



UNIVERSITE SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH
FACULTE DES SCIENCES ET TECHNIQUES – FES
DEPARTEMENT DES SCIENCES DE LA VIE



PROJET DE FIN D'ETUDES
Licence en Sciences & Techniques :

Sciences Biologiques appliquées et Santé

LA LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE

Présenté par : MERIEM TOUZANI

Encadré par :

Pr. MONCEF AMRANI HASSANI

Pr. KAOUAKIB EL ABIDA

Soutenu le : 17 Juin 2015

Devant le jury composé de :

Pr. KAOUAKIB EL ABIDA

: Présidente

Pr. MONCEF AMRANI HASSANI

: Encadrant

Pr. BAHAFID WIFAK

: Examinatrice

Année Universitaire : 2014-2015

Dédicace

Je dédie ce modeste travail

A ma mère, ma raison d'être, ma raison de vivre, la lanterne qui éclaire mon chemin et m'illumine de douceur et d'amour.

A mon père, en signe d'amour, de reconnaissance et de gratitude pour tous les soutiens et les sacrifices dont il a fait preuve à mon égard.

A mes frères Charif, Badre et sa femme qui représentent ma joie.

A ma famille, et à tous mes ami(e)s, en témoignage de l'amitié sincère qui nous a liées et des bons moments passés ensemble.

A mes chers professeurs qui m'ont enseigné le long de mon parcours.

Atous les gens qui ont cru en moi et qui me donnent l'envie d'aller en avant.

Remerciement

Je tiens d'abord à remercier toute l'équipe du laboratoire de CHU, pour leur accueil et leur collaboration.

Plus précisément je tiens à remercier sincèrement :

Mr .MONCEF AMRANI HASSANI Professeur responsable au service d'Hématologie de CHU-Fès, de m'avoir accueilli dans son service et de m'avoir encadré dans mon stage.

Mme KAOUAKIB EL ABIDA, mon encadrante, pour ses remarques, ses directives. Je tiens à lui exprimer mes sincères remerciements pour son suivi et ses orientations

Pr BAHAFID WIFAK d'avoir accepté de juger ce modeste travail.

Dr KAWTHAR AMRANI, pour son aide et sa collaboration.

Dr BOUCHRA ABOU EL JAOUAD, pour son aide, son soutien, et ses conseils précieux, ainsi pour m'avoir encouragé durant toute la période de mon stage.

Enfin je remercie tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.



Glossaire

Apoptose : est le processus par lequel des cellules déclenchent leur auto-destruction en réponse à un signal. C'est l'une des voies possibles de la mort cellulaire.

La Tymidine Kinase : Cette enzyme est contenue dans les cellules humaines ainsi que dans plusieurs virus dont celui de la varicelle zona, le cytomégalovirus.

Coombs : Le test de Coombs maintenant appelé test à l'antiglobuline. Grâce à l'antiglobuline, qui est un anticorps anti-anticorps, il permet de mettre en évidence la présence d'anticorps reconnus spécifiquement par cette antiglobuline.

Syndrome de Richter : Le syndrome de Richter est la survenue d'un lymphome de haut grade au cours d'une leucémie lymphoïde chronique.

Fish : est une technique de cytogénétique permettant de voir des éléments situés à l'intérieur même de la cellule.

Abréviation

CHU : Centre Hospitalier Universitaire Hassan II

HLM : Hémopathies Lymphoïde Mature

HM :Hémopathie Maligne

LLC :Leucémie Lymphoïde Chronique

LDH :Lactate Déshydrogénase

RMH : Royal Marsden Hospital

CD :Clusters de Différenciation

MGG :May Grunwald-Giemsa

NFS :Numération Formule Sanguine

VGM :Volume Globulaire Moyen

FISH :Hybridation par Fluorescence In Situ

Del : Délétion

Présentation du CHU Hassan II-Fès

Date de création : 30 Août 2001

Date de mise en service : 05 Août 2002

Statut: Etablissement public doté de personnalité morale et d'autonomie financière

Lieu d'implantation : la Wilaya de Fès

Les missions :

- Dispenser des soins médicaux
- Conduire des travaux de recherche médicale dans le strict respect de l'intégrité physique et morale et de la dignité des malades.
- Participer à l'enseignement clinique et universitaire et post universitaire médical et pharmaceutique ainsi qu'à la formation du personnel paramédical.

Organisation : le centre hospitalier Hassan II de Fès est constitué d'une direction et des formations hospitalières.

Composition :

- Hôpital des spécialités
- Hôpital Mère et Enfant
- Hôpital d'Oncologie et de Médecine Nucléaire
- Hôpital OMAR DRI SSI
- Hôpital I BN AL HASSAN

Adresse : Centre Hospitalier Universitaire Hassan II, B.P 1835, Atlas.Fès-MAROC.

I. Introduction :

Les hémopathies lymphoïdes matures (HLM) regroupent de nombreuses entités allant de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) à un grand nombre d'hémopathies malignes (HM) généralement indolentes, avec chacune des caractéristiques cliniques et biologiques spécifiques.

La leucémie lymphoïde chronique est la plus fréquente des leucémies dans les pays occidentaux. L'immunophénotypage cellulaire a permis de mieux préciser le diagnostic de cette affection qui est une hémopathie B monoclonale ayant un phénotype caractéristique.

Des progrès ont été accomplis ces dernières années dans les indications thérapeutiques, et il est maintenant bien établi qu'environ 60% des patients ne doivent pas être traités en première intention. Malgré l'apparition de nouvelles molécules comme les analogues des purines, la leucémie lymphoïde chronique reste une maladie incurable.

Pour les patients nécessitant un traitement, il est prouvé que le pronostic dépend de la qualité de la rémission.

Nous avons mené une étude rétrospective au sein du laboratoire d'hématologie du CHU Hassan II-Fès avec comme objectifs :

- ✓ Caractériser la LLC.
- ✓ Définir ses signes cliniques et biologiques
- ✓ Déterminer les modalités du diagnostic.

