

UNIVERSITE DE OUAGADOUGOU

-----  
Unité de Formation et de Recherche  
des Sciences de la Santé ( UFR/SDS )

-----  
SECTION MEDECINE  
----

Année universitaire 2003 - 2004

BURKINA FASO

-----O-----  
Unité - Progrès - justice

Thèse N° 20

**LES LEUCEMIES LYMPHOÏDES CHRONIQUES AU CENTRE  
HOSPITALIER UNIVERSITAIRE YALGADO OUEDRAOGO  
DE OUAGADOUGOU ( BURKINA FASO).**

A propos de 20 cas.

*Thèse*

*Présentée et soutenue publiquement le 07 avril 2004*

*Pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine (Diplôme D'ETAT)*

*Par NANA Sidzanbnoma Isaac, né le 08 novembre 1974 à Kokologho*

**Jury** :

**Directeur de thèse** :

Pr Joseph Y. DRABO

**Co-directeur** :

Dr Eric W.C. NACOULMA

**Président** : Pr Amadou SANOU

**Membres** : Dr Isa BLOT

Dr Eléonore KAFANDO

Dr Eric W.C. NACOULMA

# **LISTE DU PERSONNEL**

**UNIVERSITE DE OUAGADOUGOU**

-----  
**Unité de formation et de Recherche  
des Sciences de la Santé  
( UFR/SDS )**  
-----

Année Universitaire 2003/2004

**LISTE DES RESPONSABLES DE L'ADMINISTRATION CENTRALE**

Directeur	Pr. Ag. Mamadou SAWADOGO
Directeur Adjoint	Pr. Ag. Arouna OUEDRAOGO
Secrétaire Principal	M. Fakouo TRAORE
Service Administratif, Financier et Comptable	M. Lazare DOUAMBA
Scolarité	Mme Kadi ZERBO
Bibliothèque	Mme Mariam TRAORE

**LISTE DES ENSEIGNANTS DE L'UFR/SDS**  
**AU TITRE DE L'ANNEE 2003 / 2004**

**ENSEIGNANTS PERMANENTS**

**Professeurs titulaires**

DRABO Y. Joseph	Médecine Interne/Endocrinologie
GUIGUEMDE Tinga Robert	Parasitologie
GUISSOU Innocent Pierre	Pharmacologie & Toxicologie
SANOU Amadou	Chirurgie Générale et Digestive
SAWADOGO Alphonse	Pédiatrie
SONDO Blaise	Santé Publique
SOUDRE Bobilwindé Robert	Anatomie-Pathologique

**Maîtres de Conférences**

AKOTIONGA Michel	Gynécologie-Obstétrique
BOUGOUMA Alain	Gastro-Entérologie
CISSE Rabiou	Radiologie
DAO Blami	Gynécologie- Obstétrique
ILBOUDO Piga Daniel	Gastro-entérologie
KABORE Jean	Neurologie
KAM Ludovic	Pédiatrie
KI-ZERBO Georges	Maladies Infectieuses
LANKOANDE Jean	Gynécologie-Obstétrique
LENGANI Adama	Néphrologie
OUANGO Jean Gabriel	Psychiatrie

OUEDRAOGO Arouna	Psychiatrie
OUEDRAOGO Kongoré Raphaël	Chirurgie -Traumatologie
OUEDRAOGO/TRAORE Rasmata	Bactério-Virologie
OUOBA Kampadilemba	Oto Rhino Laryngologie
SANOU Issa *( en détachement)	Pédiatrie
SANOU Joachim	Anesthésie-Réanimation
SANO Daman	Chirurgie Viscérale
SAWADOGO Mamadou	Biochimie
TALL François René	Pédiatrie
TAPSOBA Théophile L.	Biophysique - Médecine Nucléaire
TRAORE Adama	Dermatologie Vénérologie
WANDAOGO Albert	Chirurgie Pédiatrique
ZABSONRE Patrice	Cardiologie

### **Maîtres-Assistants**

BAMBARA Moussa	Gynécologie-Obstétrique
BAMOUNI Y. Abel	Radiologie
BANDRE Emile	Chirurgie générale et digestive
BARRO Fatou	Dermatologie Vénérologie
BONKOUNGOU Pingwendé	Pédiatrie
DABOUE Arsène M. D.	Ophthalmologie
DAO Maïmouna / OUATTARA	ORL
KABRE Abel	Neurochirurgie
KAMBOU Timothée	Chirurgie Urologique
KARFO Kapouné	Psychiatrie

KYELEM Nicole Marie / ZABRE MEDA Nonfounikoun Dieudonné	Maladies Infectieuses Ophtalmologie
MILLOGO Françoise Danielle /TRAORE	Gynécologie-Obstétrique
MILLOGO Athanase	Neurologie
GOUMBRI / Olga LOMPO	Anatomie Pathologique
LOUGUE Claudine Léonie / SORGHO	Radiologie
NACRO Boubacar	Pédiatrie
NEBIE Lucie Valérie Adélaïde	Cardiologie
NIAKARA Ali	Cardiologie
NIAMPA Pascal Antoine	Dermatologie Vénérologie
NIKIEMA Jean Baptiste	Pharmacognosie
YE Diarra / OUATTARA	Pédiatrie
OUEDRAOGO Laurent	Santé Publique
OUEDRAOGO Nazinigouba	Réanimation / Physiologie
OUEDRAOGO Martial	Pneumo-Phtisiologie
OUEDRAOGO Théodore	Anatomie Humaine
SAMANDOULOGOU André K.	Cardiologie
SANGARE Lassana	Bactério-Virologie
SAWADOGO Appolinaire	Gastro-Entérologie
SEMDE Rasmané	Pharmacie Galénique
SERME Abdel Karim	Gastro-Entérologie
SOME Issa Touridomon	Chimie Analytique
THIEBA Blandine	Gynécologie-Obstétrique
TOURE Boubakar	Gynéco-Obstétrique
TRAORE Abdoulaye	Santé Publique
TRAORE Antoinette / BELEM	Pédiatrie

TRAORE Lady Kadidiatou

Parasitologie

TRAORE Si Simon

Chirurgie Viscérale

ZOUBGA Alain

Pneumologie

ZOUNGRANA Robert O.

Physiologie Humaine

### **Assistants**

DA S. Christophe

Chirurgie Traumatologique

KABRE Elie

Biochimie

KAFANDO Eléonore

Hématologie

KERE Moussa

Santé Publique

NACOULMA Eric

Hématologie

NACOULMA Innocent

Orthopédie-Traumatologie

OUEDRAOGO Dieudonné

Chirurgie maxilo-faciale

OUEDRAOGO Z. Théodore

Santé Publique

SAKANDE Jean

Biochimie

SANON Aurélien Jean

Chirurgie Digestive

SANOU Idrissa

Bactério-Virologie

SEKOULE Syranyan

Psychiatrie

### **Enseignants à temps plein**

Hamadé OUEDRAOGO

Anesthésie-Réanimation  
physiologie

Moussa OUEDRAOGO

Pharmacologie

Rigobert THIOMBIANO

Maladies Infectieuses

# *DEDICACES*

## DÉDICACE

*Je dédie ce travail ...*

### ***A DIEU le tout puissant***

#### ***A mon père (in memoriam)***

*L'expression particulière de votre amour paternel à mon égard et votre dévouement à me mettre sur le chemin de la réussite resteront inoubliables pour moi. Dieu vous a rappelé mais vous vivez toujours dans nos cœurs. A chaque fois que je pense à vous, je me sens envahi par un sentiment de sécurité. Que votre âme repose en paix !*

#### ***A ma mère***

*Malgré toutes les difficultés que vous avez dû endurer, votre soutien, votre amour et vos encouragements ne m'ont jamais fait défaut. Vos bénédictions maintes fois réitérées ont sans doute été entendues. Puisse ce modeste travail vous satisfaire et vous rendre heureuse.*

#### ***A mon frère Vincent (in memoriam)***

*De toi, je garde l'image d'un frère courageux, combatif et soucieux de sa famille. Ce courage et cette combativité sont restés pour moi une source d'inspiration. Repose en paix !*

## ***A mes frères et sœurs***

*Votre soutien ne m'a jamais fait défaut. Que le lien de sang qui nous unit se renforce afin que nous restions solidaires à jamais.*

## ***A l'oncle NANA Michel et sa famille***

*Vous avez tenu à m'amener à vos côtés pour m'envelopper de vos mains protectrices et bienveillantes. Que Dieu vous donne longue vie, afin que vous puissiez guider encore longtemps nos pas.*

## ***A la grande famille NANA***

## ***A KOMBASSERE Michel et sa famille***

*A tous mes enseignants du primaire, du secondaire et du supérieur.*

*A mes camarades : Mamadou, Emmanuel, Lionel, Marcellin, Haleh, Alain, Seïdou, Irené, René, Patrick, Albert, Aristide, Aimé, Alfred, Toma, Guillaume, Justin... Soyons solidaires dans la vie professionnelle.*

*A mes promotionnaires du primaire, du secondaire et du supérieur.*

*A tous les malades souffrant de LLC. Puisse ce travail apporter un plus dans la prise en charge de cette affection !*

*A tous ceux qui me sont chers et dont je n'ai pu citer les noms. Sachez que ma pensée va vers vous.*

## *REMERCIEMENTS*

---

## REMERCIEMENTS

*Nos remerciements s'adressent...*

*A tout le personnel du service de médecine interne du CHU-YO*

*A tout le personnel du laboratoire d'hématologie de l'UFR/SDS*

*A DIASSO Gustave à la direction de l'hôtellerie et de tourisme*

*A NANA Emmanuel à l'Intendance militaire*

*A SAWADOGO Xavier au ministère du commerce*

*A tonton KABORE Laurent et son épouse*

*Au Mmes BOYARM Mominata, COMPAORE Cécile, KABORE Georgette,  
SANOU Odile, DIARRA Katio, SOMA Suzane et tout le personnel de  
l'AFAFSI*

*A la tante Clarisse au service allemand du développement*

*Au beau-frère KABORE B. François*

*A mon cousin NIKIEMA Barnabé*

*A Mme NANA Eléonore*

*A WANGRAWA Micheline*

*Au Dr SOME Jean-François au PAMAC*

*Au Dr HIEN D. Alain à MSF*

*A tout le personnel du CIC-Doc*

*A KABORE Edgar au Centre Multi-Media III*

*Au personnel de la bibliothèque de l'UFR/SDS*

*A tous ceux, qui d'une façon ou d'une autre, ont contribué à l'élaboration de ce document.*

---

*A NOS MAÎTRES ET JUGES*

## **A NOS MAÎTRES ET JUGES**

*A notre maître et président du jury,*

**Monsieur le Docteur Amadou SANOU,**

*Professeur titulaire de chirurgie générale et digestive,*

*Chef du département de chirurgie et spécialités chirurgicales au CHU-YO,*

*Chef du module d'Hématologie cancérologie à l'UFR/SDS.*

*Vous nous faites un grand privilège en acceptant de présider le jury de notre thèse, et ce, nonobstant vos multiples occupations. Vos grandes connaissances théoriques et pratiques de la médecine et vos qualités humaines font de vous une richesse pour toute la nation entière. Que Dieu vous donne longue vie afin que nous puissions toujours nous cultiver auprès de l'immense bibliothèque de médecine que vous êtes.*

*Profond respect.*

*A notre maître et directeur de thèse,*

**Monsieur le professeur Y. Joseph DRABO,**

*Chef de service de Médecine interne du CHU-YO.*

*Malgré vos nombreuses sollicitations, vous avez su trouver le temps nécessaire pour nous guider dans ce modeste travail.*

*Votre simplicité et vos grandes qualités humaines et scientifiques nous ont toujours fascinés. Vous êtes un modèle pour nous. Veuillez, cher maître, accepter nos sincères remerciements. Que DIEU vous bénisse !*

---

*A notre maître et co-directeur,  
**Monsieur le Docteur Eric W.C. NACOULMA,**  
Assistant en hématologie à l'UFR/SDS.*

*Nous sommes ravis d'être au terme de ce travail que vous nous avez inspiré et guidé. Nous ne saurions vous témoigner à sa juste mesure notre profonde reconnaissance. Veuillez, bien au-delà de nos insuffisances, considérer ce document comme une preuve de votre incitation au travail.*

*Vos qualités humaines et professionnelles suscitent en nous le souhait de continuer à travailler à vos côtés.*

*Sincères remerciements.*

*A notre maître et juge,  
**Madame le docteur Eléonore KAFANDO,**  
Assistant d'hématologie à l'UFR/SDS,  
Responsable adjointe du laboratoire de biologie du CHU-CDG.*

*En acceptant de juger ce travail, vous faite une fois encore preuve d'une disponibilité exemplaire dans l'encadrement de vos élèves. Dès nos premiers pas dans l'apprentissage de la médecine, nous avons bénéficié de votre encadrement de qualité ; et tout au long de l'élaboration de ce document, vous n'avez cessé de nous encourager.*

*Votre simplicité, votre sens profond des rapports humains et votre ardeur au travail nous ont toujours fascinés.*

*Qu'il nous soit permis de vous exprimer ici notre profonde gratitude et notre profond respect. Merci du fond du cœur !*

*A notre Maître et Juge,  
Madame le Docteur Isa BLOT,  
Enseignante d'hématologie.*

*Nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant spontanément de juger notre travail et ce malgré vos multiples occupations.*

*Vos immenses connaissances scientifiques nous permettront sans doute d'améliorer ce document. Qu'il nous soit permis de vous témoigner notre profonde reconnaissance. Merci du fond du cœur !*

**L'UFR/SDS a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.**

## SOMMAIRE

INTRODUCTION – ENONCE DU PROBLEME	1
GENERALITES	3
I. HISTORIQUE	3
II. EPIDEMIOLOGIE	4
III. ETHIOPATOGENIE	4
1 Les facteurs étiologiques	4
2 Cytogénétiques	5
IV. PHYSIOPATHOLOGIE	7
1 Précurseur tumoral	7
2 Rôle de l'apoptose	8
3 Déficit immunitaire et auto-immunité	8
V. LES ELEMENTS DU DIAGNOSTIC	9
1 Type d description : LLC type B du sujet âgé.	9
2 Formes cliniques	13
3 Diagnostic	17
VI. EVOLUTION	22
1 Evolution naturelle	22
2 Evolution sous traitement	22
VII. PRONOSTIC	23
1 Classification pronostiques	23
2 Autres marqueurs de mauvais pronostic	25

VIII	TRAITEMENT	27
1	Buts du traitement	27
2	Moyens du traitement	28
3	Indications	34
	NOTRE ETUDE	37
I.	OBJECTIFS	37
1	Objectif général	37
2	Objectifs spécifiques	37
II.	METHODOLOGIE	38
1	Cadre de l'étude : le Centre Hospitalier Universitaire Yalgado OUEDRAOGO	38
2	Méthode	39
III.	RESULTATS	43
1	Epidémiologie	43
2	Signes cliniques	44
3	Signes para cliniques	47
4	Classification pronostique	52
5	Traitement	53
6	Evolution	55
	DISCUSSION	60
I.	LES BIAIS DE L'ETUDE	60
1	Biais de sélection	60
2	Biais d'information ou d'observation	60

---

II.	ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES	61
1	La fréquence	61
2	Le sexe	62
3	L'âge	63
4	La provenance	63
5	La catégorie socioprofessionnelle	64
III.	ASPECTS CLINIQUES	64
1	Le délai du diagnostic	64
2	Les circonstances de découverte	65
3	Les signes cliniques	65
IV.	ASPECTS PARACLINIQUES	66
1	La lymphocytose sanguine	66
2	L'anémie	67
3	La thrombopénie	67
4	Le myélogramme	68
5	L'électrophorèse des protéines et la vitesse de sédimentation	68
V.	CLASSIFICATIONS PRONOSTIQUES	69
VI.	ASPECTS THERAPEUTIQUES	70
VII.	ASPECTS EVOLUTIFS	71
	CONCLUSION	72
	SUGGESTIONS	73
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	74

