la LLC.