II. Définition :

La LLC est une hémopathie lymphoïde chronique définie par l'accumulation, dans le sang des lymphocytoses (dont le taux est supérieur à 4,0 Giga/L) dans la moelle osseuse, de petits lymphocytes B d'aspect mature et d'origine monoclonale, qui présentent un phénotype caractéristique. [1]

L'origine de la maladie est inconnue, mais au sein des hémopathies lymphoïdes B, la LLC se caractérise par trois grandes particularités :

- Défaut d'apoptose : il ne s'agit pas d'une maladie proliférative, mais d'une dysrégulation de l'apoptose conduisant à une accumulation de cellules
- Grande prévalence des phénomènes auto-immuns, principalement dirigés contre des cellules hématopoïétiques.
- Déficit immunitaire sévère, notamment hypogammaglobulinémie s'aggravant au cours de la maladie. [2] [3]

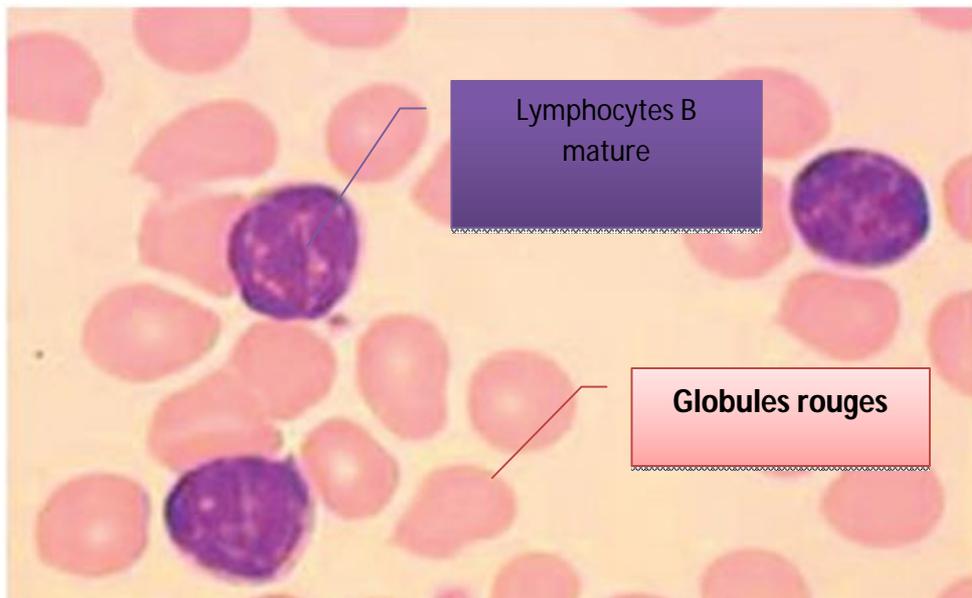


Figure 1 : Aspect morphologique d'une leucémie lymphoïde chronique. [1]

III. Epidémiologie :

➤ **Fréquence :**

La LLC est la plus fréquente des leucémies dans les pays occidentaux, quels que soient le sexe et la race. [1]

Elle représente 1% des cas de cancers et 12,5% des hémopathies malignes, du moins en Europe. [4]

➤ **Age :**

C'est une pathologie qui survient rarement avant l'âge de 40 ans, tout en sachant que sa fréquence augmente avec l'âge.

Elle peut également survenir à n'importe quel âge y compris les deux extrêmes de vie mais ceci ne reste que des cas rarement décrits dans la littérature.

➤ **Sexe :**

C'est une affection qui atteint les deux sexes avec une nette prédominance masculine. Par exemple en Europe : la répartition homme-femme est respectivement de 65% et 35%. [5]

➤ **Survie :**

En France, la survie en 2007 est de 77% à cinq ans pour les hommes et de 85% pour les femmes. La SR reste stable avec le temps. [6]

IV. Etiologie:

La cause de la LLC est inconnue. Parmi les facteurs environnementaux, le rôle de la radioactivité reste à préciser. Des facteurs de prédisposition génétique expliquent possiblement certains cas de LLC. [13]

Les techniques de séquençage du génome ont permis d'identifier de nombreuses mutations somatiques (acquises), dont la signification reste à élucider et qui ne sont pas spécifiques de la maladie. [14]

V. Facteurs pronostiques :

Afin de proposer des traitements adaptés, il est utile de disposer de facteurs pronostiques fiables et validés prenant en compte la variabilité évolutive de la maladie d'un patient à un autre et susceptible de modifier la décision thérapeutique. [15]

Ces Facteurs pronostiques ont été revus très récemment et peuvent être résumés ci-dessous : [16]

1. Classification de Binet :

Simple à appliquer, elle représente la classification de référence pour l'évaluation du pronostic de la LLC car le stade de cette maladie à un impact direct sur le pronostic.

Le tableau ci-dessous résume les différents paramètres adoptés par cette classification, leurs pourcentages dans la LLC et la survie médiane des patients en fonction de leurs stades

Tableau 1 : classification de Binet

	Critères de définition	Pourcentage des LLC	Survie médiane(années)
Stade A Bon pronostic	Lymphocytose, Hb \geq 100g/L et plaquettes \geq 100x10 ⁹ /L <Trois aires lymphoïdes atteintes ⁽¹⁾	63%	>10 ⁽²⁾
Stade B Pronostic intermédiaire	Lymphocytose, Hb \geq 100g/L et plaquettes \geq 100x10 ⁹ /L Atteinte d'au moins trois aires lymphoïdes	30%	5
Stade C Mauvais pronostic	Lymphocytose, (Hb < 100g/L et plaquettes < 100x10 ⁹ /L, quel que soit le nombre d'aires lymphoïdes atteintes	7%	2 ⁽³⁾

(1) les aires lymphoïdes considérées sont cervical, axillaire, inguinale (qu'elles soient unilatérales ou bilatérales), la rate et le foie

(2)Survie à 10 ans

(3)Médiane calculée d'après des patients inclus dans le protocole LLC.76 du groupe coopérateur français. Les médianes actuelles observées dans le protocole LLC.90 du groupe français pour l'étude LLC sont de 81 mois pour les stades B et de 60 mois pour les stades C

2. Temps de doublement des lymphocytes (TDL):

Le TDL est un des facteurs discriminants au sein des stades A, car il reflète l'évolutivité de la maladie. Inférieur à 12 mois, il représente un facteur de mauvais pronostic.

3. Marqueurs sériques de prolifération:

La thymidine kinase sérique ou la forme sérique du CD23 soluble sont deux marqueurs apportant des informations sur l'évolutivité de la maladie.

L'accès à ces deux examens dépend des possibilités de chaque centre : la thymidine kinase est déterminée par radio-immunologie et le CD23 soluble par technique Elisa.

4. Autres facteurs pronostiques:

les facteurs moléculaires et cytogénétiques semblent aussi avoir un impact sur le devenir des patients portant une LLC mais toutes ces hypothèses sont en cours d'études.