---

## LISTE DES TABLEUX

### Tableaux des généralités

Tableau I	Phénotypes habituels des hémopathies lymphoïdes B	21
Tableau II	Critères d'évaluation thérapeutique de la LLC du National Cancer Institute (NCI) et l'International Workshop (IW)	23
Tableau III	Classification de RAI	24
Tableau IV	Classification de Binet	25

### Tableaux de notre étude

Tableau I	Principaux symptômes lords du diagnostic	45
Tableau II	Valeurs moyennes de la formule leucocytaire	49
Tableau III	Valeurs moyennes des éléments du myélogramme	51
Tableau IV	Répartition des malades selon la classification de RAI	53
Tableau V	Répartition des malades selon la classification de BINET	53
Tableau VI	Tableau récapitulatif des traitements antimicrobiens prescrits	55
Tableau VII	Répartition des infections survenues chez nos malades	58
Tableau VIII	Répartition des cas de LLC en fonction de la classification de RAI et du pays	70

## **LISTE DES FIGURES**

Figure 1	Répartition des patients selon la tranche d'âge	44
Figure 2	Répartition des patients selon la taille de la rate	46
Figure 3	Répartition des patients selon la lymphocytose sanguine	48
Figure 4	Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine	49
Figure 5	Evolution du nombre des malades en fonction du statut évolutif	57

## **LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS**

<b>ADN</b>	<i>Acide désoxyribonucléique</i>
<b>AHAI</b>	<i>Anémie hémolytique auto-immune</i>
<b>ARN</b>	<i>Acide ribonucléique</i>
<b>ATM</b>	<i>Ataxia Telangiectasia Mutated gene</i>
<b>BCL1</b>	<i>B cell CLL/Lymphoma 1</i>
<b>BCL2</b>	<i>B cell CLL/Lymphoma 2</i>
<b>CD</b>	<i>Classe de Différenciation</i>
<b>CHU-YO</b>	<i>Centre Hospitalier Universitaire Yalgado</i>
	<b>OUEDRAOGO</b>
<b>C-myc</b>	<i>Gène cellulaire de la myélocytomatose aviaire</i>
<b>FAB</b>	<i>French -American-British</i>
<b>GVHD</b>	<i>Graft Versus Host Disease</i>
<b>GVL</b>	<i>Graft versus leukemia</i>
<b>HLA</b>	<i>Human leukocyte antigen</i>
<b>HTLV-1</b>	<i>Human T Lymphoma Virus 1</i>
<b>Ig</b>	<i>Immunoglobuline</i>
<b>IL</b>	<i>Interleukine</i>
<b>IPI</b>	<i>International Pronostic Index</i>
<b>IW</b>	<i>International workshop</i>
<b>LDH</b>	<i>Lactico-déshydrogénase</i>
<b>LLC</b>	<i>Leucémie Lymphoïde Chronique</i>
<b>LM</b>	<i>Lymphome du Manteau</i>
<b>LMC</b>	<i>Leucémie lymphoïde chronique</i>
<b>LPL</b>	<i>Leucémie prolymphocytaire</i>
<b>LSLV</b>	<i>Lymphome splénique à lymphocytes villeux</i>

<i>LTr</i>	<i>Leucémie à Tricholeucocytes</i>
<i>LTr-v</i>	<i>Leucémie à Tricholeucocytes variantes</i>
<i>NCI-WG</i>	<i>National cancer institute working group</i>
<i>NK</i>	<i>Natural Killer</i>
<i>PCR</i>	<i>Polymerise chain reaction</i>
<i>TD</i>	<i>Temps de doublement</i>
<i>TK</i>	<i>Thymidine Kinase</i>
<i>VS</i>	<i>Vitesse de sédimentation</i>

**PREMIERE PARTIE :**  
**GENERALITES**

## INTRODUCTION - ENONCE DU PROBLEME

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une maladie maligne du tissu lymphoïde, définie par l'accumulation, dans le sang et dans la moelle osseuse, de lymphocytes d'aspects matures. Ces lymphocytes sont monoclonaux, le plus souvent de type B, incapables de différenciation complète [58]. Elle fait partie des syndromes lymphoprolifératifs qui sont un groupe de maladies malignes caractérisées par la multiplication anormale de lymphocytes, avec ou sans passage de ceux-ci dans le sang.

Bien qu'ayant été décrite il y a près d'un siècle, elle a pendant longtemps été négligée par les hématologistes. C'est ainsi qu'en 1998, au forum consacré à la LLC, Michel ROCHAND déclarait : « considérée pendant un siècle comme une maladie chronique, lente, touchant surtout les sujets âgés, la leucémie lymphoïde chronique a longtemps suscité l'attentisme ou la modération, visant plus le confort ou la compassion que la guérison jugée inaccessible » [51]. Ces dernières années, son individualisation nette des autres syndromes lymphoprolifératifs chroniques qui a été rendue possible grâce aux progrès de l'immunologie, la démonstration de l'utilité des classifications pronostiques dont celle de RAÏ [48], et surtout l'apparition de nouveaux traitements jugés efficaces [12 ; 41], tous ces facteurs ont entraîné un regain d'intérêt pour cette maladie.

Sa place dans l'échiquier des hémopathies malignes est importante. Son incidence annuelle est estimée entre 2 et 6 nouveaux cas pour 100000 habitants en occident [10], et respectivement de 3,9 et de 2 nouveaux cas pour 100000 hommes et 100000 femmes aux Etats Unis. Elle vient au premier rang des hémopathies malignes dans ces deux régions avec des taux respectifs de 30% et de 33% [10 ; 30].

En Afrique, face à l'ampleur historique des maladies endémiques telles le paludisme, des maladies épidémiques telles le choléra, et plus récemment l'infection à VIH, les études sur la maladie cancéreuse du tissu hématopoïétique en général et particulièrement sur la LLC se trouvent reléguées au second plan. Néanmoins quelques études publiées sur cette affection font état d'une prévalence variable suivant les pays. Certaines séries la placent, en effet, au premier rang de toutes les leucémies de l'adulte avec des taux atteignant 33% des leucémies en Côte d'Ivoire [62], 38,2% en République Démocratique du Congo

[27] et 40% au Nigeria [33]. En république Soudanaise cependant, elle ne représente que 13,1% des hémopathies malignes [2]. L'inexistence de laboratoires bien équipés fait que ces études sont le plus souvent épidémiocliniques que biologiques.

Au Burkina Faso, SANON avait noté que les cancers du tissu hématopoïétique représentaient 6,34% de tous les cancers observés au Centre Hospitalier Universitaire Yalgado Ouédraogo (CHU-YO) [52], mais aucune étude sur la LLC n'est encore disponible selon nos investigations.

De nos jours, il est admis que lorsque la maladie est découverte à un stade précoce, elle ne requiert qu'une simple surveillance qui dispense souvent pendant longtemps des chimiothérapies agressives et coûteuses [10 ; 41 ; 58], bien au-delà des moyens de nos populations. Malheureusement ce n'est pas toujours le cas au CHU-YO, où la plupart des malades souffrant de LLC sont découverts à des stades déjà avancés nécessitant d'emblée une thérapeutique.

Ce travail préliminaire que nous entreprenons au CHU-YO se veut une contribution à l'étude des LLC dans notre pays, dans l'optique d'une possible amélioration de leur prise en charge.

Notre développement s'articulera sur trois (03) axes principaux. Après les généralités sur la LLC, nous présenterons la méthodologie et les résultats de notre étude, puis nous ferons un commentaire de ces résultats.

Des recommandations seront faites au terme de notre travail.

## **GENERALITES**

### **I. HISTORIQUE**

L'histoire de la LLC débute au 19<sup>ème</sup> siècle conjointement avec celle des leucémies d'une manière générale. En effet, dès 1840 VIRCHOW différenciait deux types de leucémies chroniques. L'une était dite « splénique », l'autre « lymphatique » ; cette dernière étant caractérisée par une légère augmentation du volume de la rate, des polyadénopathies et une augmentation du nombre des globules blancs non granuleux dans le sang. Il précisait que ces cellules en grande quantité dans le sang ressemblaient à celles trouvées au niveau des adénopathies. Toujours selon lui, ce dernier type de leucémie était principalement en relation avec une pathologie ganglionnaire plutôt qu'avec une pathologie de la rate [30].

Grâce aux techniques histochimiques introduites par EHRLICH en 1890, TURK établissait en 1903 un lien de parenté entre les cellules leucémiques de la LLC et celles des lymphosarcomes, et proposait alors le terme de lymphomatose pour désigner plusieurs désordres lymphoprolifératifs dont la LLC.

La reconnaissance de la LLC comme une entité clinique distincte est survenue en 1924 avec la description par MINOT et ISAAC de l'histoire naturelle de 98 patients atteints de LLC [24]. Ils évoquèrent à l'occasion le caractère malin de l'affection, jadis considérée comme bénigne. Les agents alkylants et les glucocorticoïdes furent par la suite utilisés avec une certaine efficacité dans sa prise en charge. Mais il faut attendre la seconde moitié du 20<sup>ème</sup> siècle, pour qu'à la faveur des importants progrès de l'immunologie, de la génétique et des techniques de biologie moléculaire, on puisse voir apparaître une définition claire et une meilleure maîtrise de la physiopathologie de la LLC, permettant de nouvelles approches thérapeutiques plus efficaces.

### **II. EPIDEMIOLOGIE**

Exceptionnelle avant 40 ans, la LLC atteint dans 90% des cas des sujets de plus de 50 ans. En occident où elle représente la leucémie la plus fréquente (30% des leucémies), son incidence annuelle est comprise entre 2 et 6 nouveaux cas pour 100000 habitants. Cette incidence augmente avec l'âge : 5 pour 100000

après 50 ans, et 30 pour 100000 après 80 ans. La répartition homme/femme est respectivement de 65% et de 35% [18 ; 19].

Aux Etats Unis l'incidence annuelle selon le sexe est de 3,9 pour 100000 hommes contre 2 pour 100000 femmes [30].

La LLC est rare en Asie, ne représentant que moins de 5% de tous les cas de leucémies [30].

En Afrique, la prévalence de la maladie varie selon les études. Elle représente 40% des leucémies au Nigeria [33], alors qu'au Zimbabwe [35] et au Soudan [2] c'est la moins fréquente des leucémies avec respectivement 20% et 13%.

### **III. ETIOPATHOGENIE**

La cause première de la LLC reste inconnue jusqu'à nos jours. Mais certains facteurs sont reconnus comme ayant un rôle plus ou moins important dans la survenue de la maladie.

#### **1. LES FACTEURS ETIOLOGIQUES**

##### **1.1. Les facteurs environnementaux**

Plusieurs auteurs ont souligné le rôle joué par certains facteurs environnementaux dans la survenue de la maladie. Une augmentation du risque a, en effet, été évoquée dans différentes professions, notamment chez les producteurs de soja, les utilisateurs d'herbicides, les travailleurs dans l'industrie du caoutchouc ou de l'amiante, ainsi que chez les personnes soumises de façon chronique à des champs électromagnétiques. Il a aussi été identifié chez des patients atteints de LLC, des anticorps spécifiques du virus de l'hépatite C, ce qui laisse penser que ce virus jouerait un rôle dans la leucémogénèse [30]. Cependant plusieurs études mises en route pour vérifier ou confirmer l'association de la LLC à l'un ou l'autre de ces facteurs ont échoué [24 ; 30].

En dépit de l'expression du récepteur pour le virus d'Epstein Barr, les lymphocytes B de la LLC résistent à l'infection par ce virus, sauf dans de rares cas. Ce qui fait dire que ce virus ne joue aucun rôle dans cette maladie [58].

## **1.2. Les facteurs héréditaires**

Contrairement aux facteurs environnementaux, l'étude des fréquences de la maladie a montré que des facteurs génétiques contribuent probablement au développement de la maladie. Son incidence varie, en effet, selon les pays, allant de 2,5% de toutes les leucémies au Japon jusqu'à 38% au Danemark. Cette faible incidence dans la population d'origine japonaise se retrouve chez les japonais ayant émigré à Hawaii, tandis qu'en Israël l'incidence est plus élevée chez les immigrants européens que ceux d'Asie et d'Afrique. On note aussi une prédisposition familiale, le risque étant accru de 2 à 7 fois pour la famille au premier degré, avec un phénomène d'anticipation (apparition de plus en plus précoce de la maladie au cours des générations) [24 ; 58].

## **2. CYTOGENETIQUE**

L'étude du caryotype dans la LLC n'a pas permis de connaître le processus de sa leucémogénèse. Les anomalies qui y sont rencontrées sont le plus souvent des gains ou des pertes de matériels génétiques. Néanmoins il est apparu ces dernières années que les anomalies du caryotype pouvaient constituer un facteur pronostique indépendant dans cette maladie [25]. En utilisant des méthodes sensibles comme les techniques d'hybridation in situ, des anomalies du caryotype sont retrouvées dans 50 à 80% des cas. Ces anomalies rencontrées peuvent être de nombre ou de structure.

### **2.1. Les anomalies de nombre**

Plusieurs cas d'anomalies de nombre ont été observés au cours des LLC. La plus fréquente est la trisomie 12 qui a été mise en évidence dès 1980 par Gahrton, et représente environ un tiers des anomalies [31]. Elle est soit isolée ou associée à d'autres anomalies de nombre ou de structure, et est spécifiquement liée aux cellules B leucémiques. Plus récemment, les techniques d'hybridation in situ ont permis d'observer cette anomalie avec une plus grande fréquence. Cette fréquence semble être liée au stade de la maladie.

La trisomie 12 n'est habituellement pas détectable au moment du diagnostic, et se retrouve principalement dans les cellules leucémiques des patients à un stade avancé de la maladie ou développant une transformation en syndrome de RICHTER. La plupart des études suggèrent que la trisomie du 12

serait acquise au cours de l'évolution de la maladie, et n'interviendrait donc pas dans l'étiopathogénie [30].

Les autres anomalies de nombre, plus rares, sont représentées par les trisomies 3 ; 8 ; 9 ; 16 et 18 [25 ; 45].

## 2.2. Les anomalies de structure

Il s'agit principalement des translocations et des délétions. Elles intéressent surtout les chromosomes 14, 13, 11, 6 et 18. Les plus importantes sont :

- **l'anomalie 14q+** est due très souvent à une translocation  $t(11;14)(q13;q32)$  qui réalise un q- et un q+. La bande 14q32 est connue comme porteur du gène des chaînes lourdes d'immunoglobulines, et la bande 11q13 coderait pour une séquence génique particulière appelée BCL1 (B cell leukemia/ lymphoma-1). Mais cette anomalie 14 q+ est plus fréquente dans d'autres syndromes lymphoprolifératifs tels le lymphome du manteau et la leucémie à prolymphocytes ;
- **l'anomalie du chromosome 13** qui se situe au niveau de la bande q14, par translocation ou par délétion. Cette bande est d'un intérêt théorique car porteuse du locus RB (Retinoblastoma), gène supresseur de tumeur. La perte de cet effet supresseur de tumeur requiert la perte des deux allèles. Mais ce gène, dont il n'a été observé que des délétions mono-alléliques, serait innocent [47] ;
- **la délétion 11q22-23** représente 13 à 19% des anomalies. Elle s'observe dans les LLC tumorales et de mauvais pronostic. Le gène ATM ( ataxia-telangiectasia mutated gène) est localisé dans cette partie du chromosome et pourrait être impliqué dans la maladie. Cependant, malgré des travaux récents montrant des mutations de ce gène dans la LLC, ce phénomène n'est observé que dans un nombre marginal des cas ;

- la **délétion 6q** est retrouvée dans 5% des cas et touche deux régions, 6q21-23 ou 6q25-27. Aucun gène n'a à l'heure actuelle été identifié dans ces régions.