V. Diagnostic :

1. Diagnostic positif :

1.1. Les circonstances de découverte :

- **La numération formule sanguine** systématique est la circonstance de découverte la plus fréquente : elle objective une hyperlymphocytose.
- **Le syndrome tumoral (inconstant) :** polyadénopathies, splénomégalies (rarement isolée).
- **Une complication infectieuse révélatrice :** zona, pneumopathie récidivante...
- **Plus rarement les conséquences d'une cytopénie :** anémie, thrombopénie.^[7]

1.2. Présentation clinique :

Certains patients ne présenteront aucun signe clinique pendant toute l'évolution de la maladie et auront une survie semblable aux sujets sains du même âge et du même sexe. En revanche, d'autres patients auront une aggravation rapide de leur hémogramme, un envahissement ganglionnaire, une altération de l'état général associée à un syndrome tumoral : ^[12]

- **Adénopathies :**

Les adénopathies superficielles ont été signalées dès les premières descriptions de la maladie et sont présentes dans environ 70% des cas. Elles sont classiquement bilatérales, symétriques, indolores, mobiles par rapport aux plans superficiels et profonds. Elles sont généralement de taille modérée, ne dépassant 4 cm que dans 7% des cas. Leur répartition est variable selon les patients, et l'importance de l'atteinte des différents territoires à une valeur pronostique importante dans la classification de Binet.

- **Splénomégalie :**

Elle est retrouvée dans environ 20% des cas et est prise en compte dans les classifications pronostique. Elle est généralement de taille modéré.

- **Hépatomégalie :**

Présente dans 5 à 10% des cas, elle est comptabilisée comme un territoire ganglionnaire dans la classification de Binet.

- **Autres :**

L'atteinte d'autres organes comme la peau, les amygdales, le tube digestif, la plèvre et les poumons, le système nerveux, les reins, est décrite mais rarement rencontrée. [1]

1.3. Les éléments du diagnostic :

➤ **La numération formule sanguine met en évidence une hyperlymphocytose :**

Elle est suffisante pour évoquer fortement le diagnostic dans la majorité des cas. Elle montre une hyperlymphocytose le plus souvent isolée, d'importance variable (parfois très élevée), toujours supérieure à 4 G/L, persistant sur plusieurs examens au-delà de 6-8 semaines.

Les lymphocytes sont le plus souvent de morphologie normale et monomorphes sur le frottis de sang.

Les autres lignées sont normales, en dehors d'une complication (hémoglobine < 120 g/L dans 25% des cas et < 100 g/L dans 10% des cas, thrombopénie < 100 g/L dans 5-10% des cas.[25]

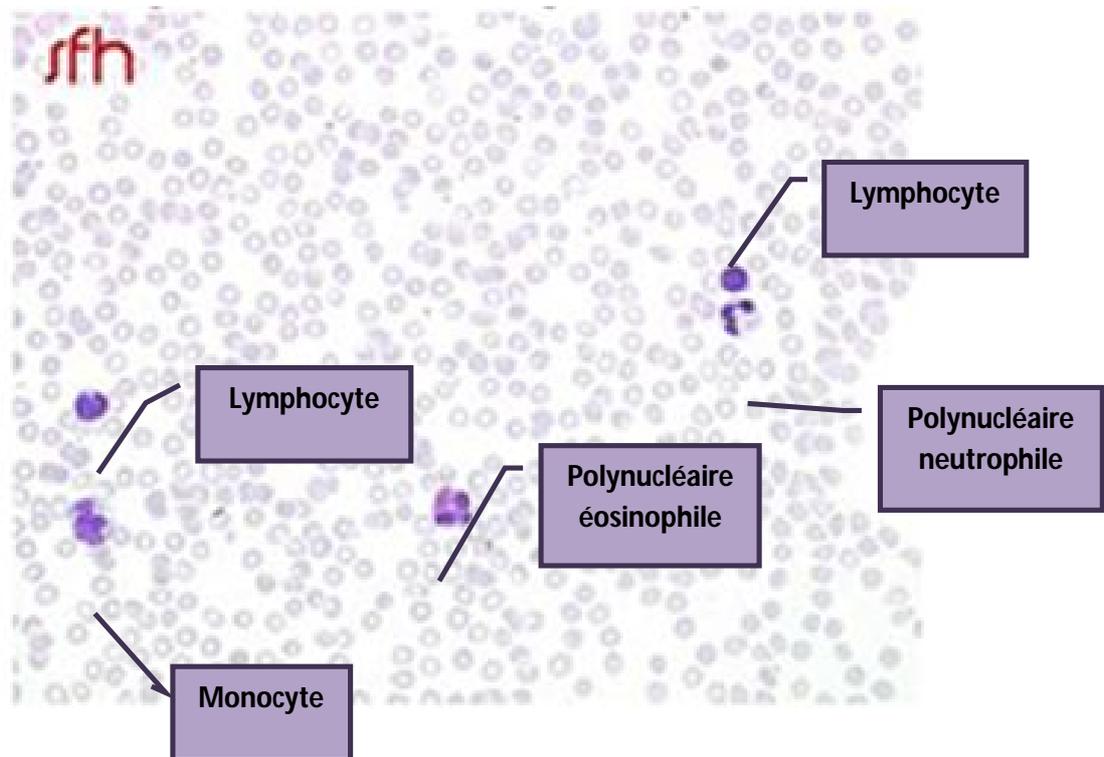


Figure 2 : étalement sanguin : sujet sain[\[25\]](#)

Étalement sanguin chez un sujet normal dont la leucocytose est à 5,4 G/l. On distingue à droite un polynucléaire neutrophile et au-dessus un petit lymphocyte, au milieu un polynucléaire éosinophile et à gauche un monocyte avec au-dessus un lymphocyte.

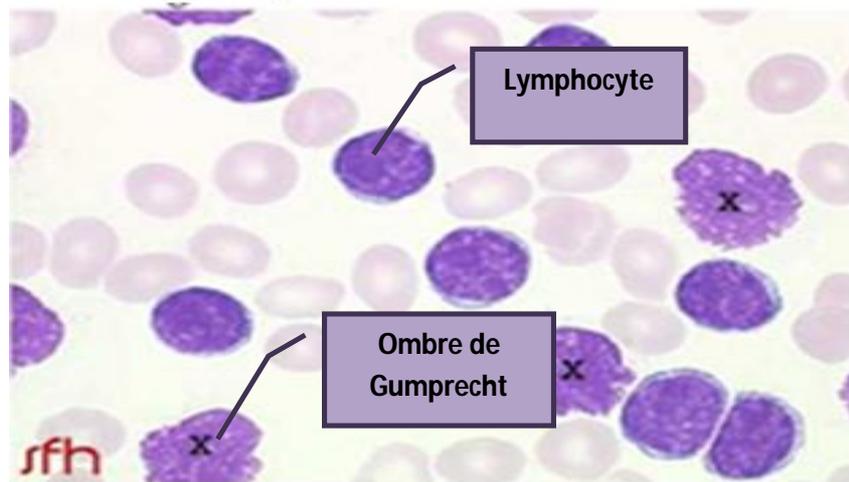
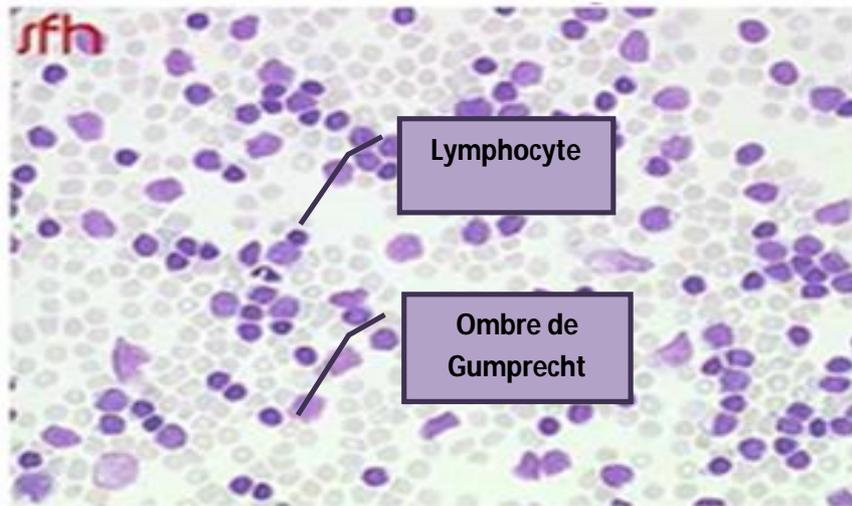


Figure 3 et 4 : étalement sanguin : LLC^[25]

Étalement sanguin chez un homme de 67 ans présentant une leucémie lymphoïde chronique. Nombreux petits lymphocytes avec noyau arrondi et cytoplasme très réduit. Les lymphocytes de la LLC sont très fragiles : les cellules éclatées (marquées d'une croix sur la figure) s'appellent « ombres de Gumprecht »

➤ **L'immunophénotype des cellules lymphoïdes sanguines :**

Il est réalisé par double marquage des cellules CD19 ou CD20 avec chacun des marqueurs listés dans le tableau ci-dessous. Il permet d'établir un score immunologique dénommé score de Matute [8], Moreau ou score RMH (Royal Marsden Hospital), en fonction de la mise en évidence ou non de ces différents marqueurs membranaires. Dans le score de Moreau, le CD22 est remplacé par le CD79b.

1.4. Le myélogramme:

Le myélogramme n'a pas d'intérêt et ne doit pas être réalisé pour affirmer la maladie. Il sera réalisé dans les cas de cytopénies mal expliquées (anémie, thrombopénie) pour en affirmer le caractère central ou périphérique. [25]

1.5. Les autres examens (bilan complémentaire) :

Une électrophorèse des protéines sérique sera faite. Elle peut :

- Etre normale (situation la plus fréquente au moment du diagnostic)
- Montrer une hypogammaglobulinémie.
- Objectiver un composant monoclonal (10% des cas), le plus souvent de nature IgM et < 5g/L

La recherche d'un auto-anticorps anti-érythrocytaire sera systématique par un test de Coombs direct. Sa présence est associée ou non à une hémolyse. [25]

1.6. Cytogénétique :

L'aspect cytogénétique de la LLC est toujours en cours d'étude.

C'est un sujet qui reste à débattre vu que dans la littérature plusieurs essais cliniques ont rapportés que plusieurs patients atteints de LLC présentaient des anomalies génétiques mis en évidence dans 80% des cas par la technique FISH (Hybridation par Fluorescence In Situ).

Les anomalies les plus fréquentes sont sous forme de délétions : del (6q21), del (11q), del (13q), t (14q32), et del (17p). [10]

Tableau2 : Fréquence des anomalies génétiques des LLC détectées par FISH.

	US(27) N=100	US(28) N=109	Germany(26) N=323	China(29) N=143	China(12) N=274	Taiwan(30) N=83	Korean(31) N=48
+3	-	-	3%	-	-	6%	-
del(6q)	-	5%	6%	5%	-	-	-
del(11q)	23%	22%	18%	12%	31%	13%	13%
+12	11%	32%	16%	22%	35%	21%	29%
del(13q)	44%	67%	55%	48%	56%	46%	13%
t(14q32)	-	14%	4%	20%	-	-	20%
Del(17p)	12%	15%	7%	13%	-	11%	10%
All	64%	73%	82%	73%	79%	70%	52%

2. Diagnostic différentiel:

Le diagnostic de LLC ne pose habituellement pas de problème, surtout depuis la réalisation systématique d'un immunophénotypage cellulaire. Il permet de dénombrer les syndromes lymphoprolifératifs chronique :

- Les proliférations polyclonales réactionnelles à des infections, essentiellement virales.
- les lymphopathies chronique B : la leucémie à tricholeucocytes, les lymphomes à lymphocytes villeux, lymphomes du manteau ou lymphomes folliculaires, les leucémies prolymphocytaires et les proliférations T telles que la leucémie à grands lymphocytes granuleux ou la leucémie-lymphome T de l'adulte. [1]

VII. Complications:

Elles sont infectieuses, auto-immunes et tumorales :

- Les infections sont les complications majeures. Elles sont le plus souvent bactériennes. Elles sont favorisées par la présence d'une hypogammaglobuline ou d'une insuffisance médullaire et par certains traitements (immunosuppresseurs, corticoïdes).
La LLC ne constitue pas une contre-indication vaccinale (en particulier pour la grippe et le pneumocoque) sauf pour la fièvre jaune.
L'insuffisance médullaire exposera le patient aux complications infectieuses, anémiques et hémorragiques.
- La survenue d'une anémie hémolytique auto-immune ou d'une thrombopénie auto-immune impose une prise spécifique. Il existe également des érythroblastopénies auto-immunes (anémie avec réticulocytes effondrés).
- Une évolution rare (moins de 5% des patients) de la maladie sous la forme d'un lymphome de haut grade (syndrome de Richer), s'accompagne de l'apparition ou de l'augmentation rapide et asymétrique du syndrome tumoral avec aggravation des signes généraux et augmentation des LDH.
- Une augmentation de l'incidence des tumeurs solides est classique.[\[25\]](#)

VIII. Traitement:

1. But du traitement:

La prise en charge des LLC a pour but de :

- Contrôler la maladie et de respecter la qualité de vie chez le sujet âgé.
- D'augmenter la survie chez le sujet jeune. [\[7\]](#)

2. Moyens thérapeutiques:

Elle repose, lorsqu'un traitement est nécessaire, sur les alkylants, les analogues des purines et les anticorps monoclonaux.