### **2.3. Rôle des oncogènes**

Certains oncogènes ont été incriminés dans l'étiopathogénie de la LLC :

- l'oncogène **bcl2** (B cell leukemia-2), caractérisé par son rôle anti-apoptotique, est habituellement surexprimé dans la maladie bien que non réarrangé. On pense que cette surexpression pourrait contribuer à la longévité anormalement élevée des cellules leucémiques. Il est localisé sur le bras long du chromosome 18 ;
- l'oncogène **c-myc** (gène cellulaire de la myélocytomatose aviaire), inducteur puissant de l'apoptose, n'est pratiquement pas exprimé dans la LLC et l'hypothèse proposée est que, ne pouvant pas s'opposer à bcl2, il en résulte un blocage en phase G0 des cellules lymphoïdes [40] ;
- le gène **p53**, porté par le chromosome 17, est un régulateur négatif de la croissance cellulaire. Il est aussi impliqué dans l'apoptose, en accélérant la mort des cellules tumorales surtout en présence des agents antimitotiques. Dans la LLC une mutation ou une délétion de ce gène est retrouvée dans 10 à 15% des cas et signe toujours des formes graves de la maladie. Ces anomalies pourraient survenir au cours de l'évolution de la maladie, notamment en cas de syndrome de RICHTER, conférant un avantage prolifératif aux cellules mutées qui deviennent résistantes aux antimitotiques [24] .

## **IV. PHYSIOPATHOLOGIE**

### **1. Précurseur tumoral**

L'équivalent du lymphocyte B de la LLC a été retrouvé au niveau du ganglion sur la bordure du centre germinatif, puis dans la rate et dans les amygdales. Il représente 15% des cellules B du sang normal. L'étude de leur fonction anticorps a montré que ces cellules correspondent fréquemment à des lymphocytes B impliqués dans la production d'autoanticorps. Leur nombre est

augmenté dans les affections auto-immunes. La LLC semble ainsi avoir pour origine l'expansion d'un sous clone minoritaire de lymphocytes normaux dont certaines cellules ont subi une transformation maligne [40].

La nature clonale de la prolifération a été prouvée par l'expression à la surface des cellules d'une seule chaîne légère d'immunoglobuline kappa ou lambda et d'une seule chaîne lourde portant le même déterminant idiotypique et la même spécificité antigénique que la chaîne légère. Elle a aussi été confirmée par l'étude des réarrangements des gènes des Ig [24 ; 40].

## **2. Rôle de l'apoptose**

La LLC est une maladie accumulative des lymphocytes B, bloqués en phase G0 du cycle cellulaire. Contrairement aux lymphocytes B normaux, les lymphocytes B de la LLC meurent spontanément par apoptose lorsqu'ils sont cultivés *in vitro*. Et l'aptitude de ces cellules à entrer en apoptose *in vitro* est corrélée avec l'évolution clinique, suggérant qu'un phénotype de résistance à l'apoptose apparaît en même temps que la progression de la maladie. *In vivo*, l'apoptose est majorée par des médicaments tels les corticoïdes, le chlorambucil et la fludarabine.

## **3. Déficit immunitaire et auto-immunité**

Une hypogammaglobulinémie est fréquemment observée dans la maladie, avec un défaut de réponse par des anticorps spécifiques à de nouveaux antigènes ; ce qui peut expliquer la fréquence des accidents infectieux, mais aussi les manifestations auto-immunes rencontrées. La pathogénie de cette hypogammaglobulinémie est mal connue, mais on pense que des troubles de la dynamique de la surface des lymphocytes et de l'excrétion des immunoglobulines synthétisées seraient à son origine.

Les autoanticorps responsables des manifestations auto-immunes sont des IgG polyclonales, de forte affinité, et donc non sécrétées par le clone malin. Il semble que l'hypogammaglobulinémie entraînerait un dysfonctionnement du réseau idiotypique ; ainsi les anticorps anti-idiotypes dirigés contre les clones auto-immuns pourraient ne plus être sécrétés [29].

## **V LES ELEMENTS DU DIAGNOSTIC**

### **1. Type de description : LLC type B du sujet âgé**

#### **1.1. Manifestations cliniques**

##### **a. Circonstances de découverte**

Elles sont variables :

- systématiques sur un hémogramme chez un sujet en bonne santé apparente ;
- devant des adénopathies ou une splénomégalie. La découverte devant une splénomégalie est assez fréquente en Afrique [5] ;
- devant une altération de l'état général ;
- rarement à l'occasion de complications infectieuses ou auto-immunes, notamment une anémie hémolytique auto-immune.

##### **b. Les signes généraux**

Ils ne sont pas toujours présents ; on peut retrouver une asthénie, un amaigrissement ou une fébricule.

##### **c. Les signes physiques**

###### **\* Les adénopathies**

Retrouvées dans environ 70% des cas, elles sont classiquement bilatérales, symétriques, indolores et mobiles. Les aires ganglionnaires les plus concernées sont axillaires, cervicales et inguinales. L'atteinte d'autres aires ganglionnaires superficielles ou profondes est possible.

###### **\* La splénomégalie**

Présente dans 20% des cas, elle est généralement de taille modérée, sauf à un stade avancé de la maladie où elle peut être importante. Elle s'associe très souvent aux adénopathies.

###### **\* L'hépatomégalie**

Elle est retrouvée dans 5 à 10% des cas et généralement de taille modérée.

### **\* Les autres signes cliniques**

L'atteinte d'autres organes comme les amygdales, la peau, le tube digestif, la plèvre et les poumons est possible mais rare [58].

## **1.2. Examens paracliniques**

### **a. L'hémogramme**

Il est indispensable au diagnostic. Au niveau de la lignée blanche, on note une lymphocytose qui est un signe constant, indispensable pour porter le diagnostic. Le seuil au-dessus duquel on peut évoquer l'existence d'une LLC est de  $5 \cdot 10^3/\text{mm}^3$ . Cette lymphocytose est variable d'un patient à l'autre, et peut aller jusqu'à plus de  $200 \cdot 10^3/\text{mm}^3$  de lymphocytes. Le phénomène de leucostase est possible mais exceptionnellement observé [40 ; 58].

Sur le plan qualitatif, il s'agit de petits lymphocytes d'aspect mature qui sont très proche des lymphocytes normaux. Des prolymphocytes peuvent être observés, mais leur taux ne doit pas excéder 10% des lymphocytes. Entre 10% et 55% de prolymphocytes, on parle de LLC mixte [60]. Si un frottis est fait, on peut retrouver des cellules altérées avec des noyaux nus appelés « Ombres nucléaires de Gümprrecht » [30 ; 58].

Une neutropénie est souvent retrouvée, mais elle peut manquer surtout au début de la maladie.

Sur la lignée rouge, une anémie avec un taux d'hémoglobine en dessous de 10g/dl est retrouvée dans 8 à 10% des cas. La numération des réticulocytes aide à préciser le mécanisme d'apparition de cette anémie.

Le taux de plaquettes est abaissé dans environ 10% des cas.

### **b. Le myélogramme**

La moelle est normo ou hypercellulaire avec une infiltration lymphocytaire franche, supérieure à 30% des éléments. Cette lymphocytose est constituée par des lymphocytes semblables à ceux retrouvés dans le sang. Le myélogramme peut être normal malgré une lymphocytose sanguine ; ce qui ne suffit pas pour récuser le diagnostic mais doit faire effectuer une biopsie de moelle osseuse. Dans les pays développés, le développement de l'étude immunophénotypique des

lymphocytes sanguins, qui est maintenant systématique, a fait perdre au myélogramme son intérêt diagnostique [58].

### **c. La biopsie de moelle osseuse**

Non indispensable au diagnostic, sauf dans les formes nodulaires où le myélogramme peut revenir normal, elle permet surtout de mieux quantifier l'infiltration médullaire. Elle montre une moelle hypercellulaire avec disparition des adipocytes ; il n'existe pas de fibrose réticulinique. Quatre types d'infiltration sont décrits : nodulaire, interstitielle modérée, mixte ( nodulaire et interstitielle, ou interstitielle à renforcement focaux ) et diffuse. L'aspect diffus retrouvé d'emblée à la biopsie osseuse est corrélé avec un mauvais pronostic de la maladie.

### **d. La biopsie ganglionnaire**

Elle n'est pas nécessaire au diagnostic de LLC sauf dans les cas où se pose un problème de diagnostic différentiel. Le ganglion est envahi de façon diffuse par les même cellules lymphoïdes que celles observées dans le sang et la moelle.

### **e. L'immunophénotypage**

L'apport de l'immunologie dans l'étude des syndromes lymphoprolifératifs est inestimable. En effet, ces syndromes ont pu être scindés en deux grandes catégories B et T, grâce à leur caractérisation immunologique. L'utilisation d'assez larges panels d'anticorps monoclonaux a permis d'établir à l'intérieur de ces grandes catégories, un immunophénotype plus ou moins caractéristique de chaque entité morphologique. Ainsi de nos jours, on peut porter le diagnostic de bon nombre de syndromes lymphoprolifératifs à partir de l'immunophénotypage.

Dans le cas de la LLC, la particularité du phénotype se fonde sur les caractéristiques suivantes :

- les cellules tumorales expriment les marqueurs pan B CD19, CD20, CD24 avec cependant une faible densité d'expression du CD20 par rapport aux cellules B normales ;

- le CD22 et le FMC7, généralement exprimés dans les autres hémopathies lymphoïdes voisines, ne le sont pas habituellement dans la LLC ;
- les lymphocytes de la LLC expriment de faible taux d'Ig de membrane, dix fois moins abondante que chez les lymphocytes normaux ou les lymphocytes d'autres pathologies lymphoïdes ;
- ils expriment un récepteur pour les hématies de souris ;
- le CD5, marqueur de cellules T matures et d'une sous population mineure de cellules B, est exprimé dans 93% des LLC [10 ;40 ; 60].

Matutes a proposé un score prenant en compte cinq critères, chacun coté à 1 :

- \* la présence de faible taux d'Ig S ;
- \* l'expression du CD5 ;
- \* l'expression du CD23 ;
- \* la très faible expression du CD79b ;
- \* et l'absence d'expression du FMC7.

La présence d'au moins quatre de ces critères affirme le diagnostic de LLC. Un score inférieur à 4 doit faire discuter d'autres diagnostics [38].

#### **f. Les autres examens paracliniques**

Une fois le diagnostic posé, un bilan initial doit être fait. Ce bilan se compose habituellement :

- **du bilan immunitaire comprenant :**

- \* l'électrophorèse des protéides ou mieux l'immunoélectrophorèse qui montre dans 30 à 50% des cas une hypogammaglobulinémie, et dans 5 à 10% des cas un composant monoclonal le plus souvent de type IgM ou IgG ;

- \* le test de coombs direct dont la positivité retrouvée chez environ 5% des patients nécessite la recherche d'une hémolyse et impose la prudence dans l'utilisation des analogues de purines ;

- **d'un bilan biologique général** avec le dosage de l'acide urique, de la glycémie, et l'évaluation de la fonction rénale ;

- **d'une recherche d'éléments pronostiques** par l'étude du caryotype, le dosage des LDH sériques, de la  $\beta$ -2 microglobuline et des CD23 solubles ;

- **d'un bilan radiologique**, à la recherche d'adénopathies profondes pouvant être mises en évidence à la radiographie du thorax et à l'échographie abdominale. Le scanner abdomino-pelvien n'est pas demandé systématiquement.

## **2. Formes cliniques**

### **2.1. Les formes symptomatiques**

Elles sont multiples : formes tumorales ; formes bruyantes révélées par une hémolyse aiguë ou une pneumopathie abcédée.

Deux formes méritent d'être isolées :

**a. formes débutantes sans syndrome tumoral** de plus en plus fréquentes surtout dans les pays développés, et découvertes sur un hémogramme effectué de façon fortuite ou pour une autre raison.

Une lymphocytose supérieure à  $4 \cdot 10^3/\text{mm}^3$  et durable – persistante pendant plus de 3 mois- impose une étude immunologique et la recherche d'une lymphocytose médullaire. Ces formes restent stables sans traitement pendant plusieurs années ;

#### **b. formes avec splénomégalie isolée**

Ici les lymphocytes ont parfois une morphologie particulière (« splénocytes ») [10] . Ces formes splénomégaliennes pures avaient été individualisées il y a plusieurs années, mais il est possible que ces formes soient des lymphopathies apparentées, telles les lymphomes à lymphocytes villeux [58].

### **2.2. Les formes hématologiques**

#### **a. LLC à cellules mixtes**

Il s'agit de formes de LLC type B qui partagent plusieurs traits communs avec la LLC typique, mais dont la morphologie des cellules est moins

monomorphe. En effet, l'infiltration est faite soit d'un mélange de petits lymphocytes et de prolymphocytes dont le taux est compris entre 10% et 55%, soit d'un spectre continu de cellules allant des petits lymphocytes à des grands lymphocytes, avec d'occasionnels prolymphocytes. La FAB (French - American and British) groupe a qualifié ces formes de LLC à cellules mixtes. Les LLC typiques qui évoluent vers une transformation prolymphocytaire sont également incluses dans ce groupe. Le pronostic de ces formes semble être mauvais par rapport à la LLC typique [8 ; 44].

#### **b. La LLC à lymphocytes CD5-**

Dans moins de 10% des LLC, les cellules n'expriment pas le marqueur CD5 de surface. Ces formes correspondent habituellement à des formes frontières avec les leucémies prolymphocytaires.

#### **c. La LLC de type T**

L'existence de LLC à cellules T matures a été démontrée, ainsi que la présence de « LLC mixtes de type T » : c'est-à-dire des LLC faites de lymphocytes T matures et de prolymphocytes T [24]. Les manifestations cliniques et biologiques de ces deux affections sont semblables aux manifestations de la leucémie prolymphocytaire de type T, si bien que certains auteurs les classent avec ce dernier type de leucémie [3 ; 30].

### **2.3. Les formes compliquées**

Les complications sont nombreuses au cours de l'évolution de la LLC. Elles sont la plupart du temps responsables du décès. Les plus fréquentes sont les complications infectieuses, les cytopénies, la transformation en leucémie aiguë ou en lymphome, et la survenue de néoplasies secondaires.

#### **a. Les complications infectieuses**

Très fréquentes et parfois révélatrices, elles surviennent dans les formes avancées de la maladie. Elles sont la conséquence des désordres immunitaires et de la neutropénie. L'âge, les pathologies associées et les traitements (chimiothérapie, corticothérapie, splénectomie, etc.) sont également des facteurs favorisants. Les infections les plus rencontrées sont :

- les infections à germes banals, atteignant principalement la sphère ORL, l'arbre respiratoire et l'appareil urinaire. Les germes les plus rencontrés sont les bactéries gram négatifs et le pneumocoque ;
- la tuberculose ;
- les viroses : le zona avant tout, mais aussi l'herpès récidivant et les hépatites ;
- les mycoses : notamment les candidoses buccales ou uro-génitales et l'aspergillose ;
- les parasitoses dont la pneumopathie à pneumocystis carinii.

Ces infections constituent la première cause de mortalité au cours de la maladie, d'où la nécessité d'observer une attention rigoureuse à leurs égards dans le suivi des malades.

## **b. Les cytopénies**

- **L'anémie**

Rare lors du diagnostic (moins de 10% des cas), elle devient fréquente en cours d'évolution et représente un élément péjoratif. Les mécanismes de cette anémie sont multiples :

- anémie normocytaire régénérative avec signes d'hémolyse ( bilirubine et LDH élevées, effondrement de l'haptoglobine ) évoquant une anémie hémolytique auto-immune (AHAI). Le test de Coombs direct habituellement positif de type IgG, impose une corticothérapie à forte dose. Rarement le test de coombs est négatif (AHAI à coombs négatif). Enfin il peut s'agir d'une hémolyse due à une agglutinine froide ;
- anémie peu régénérative avec grosse rate orientant vers un hypersplénisme qui, si besoin est, sera confirmé par une étude isotopique ;
- l'anémie arégénérative est très souvent le fait d'une chimiotoxicité ou d'un envahissement médullaire. Les érythroblastopénies auto-immunes, également responsables d'anémies arégénératives sévères avec disparition des érythroblastes dans la moelle, sont rares.

- **La thrombopénie**

Elle est un facteur de mauvais pronostic. Son origine est plus souvent centrale par chimiotoxicité et / ou envahissement médullaire, que périphérique par hypersplénisme ou destruction immune (5% des cas). La thrombopénie immune s'associe parfois à une AHAI dans le cadre d'un syndrome d'Evans.

- **La neutropénie**

Exceptionnelle lors du diagnostic, elle n'est pas rare en cours d'évolution. Elle est liée soit à l'envahissement médullaire, soit à la chimiothérapie ou les deux à la fois [10 ; 58].

### **c. Les transformations histologiques**

- La survenue d'une leucémie aiguë au cours de la LLC est exceptionnelle, et il est difficile de dire s'il s'agit d'une réelle transformation, d'une seconde maladie, ou d'une leucémie induite par les traitements antimétaboliques.

- La transformation en leucémie polyléucocytaire est rare et survient graduellement, avec augmentation progressive du nombre des polyléucocytes dans le sang. Le tableau clinique réalisé est celui de la leucémie polyléucocytaire.

- La survenue d'un lymphome de haut grade de malignité (syndrome de Richter) est observée dans 5 à 10% des cas selon les séries. Les signes annonciateurs sont l'augmentation rapide du volume d'une ou de plusieurs adénopathies, une altération de l'état général associée à une fièvre et des sueurs nocturnes. On note une élévation du taux de LDH. La lymphocytose peut disparaître et faire place à une polynucléose. La prolifération est mise en évidence par ponction ou biopsie du ganglion ou du groupe ganglionnaire atteint qui montre un lymphome à grandes cellules (lymphome non hodgkinien), dont les marqueurs de surface sont les mêmes que ceux des lymphocytes sanguins. Le pronostic est

sombre, la réponse au traitement étant généralement faible et de courte durée. La médiane de survie est inférieure à 6 mois [58].

#### **d. Les néoplasies secondaires**

La survenue d'un cancer chez les malades atteints de LLC est plus fréquente que dans une population comparable de sujets témoins, surtout si les malades reçoivent du chlorambucil en continu. Les cancers les plus fréquents sont ceux de la peau, du sein et du colon [11 ; 59]. Dans une étude récente, CHESON n'a pas mis en évidence une augmentation de l'incidence des cancers chez les patients traités par analogues de purines [6].

### **3. Diagnostic**

#### **3.1. Diagnostic positif**

Avant l'avènement de l'immunophénotypage des cellules sanguines, le diagnostic était retenu devant une lymphocytose sanguine supérieure à  $5 \cdot 10^3/\text{mm}^3$  de lymphocytes d'aspect mature, associée à une infiltration de la moelle par des lymphocytes de même type, atteignant 30% ; les signes cliniques pouvant être présents ou absents. De nos jours, l'aspect morphologique et l'étude des antigènes de surface des lymphocytes sont pris en compte. Le groupe de travail sur la LLC du NCI (National Cancer Institute) recommande les critères suivants pour porter le diagnostic de LLC :

- une lymphocytose sanguine supérieure à  $5 \cdot 10^3/\text{mm}^3$ , avec moins de 55% de cellules atypiques. Ces lymphocytes doivent porter les antigènes spécifiques de différenciation des lymphocytes B (CD19 ; CD20 ; CD24) et le marqueur CD5 ;
- plus de 30% des éléments nucléés de la moelle doivent être des lymphocytes de LLC [24].

#### **3.2. Diagnostic différentiel**

Il doit se faire en deux étapes même si la discussion des lymphocytoses « bénignes » est assez théorique.

### **3.2.1. les lymphocytoses réactionnelles**

#### **a. Les syndromes mononucléosiques**

Ici le polymorphisme des éléments du sang et leur basophilie permettent d'éviter la confusion.

#### **b. Les lymphocytoses bactériennes et virales**

La maladie de Carl Smith et la coqueluche ne se discutent pas chez l'adulte, même si dans la coqueluche la lymphocytose peut atteindre  $40 \cdot 10^3/\text{mm}^3$  de lymphocytes et persister pendant plusieurs semaines. Les lymphocytoses virales (hépatites) et bactériennes (brucellose, tuberculose) sont rares, modérées et transitoires.

#### **c. La lymphocytose post-splénectomie ou post vaccinale**

Une lymphocytose post-splénectomie ou post vaccinale peut s'observer à distance, mais le myélogramme est normal et les lymphocytes sont polyclonaux.

#### **d. La lymphocytose des fumeurs**

Elle est surtout observée chez des femmes jeunes.

### **3.2.2. Les autres syndromes lymphoprolifératifs**

La LLC doit être distinguée des autres proliférations lymphoïdes chroniques à la fois par la cytologie et l'étude immunophénotypique (cf. tableau I).

#### **a. Les leucémies polymphocytaires (LPL)**

La leucémie polymphocytaire est une entité distincte de la LLC par sa présentation clinique et hématologique, qui comporte le plus souvent une forte leucocytose et l'existence d'une volumineuse splénomégalie qui contraste avec l'absence ou la faible importance des adénopathies. Les polymphocytes sont les cellules prédominantes sur les frottis de sang périphérique (> 55%). L'étude du phénotype de ces cellules montre qu'elles sont rarement de type T, le plus souvent de type B, mais clairement distinctes des lymphocytes de la LLC typique :

- dans la LPL de type B, les cellules sont caractérisées par la forte intensité des Ig de membrane, l'expression de toutes les molécules de

différenciation de la lignée B, et l'absence d'expression dans la plupart des cas du CD5, du CD23 et du CD25;

- dans le cas de la LPL de type T, les cellules sont porteurs des marqueurs CD2, CD5, CD3, CD7 . L'anti-TCR $\beta$  est positif dans plus de la moitié des cas.

Plus récemment la LPL-T s'est vu inclure en son sein les rares cas de leucémies lymphoïdes chroniques T et les exceptionnels cas de LLC de type T mixte (LLC-T/LPL-T).

L'évolution des LPL dans leur ensemble se fait généralement sur un mode sub-aigu [3 ; 30 ; 39].

### **b. La leucémie à tricholeucocytes (LTr)**

C'est une affection bien particulière par sa survenue prédominante chez les hommes (8 cas sur 10), chez des sujets plus jeunes que dans la LLC. Elle peut être confondue avec une LLC dans ses rares formes hyperleucocytaires, avec présence dans le sang d'éléments mononucléés qui peuvent en imposer pour des lymphocytes. La clinique (splénomégalie sans adénopathies dans trois quarts des cas) et la pauvreté du myélogramme font rechercher des « cellules chevelues » phosphatases acide tartrate résistantes. La biopsie médullaire confirme le diagnostic en montrant un aspect en « nid d'abeille », et l'existence de tricholeucocytes. Enfin l'immunomarquage retrouve la positivité du CD11c, du CD25 et du CD103, marqueur spécifique des tricholeucocytes [10 ; 40].

### **c. La leucémie à tricholeucocytes « variantes » (LTr-v)**

Elle est rare mais nécessite d'être individualisée du fait des problèmes d'interprétation. C'est une affection de type chronique et se caractérise par l'existence d'une splénomégalie isolée, d'un chiffre élevé de leucocytes (habituellement  $> 50.10^3/mm^3$ ). Les cellules qui la caractérisent ont une morphologie intermédiaire entre les prolymphocytes et les tricholeucocytes. Son phénotype diffère de celui de la leucémie à tricholeucocytes par l'absence d'expression du CD25 [10].

#### **d. Le lymphome splénique à lymphocytes villeux (LSLV)**

Il associe une volumineuse splénomégalie et une hyperleucocytose modérée ( $10$  à  $30 \cdot 10^3/\text{mm}^3$ ). Les cellules présentent des petites villosités. L'infiltration médullaire est faible et la fibrose rare. Les marqueurs de membrane qui sont proches de ceux des prolymphocytes B aident au diagnostic.

#### **e. Les lymphomes à petites cellules**

Dans les formes leucémiques de lymphome, la population de lymphocytes circulants est souvent pléimorphe avec des cellules lymphoïdes à noyau souvent clivé. La maladie peut être distinguée de la LLC par la biopsie ganglionnaire. La forte positivité des Ig de surface, la positivité du FMC7 et souvent du CD10, la négativité du CD5 aident au diagnostic.

Une forme particulière, *le lymphome du manteau (LM)*, constitue une affection proche de la LLC avec des cellules B qui sont CD5+. Mais les cellules ont un noyau plus irrégulier que dans la LLC, le CD23 est souvent négatif, et il existe une translocation t(11 ; 14).

#### **f. La maladie de Waldenström**

Elle montre dans un tiers des cas une lymphocytose qui est en règle modérée ( $< 20 \cdot 10^3/\text{mm}^3$ ). L'élévation de la VS et des protides attire l'attention. Le myélogramme montre un frottis polymorphe de type lympho-plasmocytaire et l'immunoélectrophorèse une Ig M monoclonale supérieure à 5g/l.

#### **g. Les lymphoproliférations à lymphocytes T :**

- **La leucémie lymphome T de l'adulte liée au rétrovirus HTLV-1**

Elle a d'abord été observée au Japon, puis aux Caraïbes et en Afrique [15 ; 25]. Les manifestations cutanées, l'hypercalcémie et la morphologie des éléments lymphoïdes de type CD4+, doivent attirer l'attention. La sérologie rétrovirale HTLV-1 confirme ce diagnostic.

- **La leucémie à grands lymphocytes granuleux**

Des lymphocytoses chroniques à grands lymphocytes à grains, correspondant habituellement à une prolifération de cellules T, plus rarement de cellules NK (natural killer), représentent une entité cytologique et clinique particulière qui avait été initialement décrite dans le cadre des leucémies

lymphoïdes chroniques T [16]. De telles lymphocytoses ont tendance à augmenter au cours des mois ou des années.

- **Le syndrome de Sézary**

La principale manifestation clinique de ce syndrome (une prolifération maligne de lymphocytes T CD4 associé au Mycosis fungoïde), est une érythrodermie exfoliative chronique avec un faible nombre de lymphocytes T monoclonaux circulants dont la morphologie est caractéristique : « les cellules de Sézary ». Ce sont de grandes cellules mononucléées atypiques dont le noyau est monstrueux, cérébriforme, irrégulier, et très foncé, avec une chromatine striée.

**Tableau I : Phénotypes habituels des hémopathies lymphoïdes B**

Marqueurs	LLC	LPL-B	LTr	LTr-v	SLVL	LF	LM
<b>Intensité des Ig S</b>	Faible	forte	forte	forte	forte	forte	forte
<b>CD19</b>	+	+	+	+	+	+	+
<b>CD20</b>	+	+	+	+	+	+	
<b>CD24</b>	+	+	-	-	+	+	
<b>CD22</b>	-	+	+	+	+	+	
<b>FMC7</b>	-	+	+	+	+	+	+
<b>CD5</b>	+	+/-	-	-	+/-	-	+
<b>CD10</b>	-	+/-	-	-	-	+	-
<b>CD23</b>	+	-	+	-	+/-		-
<b>CD25</b>	+/-	-	+	-	-	-	-
<b>CD38</b>	-	-	+/-	-	+/-	+/-	
<b>CD11c</b>	+/-	-	+	+	+	-	-

**Légende:** + : marqueur positif dans la majorité des cas ;  
 +/- : marqueur positif dans une minorité des cas ;  
 - : marqueur négatif dans tous les cas ou dans moins de 10% des cas ;  
 LF : Lymphome folliculaire ; LLC : Leucémie lymphoïde chronique ;  
 LM : Lymphome du manteau ; LPL-B : Leucémie prolymphocytaire type B  
 LTr: Leucémie à tricholeucocytes ; LTr-v: Leucémie à tricholeucocytes variantes  
 SLVL : Lymphome splénique à lymphocytes villeux.

## **VI EVOLUTION**

### **1. Evolution naturelle.**

La LLC est une maladie d'évolution lente qui se fait par poussées. On peut schématiquement individualiser plusieurs stades cliniques :

- le premier est asymptomatique. La maladie se résume à l'infiltration lymphocytaire du sang et de la moelle. Cette phase peut durer plusieurs années ;
- le second stade est l'apparition d'un syndrome tumoral notamment au niveau ganglionnaire et ou splénique. La masse tumorale a tendance à augmenter et à s'étendre progressivement ;
- par la suite des localisations diverses apparaissent, les complications hématologiques et infectieuses s'installent. Le décès est habituellement lié aux complications de la maladie, ou, du fait de l'âge des patients, à des causes intercurrentes.

### **2. Evolution sous traitement**

Sous traitement, l'évolution se fait habituellement vers la rémission de la maladie qui peut être complète ou incomplète. Le groupe de travail du National Cancer Institute (NCI-WG) et l'International Workshop on CLL (IW) ont publié des critères d'évaluation thérapeutique (cf. tableau II) qui prennent en compte les données cliniques, celles de l'hémogramme et de l'étude cyto-histologique de la moelle. Après un délai plus ou moins long de rémission, une rechute intervient très souvent, avec des taux de réponse aux traitements ultérieurs décroissants. Chez certains malades, on ne note pas de réponse au traitement initial.

Dans tous les cas, l'insuffisance médullaire finit par s'installer à longue ou brève échéance avec ses complications infectieuses et hémorragiques. La LLC reste donc une maladie incurable.

**Tableau II : Critères d'évaluation thérapeutique de la LLC du National Cancer Institute (NCI) et de l'International Workshop (IW)**

		<b>NCI</b>	<b>IW</b>
<b>Rémission complète</b> <sup>(1)</sup>	Adénopathies	aucune	Aucune
	Foie/ Rate	Non palpable	Non palpable
	Symptômes	aucun	Aucun
	Lymphocytes du sang	$< 4.10^3/mm^3$	$< 4.10^3/mm^3$
	Neutrophiles	$\geq 1500/mm^3$	$\geq 1500/mm^3$
	Plaquettes	$> 100. 10^3/mm^3$	$> 100. 10^3/mm^3$
	Hémoglobine	$> 11g/dl$	Non spécifiée
	Lymphocytes médullaires	Biopsie normale <sup>(2)</sup>	$< 30\%$ , ou biopsie normale <sup>(2)</sup>
<b>Rémission incomplète</b> <sup>(1)</sup>	Adénopathies	$> 50\%$ de baisse	Passage à un stade de Binet inférieur (C vers B ou A ; B vers A)
	Foie / Rate	$> 50\%$ de baisse	
	Lymphocytes du sang	$> 50\%$ de baisse	
	Neutrophiles	$> 1500/mm^3$ , ou $> 50\%$ de hausse	
	Plaquettes	$> 100. 10^3/mm^3$ , ou $> 50\%$ de hausse	
	Hémoglobine	$> 11g/dl$ , ou $> 50\%$ de hausse	
<b>Progression</b>	Adénopathies / Foie / Rate	$\geq 50\%$ de hausse, ou apparition d'autres sites	Passage à un stade de Binet supérieur
	Lymphocytes du sang	$\geq 50\%$ de hausse	
	Autres	Syndrome de Richter	
<b>Stabilité</b>		Tous les autres	Même stade de Binet

(1) : pour le NCI, la rémission doit durer au moins deux mois pour qu'on puisse la valider.