Des intensifications thérapeutiques (greffes de cellules souches hématopoïétiques) viennent d'être proposées chez les patients jeunes à pronostics péjoratifs.[\[7\]](#)

A. Chimiothérapie :

La polychimiothérapie (alkylant/anthracyclines) n'a pas apporté de bénéfice par rapport à une monochimiothérapie. [17]

L'intérêt des analogues des purines, et en particulier de la fludarabine, a été démontré au cours de plusieurs grandes études randomisées [18,19]. Car elle a permis l'obtention d'un meilleur taux de réponse complète avec une survie sans progression significativement allongée. [19]

La fludarabine est un analogue nucléosidique qui inhibe la DNA polymérase et la ribonucléotide réductase, favorisant l'apoptose. Sa supériorité sur les autres protocoles chimiothérapeutiques habituellement utilisés a été démontrée par plusieurs équipes sur des patients non-antérieurement traités. Elle est le plus souvent associée à un agent alkylant (cyclophosphamide) en raison de la synergie démontrée dans la LLC entre ces deux molécules. [20]

B. Immunothérapie :

L'immunothérapie utilise deux anticorps actuellement disponibles, l'alemtuzumab (anti CD52) et le rituximab (anti CD20). Elle a recours aussi à la greffe allogénique.

Le Rituximab [21,22] : il s'agit d'un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20 qui est utilisé avec succès pour les patients avec des lymphomes B. En monothérapie, il ne permet d'obtenir que des réponses partielles et il est le plus souvent associé à la Fludarabine et au cyclophosphamide (FCR).

L'Alemtuzumad est un anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène CD52 qui est exprimé sur les cellules T et B normales et leucémiques, les macrophages et les monocytes. Particulièrement efficace, il a aussi une toxicité importante qui en limite son utilisation. Sa toxicité est diminuée lorsqu'il est administré par voie sous cutanée. [23]

C. Greffe allogénique :

Malgré les avancées thérapeutiques majeures que nous venons de présenter, la LLC reste une pathologie incurable ; seule la greffe allogénique a permis d'obtenir des rémissions moléculaires prolongées en particulier en situation de maladie réfractaire et une diminution du risque de rechute en cas de maladie du greffon contre l'hôte [24,7].

I. Matériel utilisés :

1. La population cible :

Les analyses ont été réalisées, sur des sérums de patients hospitalisés au sein du CHU Hassan II-Fès ou de patients externes provenant d'autres centres de consultation.

2. L'appareillage :

➤ L'appareil d'analyse Sysmex XE-2100 :



Sysmex XE-2100 est l'appareil responsable de la réalisation des bilans NFS, il permet de mesurer le nombre absolu des cellules contenues dans une unité de volume de sang.

Comme les tubes passent à travers la machine, deux sont pris en charge et inversés cinq fois pour mélanger, le premier est échantillonné. Ils sont mis à nouveau, la crémaillère se déplace le long d'un espace et deux autres sont pris en charge et mixés cinq fois, ce qui garantit que chaque tube est retourné dix fois avant d'être échantillonné.

Les bouchons sont laissés sur les tubes comme ils vont à travers la machine. Un perceur prend un échantillon à travers le centre de caoutchouc tandis que le tube est à l'envers. Les tubes contenant un anticoagulant de type EDTA sont généralement utilisés, bien que les tubes citrates travailleront également (le résultat doit être corrigé en raison de dilution).

➤ Réactifs :

- ✓ Colorant de May-Grunwald.(Réf : 320070-1000)
- ✓ Colorant de Giemsa.(Réf :320310-1000)
- ✓ Tampon phosphate pH 7,0.

II. Méthodes:

1. Bilan NFS (numération de formule sanguine) :

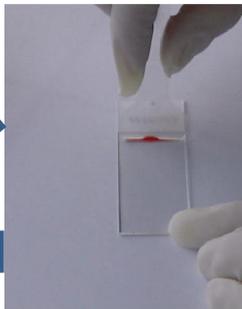
Un bilan NFS est l'analyse quantitative (numération) et qualitative (formule) des éléments figurés du sang : **globules rouges, globules blancs et plaquettes**. Cet NFS est réalisée automatiquement par l'appareil Sysmex XE-2100 décrit précédemment.

Des paramètres liés à ces éléments sont également mesurés pour certains (taux d'hémoglobine, volume globulaire moyen = VGM).

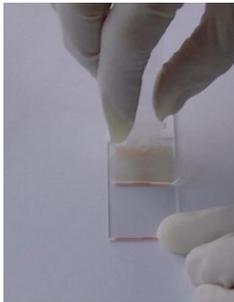
2. Réalisation d'un frottis sanguin :

Un frottis sanguin a pour but d'observer les cellules et aussi les dénombrer.

Etapes de réalisation d'un frottis sanguin :



- Placer le bord de l'étaleur en contact avec la lame, puis entrer en contact avec la goutte de sang.
- Laisser le sang s'étaler le long de l'arête de l'étaleur



- Pousser l'étaleur rapidement, régulièrement, et sans trop appuyer, tout en gardant la même inclinaison
- Sécher immédiatement le frottis, par agitation à l'air.

2. Coloration au May Grünwald Giemsa :

La coloration de **May-Grünwald Giemsa**, est une méthode de coloration utilisée en hématologie pour différencier les cellules du sang lors des préparations cellulaires.

Principe de la coloration :

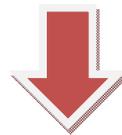
La coloration permet de réaliser la formule sanguine et médullaire. Le principe de cette coloration repose sur l'action combinée de deux colorants neutres: le May-Grünwald (contenant un colorant acide, l'éosine, et un colorant basique, le bleu de méthylène) et le Giemsa dilué au 1/10 (contenant lui aussi de l'éosine, et un colorant basique, l'azur de méthylène).

Etapes de coloration MGG :

On place les frottis dans un bac



On met le bac dans le bain de May-Grünwald pendant 3min puis on rince avec l'eau pendant 1 min.



Après on le met dans le bain de Giemsa pendant 5 min et on rince avec l'eau pendant 1 min.



➤ **Laisser les lames sécher a l'aire avant l'observation au microscope.**

I. Présentation et analyse des résultats :

Nous avons mené une étude rétrospective et une analyse descriptive à partir des sérums de 28 patients atteints d'une leucémie lymphoïde chronique.

Les prélèvements étudiés sont reçus par le laboratoire d'Hématologie du CHU Hassan II de FES depuis janvier 2013 jusqu'à septembre 2014.

Epidémiologie :

1. Répartition selon l'âge :

La répartition des patients selon l'âge montre que, l'âge des patients est entre 47 ans et 85 ans.