(2) : les patients qui sont en rémission complète mais qui gardent des nodules lymphoïdes à la moelle sont considérés comme étant en rémission partielle nodulaire.

## VII. PRONOSTIC

### 1. Classifications pronostiques

Le pronostic de la LLC a pendant longtemps été considéré comme imprévisible. La survie de certains malades ne semblait pas être raccourcie par l'affection, alors que pour d'autres, le décès survenait en quelques mois. De

nombreux auteurs ont décrit plusieurs facteurs pronostiques, mais aucun de ces éléments ne suffisait, à lui seul, de prévoir l'avenir de la maladie.

En 1975, RAI [48] publia une classification pronostique en cinq stades établie à partir de cent vingt cinq patients (Tableau III). La valeur pronostique de cette classification a été par la suite validée à maintes reprises. Mais la difficulté d'adapter cette classification à la réalisation d'essais thérapeutiques, du fait du trop grand nombre de stades, a conduit BINET à proposer en 1981 une classification en trois stades largement utilisée en Europe (tableau IV).

Dans la mesure où la classification de BINET inclut deux fois plus de malades dans le groupe à faible risque, et que l'attitude préconisée pour ces patients est l'abstention, l'International Workshop on CLL a conseillé l'adoption de cette classification comme classification de référence et d'inclure une sous classification suivant celle de RAI : A0 , AI, AII et AIII ; BI, BII, et BIII ; CIII et C IV. Cette classification assez complexe est peu utilisée [26 ; 58].

**Tableau III : Classification de RAI**

<b>Pronostic</b>	<b>Stade</b>	<b>Critères de définition</b>	<b>Patients (%)</b>	<b>Survie médiane (années)</b>
<b>Bon pronostic</b>	Stade 0	Lymphocytose > 5. 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	31%	> 10
<b>Pronostic intermédiaire</b>	Stade I	Lymphocytose + adénopathie	35%	9
	Stade II	Lymphocytose + hépatomégalie et / ou splénomégalie.	26%	5
<b>Mauvais pronostic</b>	Stade III	Lymphocytose + tx. hémoglobine < 11g/dl	6%	2
	Stade IV	Lymphocytose + tx. plaquettes < 100. 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> .	2%	2

**Tableau IV : Classification de Binet**

<b>Stade de BINET</b>	<b>Critères de définition</b>	<b>Patients (%)</b>	<b>Survie médiane (années)</b>
<b>Stade A</b> <i>Bon pronostic</i>	Lymphocytose, Hb $\geq$ 10g/dl et plaquettes $\geq$ $100.10^6/mm^3$ ; moins de trois aires lymphoïdes atteintes <sup>(1)</sup>	63%	10
<b>Stade B</b> <i>Pronostic intermédiaire</i>	Lymphocytose, Hb $\geq$ 10g/dl et plaquettes $\geq$ $100.10^6/mm^3$ ; Atteinte d'au moins trois aires lymphoïdes	30%	5
<b>Stade C</b> <i>Mauvais pronostic</i>	Lymphocytose, Hb $<$ 10g/dl et/ou plaquettes $<$ $100.10^6/mm^3$ , quelque soit le nombre d'aires lymphoïdes atteintes	7%	2

(1) *Les aires lymphoïdes considérées sont cervicale, axillaire, inguinale (qu'elles soient unilatérales ou bilatérales), la rate et le foie.*

## **2. Autres marqueurs de mauvais pronostic**

En plus du retentissement sur le pronostic du syndrome tumoral et de la fonction médullaire évalué par les classifications de RAI et BINET, de nombreux autres paramètres cliniques et biologiques ont été étudiés et ont, pour certains, une grande valeur pronostique dans la maladie. Ces paramètres sont surtout importants à considérer dans les stades A afin de trouver des éléments prédictifs du passage à un stade plus agressif.

### **2.1. Les signes cliniques de mauvais pronostic**

On peut citer :

- une perte de poids supérieure à 10% dans les six derniers mois ;
- une fatigue extrême avec incapacité d'assurer les activités quotidiennes ;

- une fièvre à 38° C pendant 15 jours sans infection évidente ;
- des sueurs nocturnes sans preuve d'infection ;
- un splénomégalie massive d'au moins six centimètres au dessous du rebord costal ;
- des adénopathies superficielles très importantes (supérieures à 10cm de diamètre).

Le NCI considère les formes comportant un ou plusieurs de ces signes comme étant des formes agressives.

Outre ces éléments, l'âge élevé du patient supérieur à 75 ans, le sexe masculin et l'absence de réponse au chlorambucil sont également considérés comme facteurs de mauvais pronostic.

## **2.2. Les marqueurs paracliniques**

### **a. Le temps de doublement (TD) de la tumeur**

Les patients dont les lymphocytes ont un TD inférieur à 12 mois sont en phase progressive de la maladie. Indépendamment du stade, ces patients ont une médiane de survie moyenne de 5 ans, contre plus de 12 ans de survie moyenne pour les malades dont les lymphocytes ont un TD supérieur à 12 mois [30].

### **b. Histologie de la moelle**

L'aspect diffus retrouvé d'emblée à la biopsie médullaire constitue un facteur de mauvais pronostic. L'évolution histologique d'une forme nodulaire interstitielle ou mixte vers une forme diffuse coïncide le plus souvent avec la progression de la maladie [22 ; 40].

### **c. Le caryotype**

La survie des patients ayant des anomalies du caryotype est significativement écourtée, comparée à celle des malades indemnes de ces anomalies. L'impact négatif de chacune de ces anomalies sur l'évolution de la maladie est d'importance variable. Plus ces anomalies sont associées, plus le pronostic est mauvais ; ainsi le pronostic de la trisomie 12 isolée est plus sévère que celui de la délétion 13q, mais moins sévère que le pronostic de la trisomie 12 associée à d'autres anomalies.

La présence d'une délétion 14q serait, pour certains auteurs, annonciatrice de la transformation en lymphome à grandes cellules (Syndrome de Richter) [32].

Sont aussi considérées comme facteurs de pronostic défavorables, la délétion 11q22-23, les mutations ou délétions de la P53.

#### **d. Les facteurs sériques**

Certains marqueurs sériques ont une valeur pronostique potentielle, si bien que leur taux peut informer sur l'évolution ultérieure de la maladie. Leur suivi peut permettre souvent de prendre des décisions.

L'élévation du CD23 soluble serait un élément majeur du pronostic. Dans les stades A, le temps médian de progression est lié au taux initial du CD23, et lors du suivi, l'augmentation de son taux précède de 48 mois la progression de la maladie. Une augmentation simultanée du CD23 et de la  $\beta$ -2 microglobuline a également une valeur prédictive importante sur cette progression.

Le taux de LDH (lactico-déshydrogénase) serait également un facteur de mauvais pronostic et est presque toujours élevé dans les cas de transformation de la maladie en lymphome à grandes cellules (Syndrome de Richter) [34 ; 49].

Ce syndrome peut aussi être annoncé par la présence d'une hypercalcémie qui est généralement rare au cours de la LLC.

D'autres marqueurs comme la Thymidine Kinase (TK) et les CD27 solubles sont aussi reconnus comme facteurs de mauvais pronostic.

## **VIII. TRAITEMENT**

### **1. Buts du traitement**

La LLC reste une maladie incurable à ce jour. Il semble que la guérison puisse être obtenue par une greffe allogénique, mais ceci reste encore à démontrer. Aussi, les traitements actuels ont pour buts de réduire au maximum la masse tumorale, de réprimer le clone malin afin d'obtenir une rémission complète voire la guérison. La lutte contre les complications, notamment infectieuses, est d'importance capitale compte tenu du fait que ces complications sont la première cause du décès au cours de la maladie.

## **2. Moyens du traitement**

### **2.1. Chimiothérapie**

#### **a. Monochimiothérapie**

- **Les alkylants**

- **Le chlorambucil (Chloraminophène<sup>R</sup>)**

Le chlorambucil est l'agent alkylant qui a été le premier et le plus largement utilisé dans la maladie [7 ; 12]. C'est un cytostatique du groupe des moutardes à l'azote qui a une action élective sur la lignée lymphoïde, donc bien toléré et peu cytopéniant. Il est prescrit soit en continu, généralement à la dose de 0,1 à 0,2 mg/Kg/jour, soit en discontinu en raison de 0,3 à 0,5mg/Kg à prendre un à quatre jours toutes les quatre semaines. La durée du traitement n'est pas clairement établie, ni l'éventuel intérêt à poursuivre ce traitement lorsqu'une réponse est obtenue. Une durée de traitement de 12 à 24 mois est l'attitude la plus fréquente [58]. Une corticothérapie est souvent associée au chlorambucil.

Les taux de réponse sont compris entre 27 et 100% selon les études. Bien que dans aucune étude, cette efficacité ne s'est traduite par un allongement de la survie, la réponse au chlorambucil se trouve être un élément de pronostic favorable, la survie étant corrélée à la qualité de la rémission. Inversement, la résistance au chlorambucil est un élément de mauvais pronostic avec une mauvaise survie des patients. Jaksie et son groupe, en utilisant de fortes doses de chlorambucil (10 mg/m<sup>2</sup>/j) jusqu'à l'obtention de la rémission, ont retrouvé un avantage en terme de survie avec ce médicament [21], mais ce constat demeure isolé et n'a pas été validé.

Les effets secondaires habituels sont à type de cytopénies modérées, d'alopécie, d'aménorrhée, d'azoospermie rapide et définitive, de pigmentation cutanée et d'hyperuricémie ; les nausées et les vomissements qui sont souvent présents peuvent être jugulés par l'adjonction d'antiémétiques au traitement. Le chlorambucil a un effet immunosuppresseur qui peut être à l'origine de rares accidents infectieux. De même, des cancers épithéliaux pourraient survenir à la suite de la prise continue du chlorambucil, ce qui fait que certains praticiens préfèrent l'administration séquentielle de ce produit. Malgré ces inconvénients, le chlorambucil reste le traitement « standard » de la maladie du fait de sa bonne tolérance, de son coût plus abordable et de sa facilité d'administration.

### - **Le cyclophosphamide (Endoxan<sup>R</sup>) et le busulfan**

Ce sont des alkylants qui ont été également utilisés en monothérapie dans la LLC. Leur efficacité semble voisine du chlorambucil, mais en raison du faible nombre de patients traités et de l'absence d'essais randomisés, il est difficile de conclure réellement.

#### • **Les corticoïdes**

Utilisés seuls, ils ont un effet antitumoral dans 40% des cas, mais de courte durée. Ils ont été utilisés fréquemment en association avec le chlorambucil, et font partie de presque tous les protocoles de polychimiothérapie. Ils ont un effet bénéfique sur l'état général mais favorisent les complications infectieuses.

Le médicament le plus prescrit est la prednisone. La posologie varie suivant les protocoles (40 à 100 mg/j). Une corticothérapie à forte dose (1mg/kg/j) est une prescription classique dans le traitement des complications auto-immunes de la maladie.

#### • **Les analogues de purines**

Il s'agit d'une nouvelle classe de médicaments découverte ces dernières années et semble être les drogues individuellement les plus efficaces dans la maladie. Les traitements qui utilisent ces molécules font partie des traitements dit « agressifs » de certains auteurs [10].

### - **La fludarabine (Fludara<sup>R</sup>)**

La fludarabine est l'analogue de purine qui a été largement utilisée dans la maladie. C'est un anticancéreux cytostatique qui agit en inhibant la synthèse de l'ADN, de l'ARN, et des protéines. Elle est prescrite suivant le schéma classique de 25mg/m<sup>2</sup>/j, 5 jours consécutifs une fois par mois pendant 6 mois. En général la durée du traitement n'excède pas un an. Le taux de réponse est globalement élevé avec chez les patients non antérieurement traités, un taux de réponse complète - y compris médullaire – important et parfois même une disparition « apparente » du clone malin. Le temps médian de progression après arrêt du traitement est de 30 mois et dépend de la qualité de la rémission. Ce produit n'a pas la toxicité usuelle des chimiothérapies (nausées, vomissements, alopecie...) mais peut entraîner des cytopénies prolongées et une immunodépression avec

des complications infectieuses et immunologiques. L'adjonction de corticoïdes à la fludarabine n'apporte pas de bénéfice, mais augmente les risques d'infections opportunistes [58]. Du fait de ces complications mais aussi de son coût très élevé et de son utilisation non aisée, la fludarabine reste un médicament de seconde ligne. Elle n'a pas de résistance croisée avec les autres antimétabolites.

- **La 2-chloro-désoxyadénosine (2-CdA) et la déoxycoformycine** n'ont pas encore été étudiées avec beaucoup de recul dans la LLC.

### **b. Polychimiothérapie**

L'impossibilité d'obtenir un allongement de la survie avec le chlorambucil a conduit très tôt à appliquer des schémas de polychimiothérapies dans le traitement de la LLC. Entre autres on a :

- le protocole COP utilise la vincristine (Oncovin<sup>R</sup>) 1,4mg/m<sup>2</sup> le premier jour en intraveineuse, la cyclophosphamide (Endoxan<sup>R</sup>) à la dose de 400mg/jour/m<sup>2</sup> de surface corporelle, et la prednisone à la dose de 100mg/m<sup>2</sup> et par jour ; ces deux derniers médicaments étant pris en per os du premier au cinquième jour. Certains auteurs répètent cette cure une fois par mois pendant six mois, puis une fois tous les trois mois, pour un total de vingt quatre mois [54] ;

- le protocole CHOP (ou mini-CHOP ) associe au COP la doxorubicine, une anthracycline, à la dose de 25mg/ m<sup>2</sup> de surface corporelle en intraveineuse le premier jour de chaque cure.

D'autres associations ont aussi été rapportées : CAP (cyclophosphamide, doxorubicine et Prednisone) ; POACH (Prednisone, vincristine, cytarabine, Cyclophosphamide et doxorubicine) ; etc.

Globalement, toutes ces combinaisons donnent des résultats identiques au Chlorambucil, sans bénéfice en terme de survie. Une supériorité en terme de réponse des combinaisons comportant des anthracyclines avait été notée mais cette supériorité a récemment été contestée et plusieurs anthracyclines sont à l'étude [41].

La fludarabine a été associée à d'autres antimétabolites notamment les anthracyclines, la cytarabine, le chlorambucil et le cyclophosphamide. Ces associations ne sont pas plus efficaces, mais augmentent considérablement la

toxicité ; seule l'association avec le cylophosphamide semble intéressante à l'heure actuelle.

## **2.2. La radiothérapie**

Dans la LLC, la radiothérapie a été utilisée sous forme d'irradiation corporelle totale, d'irradiation du sang en extracorporelle, et d'irradiation thymique. La délivrance fractionnée de 200 Gray, en raison de 5 à 10 gray par semaine, peut entraîner rapidement une régression de la masse tumorale [24 ; 30]. Ces pratiques, qui font souvent partie des conditionnements dans les intensifications thérapeutiques, ne sont pas courantes. En revanche, l'irradiation localisée peut être un atout en cas de volumineuses adénopathies compressives, ou de splénomégalie trop importante chez les patients présentant des contre-indications à la splénectomie [26].

## **2.3. La splénectomie**

Elle reste limitée, dans ses indications, aux anémies hémolytiques ou aux thrombopénies auto-immunes résistantes aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs ou encore aux volumineuses splénomégalies en raison des manifestations d'hypersplénisme. La splénectomie est de difficulté variable selon le volume de la rate. Le risque opératoire n'est pas différent de celui d'une splénectomie réalisée pour une autre indication hématologique et reste minime. Cependant, après l'intervention, la rigueur doit être de mise dans la prévention des infections.

## **2.4. La leucophérèse**

Elle est aisément réalisée de nos jours grâce aux séparateurs à flux continu, et permet de retirer une quantité de leucocytes du sang circulant. Réalisée intensément, elle peut réduire le syndrome tumoral et faire croître le taux d'hémoglobine et de plaquettes. Elle est indiquée dans les cas où on a une moelle qui résiste aux traitements standards. Toutefois, ce traitement n'a pas d'intérêt sur la survie.

## **2.5. Les anticorps monoclonaux**

Le plus utilisé est le CAMPATH. C'est un anticorps monoclonal qui reconnaît le CD52, récepteur exprimé sur les lymphocytes B et T. Les premiers résultats dans les formes réfractaires de la maladie sont encourageants ; il induit une importante et rapide régression de la lymphocytose périphérique, mais cette réduction est moindre au niveau des organes hématopoïétiques. Le CD52 n'est effectivement pas exprimé par les cellules myéloïdes. En revanche, il provoque une lymphopénie T importante et prolongée qui peut être à l'origine d'infections opportunistes. Le CAMPATH semble également très intéressant pour purger in vitro les cellules malignes du greffon avant l'autogreffe.

## **2.6. Intensifications thérapeutiques suivies de greffe de cellules souches**

Trois raisons ont conduit depuis une dizaine d'années à proposer dans la LLC des essais d'intensifications thérapeutiques suivis d'allogreffe ou d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques :

- la LLC reste une maladie incurable ;
- les progrès de réanimation hématologique permettent d'envisager des traitements jusqu'à un âge de plus en plus avancé ;
- des traitements plus actifs sont apparus, permettant d'obtenir une meilleure qualité de rémission avant greffe.

Le traitement de conditionnement peut utiliser l'Endoxan<sup>R</sup> associé à l'irradiation corporelle totale, ou une analogue de purine associé au cyclophosphamide. Ce traitement a pour but de réprimer au maximum le clone malin afin d'obtenir une meilleure qualité de rémission avant la greffe.

### **a. L'allogreffe de moelle**

L'allogreffe de moelle osseuse après une rémission de qualité est susceptible de maintenir une lymphopoïèse normale à partir des cellules souches du donneur, avec des taux de rechute faible, suggérant un effet « greffon contre leucémie » (GVL), et même la possibilité par là d'une guérison [13]. Elle est proposée chez les patients jeunes (< 50 ans) ayant un donneur HLA identique. De nos jours, on peut recourir à un donneur volontaire recruté parmi les fichiers qui sont présentement en plein développement. On note cependant une mortalité

importante après greffe allogénique qui est due aux nombreuses complications que sont :

- les rejets de greffe, fréquents quand on a eu affaire à un donneur volontaire non apparenté ;
- les infections, dominées surtout par les pneumopathies ;
- l'effet greffon contre l'hôte (Graft Versus Host Disease (GVHD)) qui peut être aiguë ou chronique , à manifestations cutanée, digestive et hépatique

#### **b. L'autogreffe de moelle ou de cellules souches**

L'autogreffe de moelle ou de cellules souches avec ou sans technique de purges immunologiques est une méthode envisageable avec un taux de mortalité inférieur à 10%. Elle entraîne des réponses de qualité, voire même des rémissions complètes clonotypiques (confirmées par PCR) [37]. Cependant les taux de rechute sont plus importants que dans les greffes allogéniques, et il semble que la maladie ne peut être guérie par cette technique.

Chez des malades multitraités, l'autogreffe peut être envisagée car il est possible d'obtenir des rémissions chez ces patients [56].

### **2.7. Les autres traitements**

- Les cytokines (IL2 et interféron  $\alpha$ ) ont été proposés mais n'ont donné que de résultats mineurs qui restent trop controversés.

- La ciclosporine a été employée avec un certain succès dans les anémies hémolytiques auto-immunes résistantes aux corticoïdes, ou dans les érythroblastopénies auto-immunes.

- Outre ces moyens qui sont dirigés la plupart du temps contre le clone malin, d'autres éléments existent et entrent dans le cadre du traitement adjuvant. Ce sont :

- les antimicrobiens : antibiotiques, antiviraux et antifongiques, antiparasitaires ;
- les gammaglobulines polyvalentes ;
- les transfusions de culot érythrocytaire, de concentrés de plaquettes ;

- les vaccins : surtout les vaccins antipneumococciques et antigrippaux. Les vaccins vivants sont contre-indiqués ;
- les hypouricémiants ; etc.

### **3. Indications**

Les indications thérapeutiques dépendent du stade de la maladie.

#### **3.1. Les LLC à faible risque ( stade A de BINET ou stade 0 de RAÏ )**

Il y a un consensus pour ne pas traiter ces cas en première intention. L'abstention thérapeutique est alors de mise. D'après certains auteurs, le traitement de ces stades favoriserait la progression de la maladie et augmenterait l'incidence des cancers [54]. Toutefois, une dérogation sera faite pour traiter ces cas si on découvre un facteur de pronostic défavorable.

#### **3.2. Les stades avancés**

Le choix thérapeutique de première ligne reste controversé. Des études randomisées ont testé plusieurs traitements conventionnels et n'ont pas montré de différence en terme de survie [58]. Cependant, dans une méta-analyse publiée, les auteurs ont montré que le chlorambucil reste le traitement de choix en première ligne et qu'il n'y a pas de bénéfice évident à l'institution précoce des anthracyclines. Ainsi le chlorambucil per os est recommandé chez les sujets âgés [41].

Le traitement des rechutes n'est pas codifié, cependant dans les rechutes tardives, la reprise des traitements initiaux peut permettre d'obtenir une réponse. La fludarabine constitue une indication de valeur, permettant une réponse dans plus de la moitié de ces cas traités.

#### **3.3. Formes particulières**

- **Les formes réfractaires à la chimiothérapie**

Elles peuvent faire l'objet de leucopherèse ou de traitement par immunoglobulines monoclonales.

- **Les formes avec splénomégalie importante**

La splénectomie peut être faite s'il n'y a pas de contre indication ; auquel cas l'irradiation splénique reste une alternative.

- **LLC symptomatique du sujet jeune**

Ici les techniques de greffes de moelle osseuse peuvent être employées. Les analogues de purines peuvent être utilisés en première intention dans ce cas pour avoir une rémission optimale avant la greffe.

- **Le syndrome de Richter**

Le traitement de ce syndrome est similaire au traitement des lymphomes de haut grade de malignité et tient compte de l'IPI (International Pronostic Index) qui doit être évalué au moment du diagnostic [49].

### **3.4. Traitements adjuvants**

#### **a. Prise en charge des infections**

Elle est capitale dans le suivi des malades, et doit être à la fois préventive et curative.

La prévention des infections consiste d'abord à éradiquer les foyers infectieux latents (ORL, dentaire, etc.). Des vaccinations antigrippales et antipneumococciques peuvent être proposées, bien que la réponse vaccinale soit souvent de mauvaise qualité. Cependant, les vaccins vivants sont contre-indiqués. Chez les patients présentant des infections à répétition et une hypogammaglobulinémie, des perfusions d'immunoglobulines polyvalentes sont souhaitables. En cas de splénectomie, une penicillinothérapie préventive régulière est licite. Il en est de même de la prévention primaire des infections opportunistes (cotrimoxazole, ketoconazole ou acyclovir) chez les malades multitraités qui reçoivent des analogues de purines.

En cas d'infection avérée, tous les moyens doivent être mis en œuvre pour identifier le germe en cause afin d'instituer un traitement rapide et adapté. Si le germe n'a pu être identifié, une antibiothérapie à large spectre sera prescrite, en sachant la fréquence des bacilles gram négatifs et du pneumocoque. La persistance du syndrome infectieux après 48 heures de traitement doit faire

suspecter un germe opportuniste qui impose des mesures thérapeutiques spécifiques.

**b. Anémie hémolytique auto-immune et thrombopénies Immunologiques**

Elles requièrent une corticothérapie à forte dose (1mg/kg/j) dont certains praticiens écourtent la durée en associant le cyclophosphamide (100mg/j) [15]. L'arrêt de la corticothérapie se fera toujours par palier. En cas d'échec, la splénectomie est indiquée, s'il n'y a pas de contre-indication.

**c. Insuffisance médullaire et transfusions**

Les transfusions de culots érythrocytaires déleucocytés sont nécessaires dans les anémies d'origine centrale mal tolérées, tandis que les thrombopénies centrales symptomatiques pourront bénéficier des concentrées de plaquettes. La transfusion n'est pas indiquée en cas d'AHAI, sauf dans les cas où il existe une insuffisance vasculaire mal tolérée. Si elle est faite, une corticothérapie lui sera associée.

**d. L'hyperuricémie**

Il existe souvent une hyperuricémie au moment du diagnostic de la maladie et qui a tendance à augmenter du fait des traitements cytolytiques. Sa prise en charge nécessite une réhydratation et un traitement à base d'allopurinol.

**DEUXIEME PARTIE :**  
**NOTRE ETUDE**

## **NOTRE ETUDE**

### **I OBJECTIFS**

#### **1-Objectif général**

Etudier les aspects épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutifs des LLC au CHU-YO

#### **2- Objectifs spécifiques**

- Décrire le profil épidémiologique des LLC au CHU-YO
- Déterminer les éléments cliniques et paracliniques du diagnostic de la LLC au CHU-YO
- Décrire la prise en charge des LLC au CHU-YO
- Rapporter les aspects évolutifs des LLC au CHU-YO

## **II. METHODOLOGIE**

### **1. Cadre de l'étude : le Centre Hospitalier Universitaire Yalgado OUEDRAOGO**

L'hôpital Yalgado OUEDRAOGO est un centre de dernier niveau de recours du système de santé du Burkina Faso. C'est une structure hospitalière nationale à vocation universitaire. Situé dans le centre du pays, il dessert non seulement le plateau central mais aussi les provinces situées dans la moitié Est du pays.

Il est constitué de divers services spécialisés dont le service de médecine interne et le laboratoire d'hématologie.

#### **a- Le Service de Médecine Interne.**

Communément appelé médecine C c'est un service qui, jusqu'à une date récente, regroupait plusieurs spécialités que sont l'endocrinologie l'hématologie, la néphrologie et la neurologie ; ces deux dernières spécialités ont été individualisées au cours de l'année 2003. Le service compte présentement huit (8) médecins dont trois spécialistes parmi lesquels on trouve un hématologue ; sept (7) infirmiers et des stagiaires internes. Les malades peuvent être hospitalisés ou suivis à titre externe.

#### **b-Le laboratoire d'hématologie**

C'est l'une des sections du laboratoire de biologie du CHU-YO. Les examens réalisés dans ce laboratoire sont l'hémogramme, les numérations globulaires, les tests d'hémostase, le groupage sanguin et rhésus, le myélogramme, l'adénogramme et les cytoponctions.

La plupart des hémogrammes et des myélogrammes de nos patients a été réalisée dans ce laboratoire.

## **2. Méthode**

### **2.1. Type d'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective avec revue des dossiers des cas de LLC diagnostiqués entre janvier 1995 et juin 2003 dans le service de Médecine Interne du CHU-YO.

### **2.2. Plan de collecte des cas**

A partir des registres d'hospitalisations et de consultations externes, les cas de LLC ont été recensés. Les dossiers cliniques et les fiches de suivi ont été ensuite recherchés au secrétariat médical où ces documents sont stockés.

#### **2.2.1. Critères d'inclusion.**

Ont été inclus dans cette étude, les dossiers des patients présentant une LLC retenue selon les critères suivants :

- une lymphocytose sanguine supérieure à  $5.10^3/mm^3$  ;
- et une infiltration médullaire par des lymphocytes d'aspect mature qui sont supérieurs à 30% des éléments de la moelle.

Ces dossiers devaient comporter les données de l'hémogramme et du myélogramme ayant permis de poser le diagnostic, ainsi que les éléments cliniques, thérapeutiques et évolutifs (cf. fiche d'enquête) indispensables à l'étude.

#### **2.2.2. Critères d'exclusion**

Ont été exclus de l'étude :

- les cas de LLC recensés dans les registres et dont les dossiers n'ont pas été retrouvés ;
- les dossiers ne comportant pas d'hémogramme ;
- les dossiers ne comportant pas de myélogramme.

### **2.3. Collecte des données.**

Une fiche d'enquête a été établie pour la collecte des variables faisant l'objet de l'étude (voir annexe 1). Elle s'intéressait pour chaque malade aux variables suivantes:

### **2.3.1 les variables civiles**

Il s'agissait essentiellement de l'identité, de l'âge, du sexe, de la profession et la provenance du malade ;

### **2.3.2 les variables cliniques**

Nous nous sommes intéressés aux motifs de consultation, aux antécédents et aux résultats de l'examen physique du malade. La classification de Hackett a été utilisée pour la classification en stades des splénomégalies. Elle distingue six (6) stades allant de 0 à 5 :

- Stade 0 : Rate normale, non palpable en inspiration profonde ;
- Stade 1 : Rate palpable seulement lors d'une inspiration profonde ou tout au moins plus accusée que normalement ;
- Stade 2 : Rate palpable sur la ligne mamelonnaire gauche en respiration normale, mais ne dépassant pas une ligne horizontale passant à égale distance entre le rebord costal et l'ombilic ;
- Stade 3 : Rate descendant au-dessous de cette ligne, mais ne dépassant pas une ligne horizontale passant par l'ombilic ;
- Stade 4 : Rate descendant au-dessous de l'ombilic, mais ne dépassant pas une ligne horizontale passant à égale distance entre l'ombilic et la symphyse pubienne ;
- Stade 5 : Rate descendant au-delà de la limite précédente.

### **2.3.3 les variables biologiques et radiologiques**

IL s'agit essentiellement :

- de l'hémogramme et du myélogramme
- du bilan immunologique: test de coombs direct et indirect ;
- de la biochimie : dosage de l'uricémie, de l'urée, de la créatinine, de la glycémie, de la bilirubine totale et conjuguée, et de l'électrophorèse des protides ;
- de la radiographie du thorax et de l'échographie abdominale.

Certains examens ont été demandés en fonction du tableau clinique ou dans le cadre du bilan préthérapeutique et ne figurent pas nécessairement sur la fiche de collecte.

### **2.3.4 les variables thérapeutiques**

Ont été recensés les différents traitements dont les malades ont bénéficié.

### **2.3.5 les variables évolutives**

Plusieurs modalités thérapeutiques étaient considérées :

- la rémission ;
- l'échec ;
- la survenue de complication ;
- les perdus de vue ;
- et le décès.

- En cas de rémission, celle-ci pouvait être complète ou incomplète :

\*\* ont été considérés en rémission complète lors de l'évaluation, les malades ayant présenté une disparition du syndrome tumoral sur le plan clinique et une normalisation de l'hémogramme (lymphocytes  $\leq 5.10^3/mm^3$ , hémoglobine  $\geq 11g/100ml$ , neutrophiles  $\geq 1500 /mm^3$ , et plaquettes  $\geq 100.10^3/mm^3$ );

\*\* ont été considérés en rémission incomplète lors de l'évaluation, les patients ayant présenté une réduction de plus de 50% du syndrome tumoral jugée sur la taille des adénopathies, de la splénomégalie et de l'hépatomégalie ou une diminution de plus de 50% de la lymphocytose sanguine.

- L'échec thérapeutique a été considéré devant la stabilité ou la progression de la maladie :

\*\* ont été considérés en progression les patients chez qui on a noté une augmentation du volume du syndrome tumoral (adénopathies, splénomégalie, hépatomégalie) de plus de 50% du volume de départ, ou une augmentation de la lymphocytose sanguine de plus de 50% du niveau de départ, ou encore une transformation en lymphome de haut grade de malignité ;

\*\* la maladie a été considérée comme stable en absence de rémission ni de progression.