Les résultats obtenus sont exprimés dans le diagramme ci-dessous :

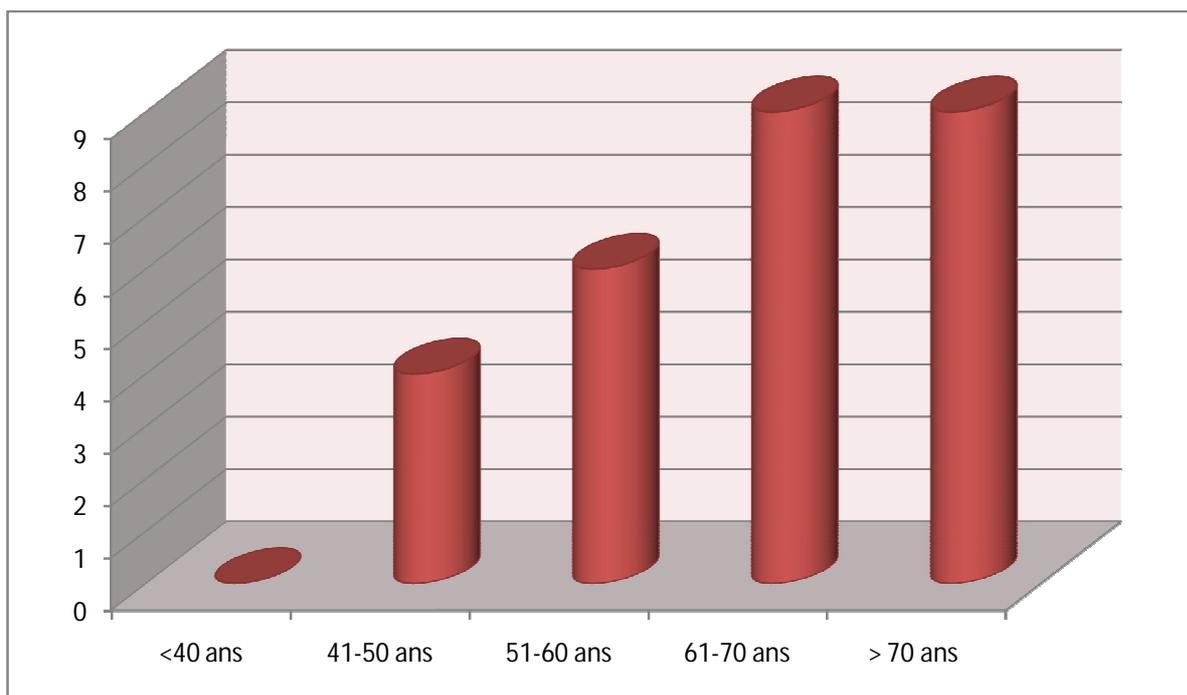


Figure 4 : la répartition de la population étudiée selon l'âge.

On remarque que :

- ✚ 4 patients ont un âge compris entre 41 ans et 50 ans soit 14% des cas.
- ✚ 6 patients ont un âge compris entre 51 ans et 60 ans soit 22% des cas.
- ✚ 9 patients ont un âge compris entre 61 ans et 70 ans soit 32% des cas.
- ✚ 9 patients ont un âge supérieur à 70 ans avec un pourcentage de 32% des cas.

➔ Cette étude montre que la leucémie lymphoïde chronique touche les patients âgés de plus de 40 ans, et qu'il y a une augmentation parallèle du pourcentage des sujets atteints de la LLC en fonction de l'âge. Plus le patient est âgé, plus il a des risques d'être touché par la LLC.

2. Répartition selon le sexe :

La classification de la population étudiée selon le sexe est représentée dans le diagramme ci-dessous :

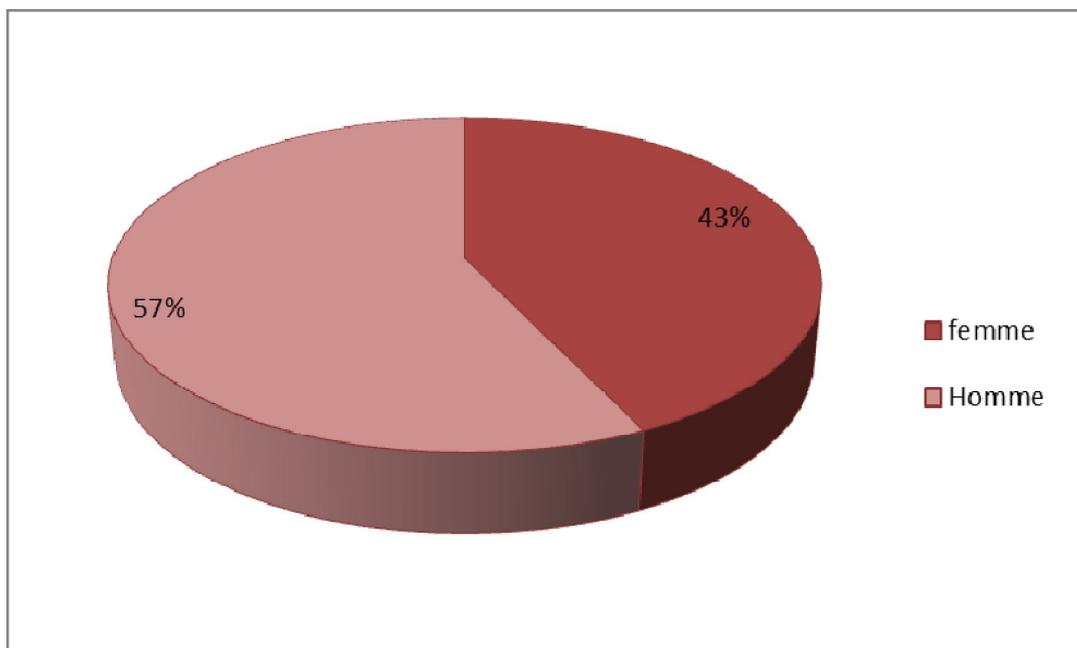


Figure 5 : la répartition de la population selon le sexe.

➔ Les 28 cas de la LLC étudiés sont 16 homme et 12 femme, soit respectivement 57% et 43% des cas.

➔ Le ratio Hommes / Femmes est de 1.3, donc la LLC est une pathologie à dominance masculine.