L'évaluation thérapeutique a été faite après une durée minimale de trois mois de traitement.

#### **2.4. Saisie et analyse des données**

Les données recueillies avec les fiches de collecte ont été saisies à l'ordinateur et analysées grâce au logiciel Epi Info 6 version 6.04 dfr.

### **III. RESULTAS**

#### **1. Epidémiologie**

De janvier 1995 en juin 2003 ( en huit ans et demi), nous avons répertorié 24 cas de LLC au niveau des registres d'hospitalisations et de consultations externes du service de médecine interne du CHU-YO. Quatre dossiers répondaient à des critères d'exclusion, et les cas correspondant à ces dossiers ont été utilisés seulement pour le calcul de la fréquence qui est de 3 cas de LLC environ par an.

##### **1.1. Répartition des patients selon le sexe**

Nous avons noté 6 hommes et 14 femmes, soit un sex ratio homme / femme de 0,43 en faveur des femmes.

##### **1.2. Répartition des patients selon l'âge**

Dans notre série nous avons retrouvé des âges extrêmes de 36 et 70 ans, et une moyenne de 53,8 ans. La classe d'âge la plus touchée était celle de 51 à 60 ans où se concentrent 11 malades (55% des cas), comme le montre la figure 1 ci- après :

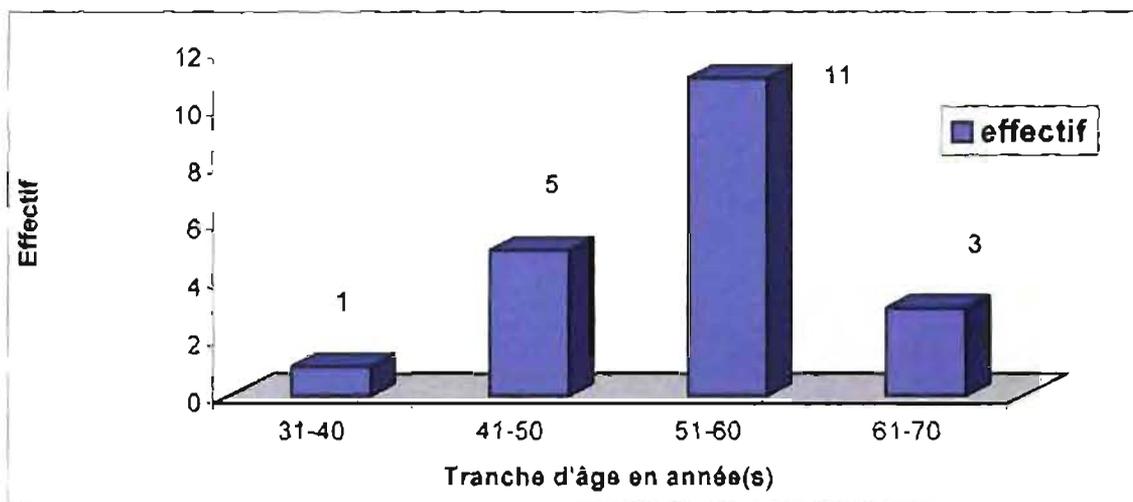


Figure 1 : Répartition de nos patients selon la tranche d'âge

### 1.3. Répartition des patients selon la profession

Nous avons noté 7 ménagères (35% des cas) et 3 cultivateurs (15% des cas). Les autres professions observées étaient les salariés retraités ou non dans 20% des cas et les commerçants dans 15% des cas. La profession n'était pas précisée chez 3 de nos malades.

Aucun cas d'exposition à un facteur environnemental, notamment aux pesticides ou à l'amiante, n'a pu être retrouvé.

### 1.4. Répartition des patients selon la provenance

Douze de nos malades (60%) résidaient dans la province du Kadiogo ; les autres malades se répartissaient dans les provinces suivantes :  
le Boulkiémdé et le Passoré avec deux cas chacune ;  
le Bazèga, la Gnagna, le Nahouri et le Namantinga avec chacune un cas.

## 2. Signes cliniques

### 2.1. Circonstances de découverte

La découverte a été fortuite chez 2 patients (10% des cas). Chez les 18 autres, la maladie a été découverte à l'occasion de signes cliniques. Les principaux symptômes présentés par les malades au moment du diagnostic sont répertoriés dans le tableau 1

**Tableau I : Principaux symptômes lors du diagnostic**

Symptômes	Fréquence	Pourcentage (%)
Masse abdominale	11	55
Pesanteur abdominale	5	25
Perte de poids	4	20
Asthénie	4	20
Anorexie	2	10
Hyperthermie	2	10
Sueurs nocturnes	1	5
Prurit	1	5
Douleur à l'hypochondre droit	1	5
Toux	1	5
Aucun	2	10

Seize malades (80%) se sont plaints d'une masse abdominale ou d'une pesanteur abdominale.

## 2.2. Délai de diagnostic

Le délai entre le début du premier symptôme et la date du diagnostic a varié entre 0 et 48 mois avec un délai moyen de 13 mois.

## 2.3. Les antécédents

### a- Antécédents personnels

Des épistaxis répétées et une bronchopneumopathie ayant entraîné une hospitalisation ont été retrouvées chacune isolément chez un malade.

Deux malades étaient porteurs d'une HTA, et un malade a présenté des rétentions aiguës d'urine à répétition.

### b- Antécédents familiaux

Nous n'avons pas retrouvé d'antécédents familiaux de leucémies. Un seul malade a signalé avoir un frère diabétique.

## 2.4. Signes cliniques au moment du diagnostic

### 2.4.1. Signes généraux

#### a. L'état général

Il a été jugé bon chez 13 de nos patients (65%). Sept (7) malades (35%) avaient un état général altéré.

## b. La fièvre

Deux patients présentaient une fièvre au moment du diagnostic. Il s'agissait d'un cas d'infection urinaire et d'un cas de pleurésie.

### 2.4.2. Signes physiques

#### a. l'Anémie

La pâleur conjonctivale a été retrouvée chez huit patients, soit 40% de nos cas.

#### b. La splénomégalie

Elle était présente chez 16 de nos patients (80% des cas). Elle était de consistance ferme et homogène dans tous les cas, sensible dans trois (3) cas. La figure 2 montre la répartition des patients selon la taille de la rate.

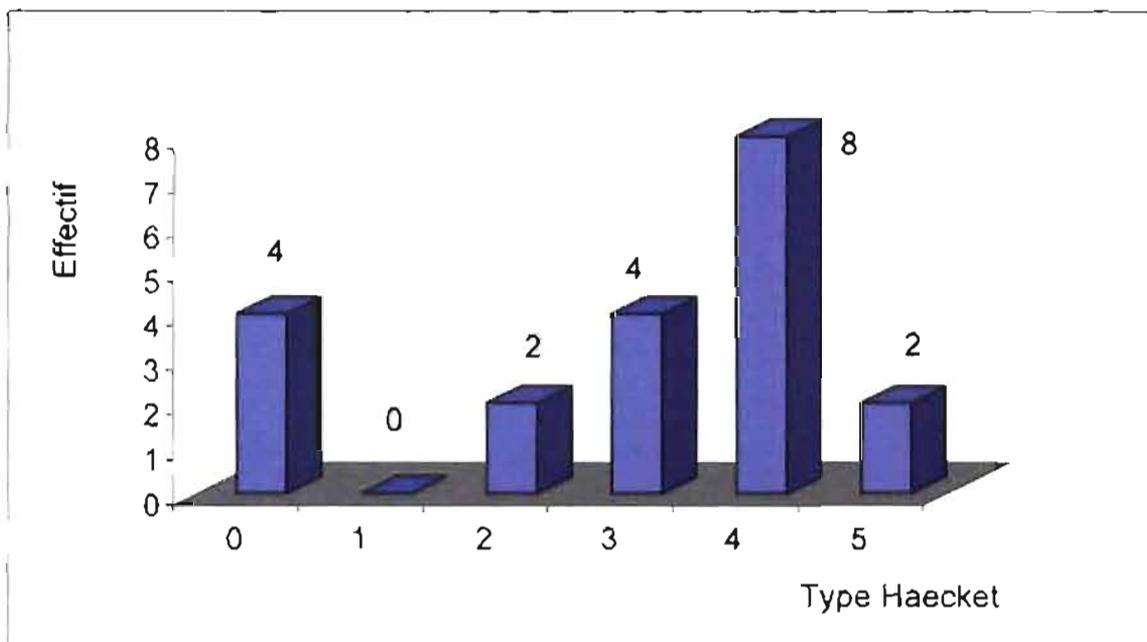


Figure 2 : Répartition des malades selon la taille de la rate

On note que les rates de types 3, 4 et 5 représentaient 70%.

### **c. Les adénopathies**

Elles étaient présentes chez 12 de nos patients (60% des cas).

En fonction du siège on notait 10 cas d'adénopathies inguinales (50% des cas), 6 cas d'adénopathies axillaires (30% des cas) et 5 cas d'adénopathies cervicales (25% des cas).

Sept malades (35% des cas) avaient au moins 2 aires ganglionnaires atteintes.

Dans 50% des cas (10 malades), ces adénopathies étaient associées à la splénomégalie.

### **d. L'hépatomégalie**

Elle a été retrouvée chez 4 patients, soit 20% des cas. A chaque fois, elle était associée à la splénomégalie.

### **e. Autres signes**

Les signes ou syndromes suivants ont été retrouvés dans un cas chacun :

- syndrome d'épanchement pleural ;
- pyodermie ;
- douleur vésiculaire avec signe de Murphy positif ;
- lésion érythémato-squameuse des plis (dermatomycose).

## **4. Signes paracliniques**

### **3.1. Hémogramme**

#### **3.1.1. Les globules blancs**

Nous avons noté des taux extrêmes de 27 100 à 390 600 /mm<sup>3</sup> de sang, avec une leucocytose moyenne de 94 410/ mm<sup>3</sup>.

#### **a. Les lymphocytes**

Le taux de lymphocytes a varié entre 12 910 et 387 000/ mm<sup>3</sup>.

La répartition des malades en fonction de la lymphocytose est représentée sur la figure 3 suivante.

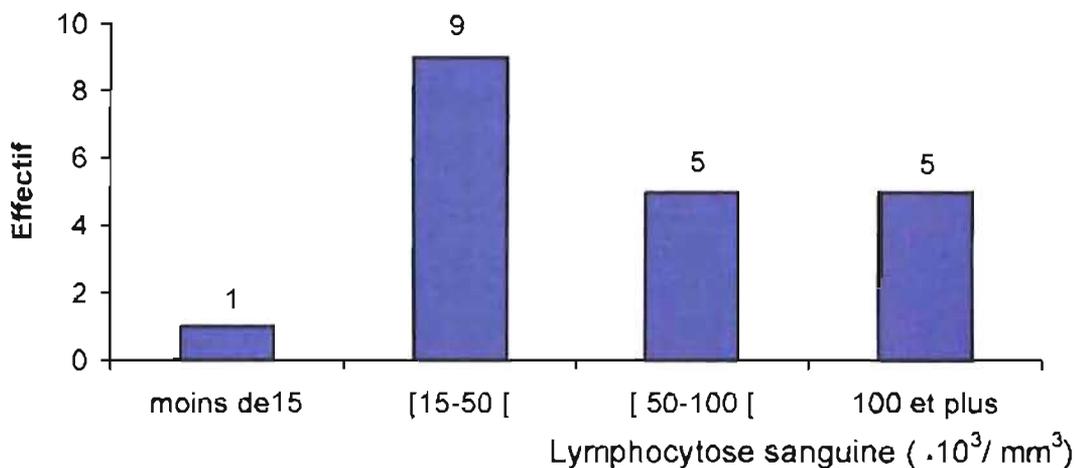


Figure 3 : Répartition des malades selon le taux de lymphocytes sanguins

On remarque 50% des patients avaient au moins 50000 lymphocytes/ $\text{mm}^3$

#### **b. Les polynucléaires neutrophiles**

Nous avons noté 3 cas de neutropénie (neutrophiles  $< 1500 / \text{mm}^3$ ), soit 15% des malades et 4 cas de polynucléose neutrophile (20%).

#### **c. Les polynucléaires éosinophiles**

Une hyperéosinophilie (polynucléaires éosinophiles  $> 800 / \text{mm}^3$ ) a été notée chez 7 patients, soit 35% des cas.

**d-**Une myélémie peu importante et non polymorphe a été notée chez un de nos malades. Elle était faite de métamyélocytes et de myélocytes neutrophiles.

Le tableau II suivant résume les valeurs moyennes de la formule leucocytaire.

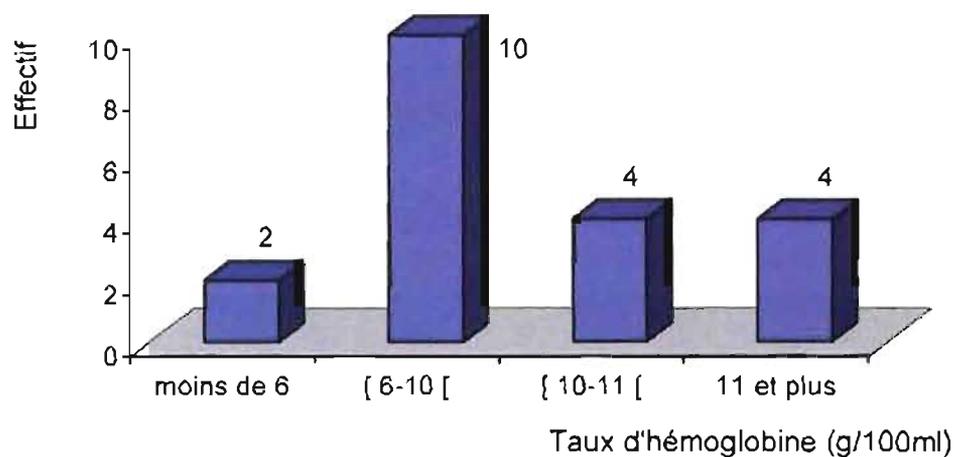
**Tableau II : Valeurs moyennes de la formule leucocytaire**

Leucocytes	Valeurs extrêmes ( $\cdot 10^3 / \text{mm}^3$ )	Moyenne $\pm$ écart type ( $\cdot 10^3 / \text{mm}^3$ )	Médiane ( $\cdot 10^3 / \text{mm}^3$ )
Neutrophiles	0,70-41,10	6,28 $\pm$ 9,39	4,15
Eosinophiles	00-7,24	0,78 $\pm$ 1,60	0,32
Basophiles	00-0,40	0,02 $\pm$ 0,09	0,00
Lymphocytes	12,91-387,00	86,37 $\pm$ 85,11	53,25
Monocytes	00-3,50	0,72 $\pm$ 1,03	0,41

### 3.1.2. Les globules rouges

Le taux d'hémoglobine a varié entre 3,2 et 14g/dl avec une moyenne de 9,22g/dl.

La figure 4 montre la répartition des malades en fonction du taux d'hémoglobine au moment diagnostique.



*Figure 4 : Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine*

On remarque que 16 malades, soit 80% des cas, étaient anémiés.

L'anémie était normocytaire normochrome dans 10 cas (50%), microcytaire hypochrome dans 4 cas (20%) et macrocytaire normochrome dans 2 cas, soit 10% des malades.

### **3.1.3. Les plaquettes**

Leur taux a varié entre 68000 et 518000/ mm<sup>3</sup> de sang. La moyenne était à 183500 /mm<sup>3</sup>. Une thrombopénie avec moins de 150000 /mm<sup>3</sup> était notée chez 8 patients (40%). Un seul patient (5%) avait moins de 100000 plaquettes par mm<sup>3</sup> de sang.

La thrombopénie était associée à l'anémie chez 2 patients.