3. Répartition selon le stade (phase de la maladie) de la LLC :

Le graphe suivant représente la répartition de notre population selon le stade de la LLC :

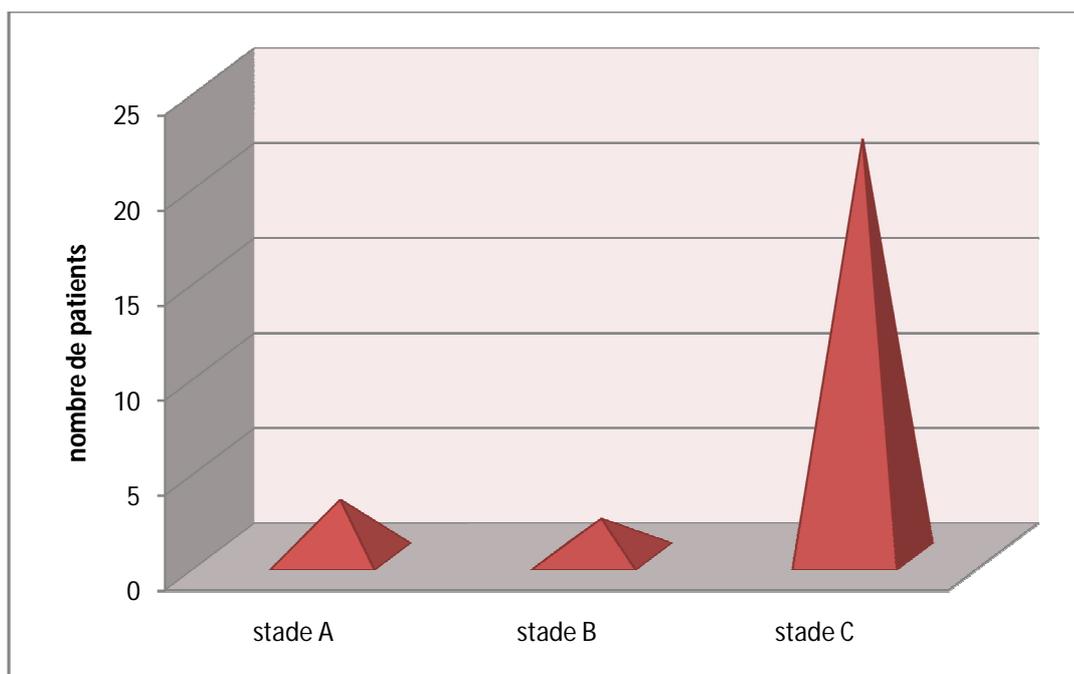


Figure 6 : la répartition de la population selon le stade de la LLC.

- ✚ 3 patients sont diagnostiqués durant le **stade A** de la LLC, soit 11% des cas.
- ✚ 2 patients sont diagnostiqués durant le **stade B**, soit 7% des cas.
- ✚ 22 patients sont diagnostiqués durant le **stade C**, ce qui représente 82% des cas.

➡ Dans cette étude, on remarque que la majorité des patients sont diagnostiqués durant le **stade C** de la LLC.

4. Répartition selon les signes cliniques:

Notre étude a démontré que les patients atteints d'une LLC présente différents signes cliniques : anémie, thrombopénie, polyadénopathie, splénomégalie et hépatomégalie. Les résultats obtenus de cette classification sont représentés dans le diagramme suivant :

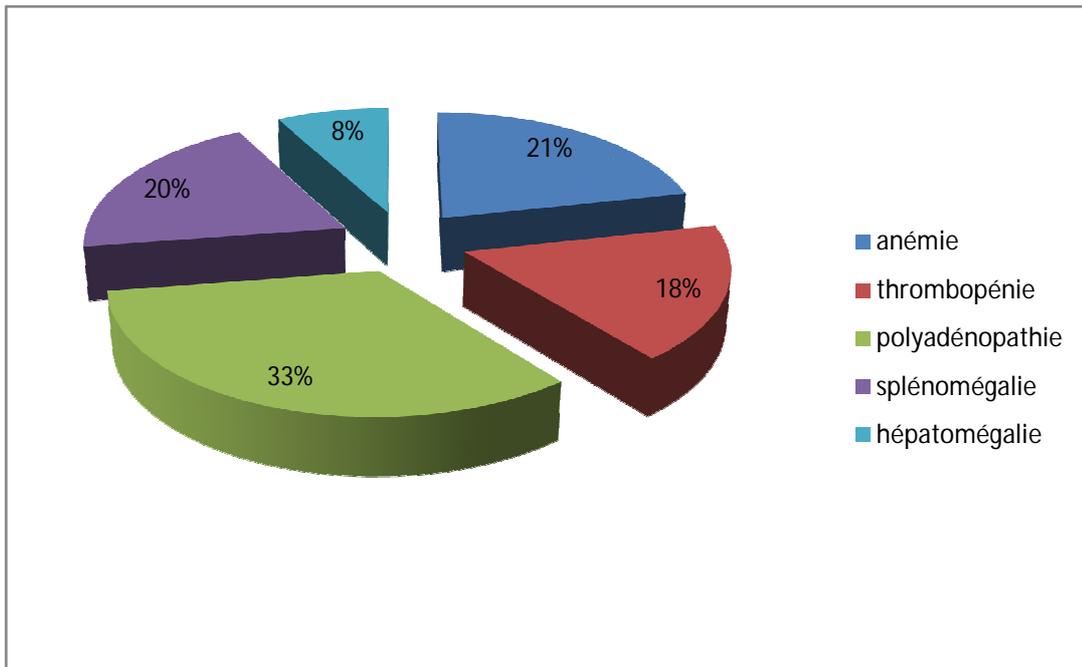


Figure 7 : la répartition des cas selon les signes cliniques.

Les résultats montre la présence d'une :

- ✚ Anémie chez 11 patients, ce qui représente 21% des cas.
- ✚ Thrombopénie chez 9 patients, ce qui représente 18% des cas.
- ✚ Polyadénopathie chez 17 patients, soit 33% des cas.
- ✚ Splénomégalie chez 10 patients, soit 20% des cas.
- ✚ Une hépatomégalie présente chez 4 patients, soit 8% des cas.

➔ On remarque que les signes cliniques les plus fréquentes chez un patient atteint d'une LLC sont : la polyadénopathie, l'anémie et la splénomégalie.

II. Discussion des résultats:

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est un syndrome lymphoprolifératif, c'est la plus fréquente des leucémies de l'adulte, elle représente 1% des cas de cancers et 12,5 des hémopathies malignes.[4]

Ce travail a pour but de suivre les éléments du diagnostic clinique et biologique de la LLC. L'étude a porté sur 28 patients qui sont venus consulter au Laboratoire d'Hématologie du CHU HASSAN II.

Cette étude nous montre que l'âge moyen des patients affectés par la LLC est de 50 ans avec un pic à partir de 47 ans et que le sex-ratio H/F est de 1,3. La LLC est une pathologie à dominance masculine. Ces résultats sont en accord avec l'étude de REINALDA. MS et al en 2010 qui montre qu'en France la LLC touche plus fréquemment l'homme avec un pourcentage de (56,5%) et chez la femme (43,5%) et que l'incidence de la LLC augmente avec l'âge, ainsi que 45% des cas incidents sont observés chez les patients de plus de 75 ans. [6]

Notre étude a montré également que la LLC est souvent diagnostiquée durant le stade C de la maladie avec un pourcentage de 82% tandis que 11% des patients en stade A et 7% en stade B, en revanche l'étude de TRAVADE en 2000 montre que 31% des cas sont diagnostiqués durant le stade A, 61% des cas en stade B et un faible pourcentage des cas en stade C qui est de 8%. [1]

Ce travail montre également la présence d'une polyadénopathie chez 33% des cas. Les travaux d'Hélène Marie-Beralen 2005 montrent que 70% des cas présente une polyadénopathie. [12]

Conclusion :

La leucémie lymphoïde chronique est la plus fréquente des leucémies, elle se caractérise par une accumulation clonale de lymphocytes matures B. Elle a pendant longtemps été négligée par les hématologistes .

La numération de la formule sanguine représente le premier examen qui permet de diagnostiquer la LLC, tandis que l'immunophénotypage est actuellement indispensable pour porter ce diagnostic et a remplacé le myélogramme.

Même si la maladie reste à ce jour incurable en dehors des stratégies d'allogreffe, le choix du traitement optimal dépendra de l'état général du patient, et du stade de sa maladie, visant ainsi l'amélioration de sa qualité de vie.

Bibliographie :

[1]Philippe Travade, Olivier Tournilhac, Guillaume Dighiero. *Leucémie lymphoïde chronique. EMC - Hématologie 2000;8(3):1-12 [Article 13-013-B-20]*

[2]Anaissie EJ, Kontoyiannis DP, O'Brien S, Kantarjian H, Robertson L, Lerner S et al. *Infections in patients withchroniclymphocyticleukemiatreatedwithfludarabine. Ann Intern Med 1998 ; 129 ; 559-566*

[3]Dighiero G, Binet JL. *ChroniclymphocyticLeukemia. HematolCellTher 1992 ; 38 (suppl) : S41-S61*

[4]Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capacaccia R, Visser O, et al. *Incidence of hematologicmalignancies in Europe by morphologicsubtype : results of the HAEMACARE project. Blood 2010 ; 116 : 3724_34*

[5] *French cooperative group on chroniclymphocyticleukemia. Effects of chlorambucil and therapeuticdecision in initial forms of chroniclymphocyticleukemia (stage A) : results of randomizedclinical trial on 612 patients. Blood 1990 ; 75 : 1414-1421*

[6]Shanfelf TD, Rabe KG, Kay NE, Zent CS, Jelinek DF, Reinalda MS, et al. *Age atdiagnosis and the utility of pronostic testing in patients withchroniclymphocyticleukemia. Cancer 2010 ; 116 : 4777_87*

[7]Panesha S, Milligan DW. *Stem cell transplantation for chroniclymphocytic leukaemia. Br J Haematol 2005;128:145–52.*

[8]Matutes E, Owusu-Ankomah K, Morilla R, Garcia Marco J, Houlihan A, Que TH, Catovsky D. *The immunological profile of B-cell disorders and proposal of ascoring system for the diagnosis of CLL. Leukemia. 1994 Oct;8(10):1640-5.*

[9] Moreau EJ, Matutes E, A'Hern RP et al. *Improvement of the chroniclymphocyticleukemiascoring system with the monoclonal antibody SN8 (CD79b). Am J Clin Pathol. 1997 Oct;108(4):378-82*

[10]HartmutDöhner, M.D., Stephan Stilgenbauer, M.D., Axel Benner, M.Sc., Elke Leupolt, M.D., Alexander Kröber, M.D., Lars Bullinger, M.D., KonstanzeDöhner, M.D., Martin Bentz, M.D., and Peter Lichter, Ph.D.*Genomic Aberrations and Survival in ChronicLymphocyticLeukemia*

[11]Reviews, Volume 29, Issue 3, May 2015, Pages 205-213
Leucémie lymphoïde chronique: biologie et pronostic

[12]Hélène Marie-Béral
Revue francophone des laboratoires, février 2005, N°379

[13]Gluzman DF, SKlyarenko LM, Nadgornaya VA, Zavelevich MP.
Mature B-cellneoplasms in Chernobyl clean-up workers of

1986-1987 : summary of cytomorphological and immunocytochemical study in 25 years after Chernobyl accident. *Exp Oncol* 2011 ; 33 ; 47_51

[14] Puente XS, Pinyol M, Quesada V, Conde L, Ordonez GR, Villamor N, et al. Whole-genome sequencing identifies recurrent mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Nature* 2011 ; 475 : 101_5.

[15] B. Cazin, A. Delmer, F. Cymbalista, V. Leblonde, R. Letestu, V. Levy, O. Tournillac, X. Troussard. Leucémie lymphoïde chronique. *EMC- Hématologie* 2013;8(3) : 1-15 [Article 13-013-B-20]

[16] Xavier Troussarda, Michèle Maleta, Edouard Corneta. Phase précoce de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et concept de lymphocytose B monoclonale (MBL). *REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - JUIN 2011 - N°433*

[17] CII Trialists Collaboration Group. Chemotherapeutic options in chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis of the randomized trials. *J Natl. Cancer Inst* 1999;91:861-8.

[18] Leporrier M, Chevret S, Cazin B, Boudjerra N, Feugier P, Desablens B, et al. Randomized comparison of fludarabine, cap, and chop in 938 previously untreated stage b and c chronic lymphocytic leukemia patients. *Blood* 2001;98:2319-25.

[19] Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, Kolitz J, Elias L, Shepherd L, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000;343:1750-7.

[20] O'Brien S.M, Kantarjian H.M, Cortes J, Beran M, Koller C.A, Giles F.J, Lerner S, Keating M, Results of the fludarabine and cyclophosphamide combination regimen in Chronic lymphocytic leukemia, *J.Clin. Oncol*, 19(5) (2001) 1414-1420.

[21] O'Brien S.M, Kantarjian H, Thomas D.A, Giles F.J, Freireich E.J, Cortes J, Lerner S, Keating M.J, Rituximab dose-escalation trial in chronic lymphocytic leukemia, *J. Clin. Oncol*. 19(8) (2001) 2165-2170.

[22] Wierda W, O'Brien S, Wen S, Faderl S, Garcia-Manero G, Thomas D, Do K.H, Cortes J, Koller C, Beran M, Ferrajoli A, Giles F, Lerner S, Albitar M, Kantarjian H, Keating M, Chemo-Immunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia, *J Clin, Oncol*

[23] Coutre S, Rai K.R, Keating M.J, et al on Behalf of the Campath Study Group. Efficacy and Safety of alemtuzumab (Campth-1H) in refractory B-CLL patients treated on a compassionate basis, *Blood* 98(11) (2001) 365a.

[24] Dreger P, Corradini P, Kimby E, Michallet M, Milligan D, Schetelig J, et al. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: The ebmt transplant consensus. *Leukemia* 2007;21:12-7.

Web graphie:

[25]http://www.med.univmontp1.fr/enseignement/cycle_2/MIB/Referentiel_national_Hemato/163.pdf