### **3.2. Le myélogramme**

La moelle était riche dans 11 cas (55%), et très riche dans 9 cas (45%). Nous avons noté 2 cas de lymphoblastose médullaire, avec des taux de lymphoblastes respectifs à 9 et 10% des éléments de la moelle.

Les ombres nucléaires de Gumprecht ont été notées chez 13 malades (65%).

La lignée mégacaryocytaire était normale chez tous les malades.

Le tableau III récapitule les valeurs moyennes des éléments de la moelle.

**Tableau IV: Répartition des malades selon la classification de RAĪ**

<b>Pronostic</b>	<b>Stade</b>	<b>Fréquence</b>	<b>%</b>
<b>Bon pronostic</b>	Stade 0	0	0
<b>Pronostic intermédiaire</b>	Stade I	2	20%
	Stade II	2	
<b>Mauvais pronostic</b>	Stade III	15	80%
	Stade IV	1	

**Tableau V: Répartition des malades selon la classification de BINET**

<b>Stade de BINET</b>	<b>Fréquence</b>	<b>%</b>
<b>Stade A</b> <i>Bon pronostic</i>	5	25
<b>Stade B</b> <i>Pronostic intermédiaire</i>	3	15
<b>Stade C</b> <i>Mauvais pronostic</i>	12	60

On note que 80% des patients avaient un mauvais pronostic selon la classification de RAĪ, contre 60% des patients selon celle de BINET.

## **5. Traitement**

### **5.1. La chimiothérapie**

Elle a été instituée chez 19 de nos malades. Un malade référé en France n'a pas été traité dans le service.

#### **a. Monochimiothérapie**

Parmi les 19 malades, 17 ont reçu du chlorambucil, associé ou non à la prednisone, soit 89,50% de la chimiothérapie. Ce traitement a été prescrit en continu chez 7 malades (41,20% des cas), en raison de 0,10mg/kg/j; et en discontinu chez 10 malades (58,80% des cas), en raison de 0,20mg/kg/j en moyenne en une cure de sept jours, répétée toutes les 4 semaines.

Une corticothérapie discontinuée à base de prednisone a été associée au chlorambucil chez 7 malades, en raison de 50mg/j en moyenne, 7 jours par mois.

#### **b. Polychimiothérapie**

Elle a concerné au total 4 de nos patients, dont 2 après échec du chlorambucil. Le protocole COP a été le seul utilisé, aux posologies moyennes de 1,4mg/m<sup>2</sup> d'oncovin<sup>R</sup> le premier jour en IV, 400mg/j/m<sup>2</sup> d'endoxan<sup>R</sup> de J1 à J5, et 100mg/j de prednisone de J1 à J5.

#### **c. Durée du traitement**

Elle était variable et fonction de l'évolution. Une suspension était généralement observée lorsque la lymphocytose sanguine descendait en dessous de 15000 /mm<sup>3</sup>, et reprise à chaque fois que ce seuil était dépassé.

### **5.2. Traitements adjuvants**

#### **a. Traitements antimicrobiens**

Un traitement systématique à base d'albendazol en raison de 400 mg/j pendant trois jours a été pratiqué chez les 19 malades avant la mise en route de la chimiothérapie.

D'autres médicaments anti-microbiens ont été prescrits chez nos malades en réponse à une infection avérée ou suspectée. Ces médicaments sont répertoriés dans le tableau VI.

**Tableau VI: Tableau récapitulatif des traitements antimicrobiens prescrits**

	Produits	Fréquence	%
<b>Antiparasitaires et antifongiques</b>	Albendazol	19	95
	Chloroquine	4	20
	Quinine	3	15
	Métronidazol	2	10
	Econazole	1	5
<b>Antibiotiques</b>	Ampicilline	3	15
	Amoxicilline	2	10
	Ciprofloxacine	2	10
	Cotrimoxazole	1	5

**b. traitement de l'anémie**

La transfusion sanguine a été réalisée chez 4 de nos patients qui étaient très anémiés (taux d'hémoglobine  $\leq 6$  g/dl).

**c. Les hypouricémiants**

L'allopurinol a été prescrit chez 5 de nos malades. Trois d'entre eux avaient une hyperuricémie. Chez les deux autres, l'uricémie était proche de la limite supérieure normale.

**d. Autres traitements**

Deux patients hypertendus ont reçu de la nifédipine. Deux autres qui présentaient un prurit ont bénéficié d'un traitement à base d'anti-histaminiques.

**6. Evolution**

La surveillance des malades a consisté en un examen clinique périodique avec contrôle de l'hémogramme.

### 6.1. Durée de suivi

La durée de suivi à partir du diagnostic a varié entre un (1) et soixante et un (61) mois avec une médiane de huit (8) mois et une durée moyenne de 19 mois. Un an après le diagnostic, cinq malades étaient encore sous surveillance. Quatre (4) patients ont pu être suivis pendant trois (3) ans.

Au mois de juin 2003, limite de la période de notre étude, 4 malades étaient encore sous surveillance.

### 6.2. Patients perdus de vue

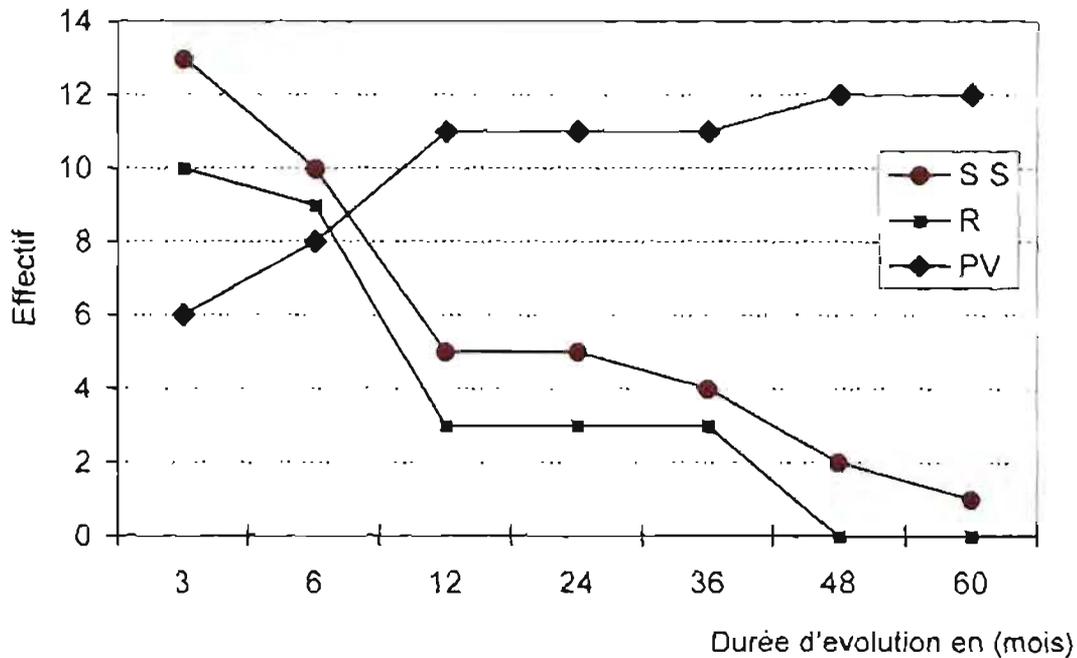
Douze (12) malades ont été perdus de vue. La durée qui sépare la date du diagnostic du moment de la perte de vue a varié entre zéro (0) et 61 mois. La moitié de ces patients a été perdue de vue après 2 mois de suivi.

### 6.3. L'évaluation thérapeutique

L'évaluation du traitement a été faite tous les trois mois.

- A trois mois, 10 des malades suivis (76,92% ) avaient répondu au traitement dont une rémission complète ; alors que 3 malades (23,08%) étaient toujours en stabilité.
- Au douzième mois, sur cinq malades sous surveillance, trois (3) étaient en rémission incomplète et deux (2) en rémission complète.
- Deux malades ont subi une progression de la maladie au cours de la deuxième année de suivi. Il s'agissait dans les deux cas d'une augmentation de la taille des adénopathies et de la splénomégalie sur le plan clinique et augmentation de la lymphocytose sanguine, respectivement au cours des 18<sup>ème</sup> et 20<sup>ème</sup> mois.

La figure 6 montre l'évolution du nombre des malades en fonction de leur statut évolutif.



Légende : SS = Malades sous surveillance.  
 R = Rémission complète + rémission incomplète  
 PV = Perdus de vue

Figure 6: Evolution du nombre des malades en fonction du statut évolutif.

## 6.4. Les complications

### a. Les complications infectieuses

Au moment du diagnostic, cinq malades étaient porteurs d'infection : il s'agissait de deux cas d'infections cutanées, d'un cas d'infection urinaire, d'un cas de cholécystite alithiasique et d'un cas de pleurésie sérofibrineuse ayant bien répondu à un traitement antibiotique. Au cours du suivi, treize autres cas d'infections ont été notés. Ils sont répertoriés dans le tableau VII.

**Tableau VII : Répartition des infections survenues chez nos malades.**

Type d'infection	Fréquence	%
Paludisme avec Goutte Epaisse positive	4	22,22
Amibiase	2	11,11
Otites Purulentes	2	11,11
Pyodermies	2	11,11
Sinusites	2	11,11
Bronchite aiguë	1	5,56
Dermatomycose	1	5,56
Cholécystite alithiasique	1	5,56
Infection urinaire	1	5,56
Pleurésie sérofibrineuse	1	5,56
Septicémie	1	5,56
Total	18	100

#### **b. Les cytopénies**

- **L'anémie**

Seize patients présentaient une anémie au moment du diagnostic (80%).

A trois mois, sept (7) patients sur treize (53,84%) avaient un taux d'hémoglobine inférieur à 11g/dl. Il s'agissait d'une anémie normochrome normocytaire dans six cas, et microcytaire dans un cas.

Au bout de douze mois de suivi, un seul malade sur les cinq (20%) était anémié avec un taux d'hémoglobine à 9,6g/dl.

- **La thrombopénie**

Présente chez quarante pour cent (40%) des malades au moment du diagnostic, seulement un malade sur cinq (20%) présentait un taux de plaquettes inférieur à 150000 /mm<sup>3</sup> à douze mois. Il s'agissait d'une thrombopénie isolée.

- **Neutropénies**

Un seul malade sur treize (7,7%) présentait une neutropénie à trois mois.

### **6.5. Les décès**

Deux cas de décès ont été signalés dans les dossiers des patients : l'un d'eux est décédé au cours du cinquième mois de suivi par suite de septicémie, et l'autre à domicile sans que la cause ne puisse être précisée.

**TROISIEME PARTIE :**  
**DISCUSSION**

## **DISCUSSION**

### **I LES BIAIS DE L'ETUDE**

#### **1. Biais de sélection**

Ces biais sont inhérents à plusieurs facteurs :

##### **1.1. facteur financier**

Ce facteur élimine d'éventuels porteurs de LLC qui ne peuvent pas supporter le coût d'une NFS ou d'un myélogramme ; il élimine également ceux des localités éloignées qui ne peuvent pas soutenir le prix d'une référence dans un centre à même de poser le diagnostic de LLC. En effet, le myélogramme n'est réalisable qu'au niveau des grands centres urbains, notamment Ouagadougou et Bobo-dioulasso, ce qui nécessite parfois des déplacements coûteux aux malades.

##### **1.2. facteur géographique**

Les porteurs de LLC de la province du Kadiogo et des provinces environnantes les plus proches du CHU-YO auront tendance à y consulter, alors que ceux des provinces proches de Bobo-dioulasso se dirigeront vers le CHU-SS de Bobo. Ceux qui en sont éloignés ne consulteront même pas.

##### **1.3. facteur de gravité**

Ce sont les cas avancés présentant déjà des symptômes qui fréquentent les services de santé, éliminant alors de notre étude la plupart des LLC débutantes ou moins avancées.

#### **2. Biais d'information ou d'observation**

Ces biais émanent de deux facteurs principaux :

## **2.1. Le caractère rétrospectif de notre étude**

- Dossiers perdus ou incomplets par faute d'archivage correct (absence de chemises cartonnées pour certains dossiers, système de classement déficient, etc. ) entraînant, outre la limitation de l'effectif, la perte de certains examens complémentaires.
- Certaines informations précieuses sont non consignées ou sommairement décrites dans les dossiers.

## **2.2. Le sous équipement de nos laboratoires**

L'immunophénotypage et l'étude du caryotype sont quasiment irréalisables ; le test de coombs direct ou indirect, l'électrophorèse des protéides et bien d'autres examens non moins importants ne sont pas toujours disponibles.

## **II. ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES**

### **1. La fréquence**

En huit ans et demi, vingt quatre cas de LLC ont été colligés, soit environ 3 cas par an. Ce résultat est faible par rapport à ceux trouvés par NEL et coll. en Afrique du Sud [43] et KHALIFA en Tunisie [28] qui ont noté respectivement 185 cas en 21 ans, soit environ 9 cas par an ; et 120 cas en 11 ans, soit environ 11 cas par an. Mais nos résultats sont comparables à ceux de YAO et coll. en République de Côte d'Ivoire [62] qui ont colligé 69 cas de LLC dans les deux (2) centres hospitaliers de COCODY et de TREICHVILLE dans une période de 11 ans, soit 3 cas par an et par centre hospitalier. Nous pensons toutefois que cette faible fréquence constatée dans notre série est loin de traduire la réalité. La faible couverture sanitaire dans notre pays, l'absence de service d'hématologie clinique, l'absence d'un registre de cancer exploitable et le problème de la gestion des dossiers rendent illusoire l'estimation exacte de la fréquence des LLC.

L'absence d'étude panoramique des leucémies dans notre pays ne nous

permet pas de situer la place de la LLC parmi les autres hémopathies malignes. En 1997, NACOULMA avait répertorié 18 cas de leucémie myéloïdes chroniques (LMC) en 7 ans, et avait également estimé que cette fréquence était sous estimée [42]. En Côte d'Ivoire, la LLC vient au premier rang des leucémies chez l'adulte avec 33% ; par contre elle vient en seconde position, tout âge confondu, après les leucémies aiguës [62].

## **2. Le sexe**

Le sex. ratio homme /femme qui est de 0,43 dans notre série diffère nettement de celui des statistiques européennes qui le situent entre 1,5 et 3 en faveur des hommes [10 ; 58], mais aussi de la plupart des publications africaines : 1,7 en Afrique du Sud [43], 3 en Tunisie [28] et 3,6 en Ethiopie [53]. Seul YAO en RCI a noté une prédominance féminine avec un sex. ratio de 0,8. Cette forte prédominance féminine semble donc être particulière à notre étude. Bien que dans notre population on compte moins d'hommes que de femmes qui représentent 52% [20], ce résultat prend toute son importance, surtout quant on sait qu'il existe une inégalité d'accès aux soins dans notre pays certainement en faveur des hommes. Notre échantillon étant très réduit, nous pensons qu'une étude prospective intégrant un plus grand effectif permettra de mieux comprendre ce phénomène dans notre pays. Selon FLEMING [17], il y aurait deux formes de LLC en Afrique : la première qui est surtout l'apanage du continent africain, atteindrait surtout la femme à bas niveau socioéconomique après la ménopause, et serait favorisée par une expansion polyclonale de lymphocytes B en réponse au paludisme et autres infections récurrents ; l'autre qui correspond à la forme classique décrite en occident atteindrait l'homme deux fois plus que la femme. ADAMI, quant à lui, évoquait un éventuel rôle protecteur des hormones sexuelles femelles pour expliquer la fréquence de la maladie chez l'homme dans les pays du Nord [1], mais qu'elles soient mâles ou femelles, ces hormones sexuelles n'ont aucun rôle dans la survenue de la LLC [30].

### **3. L'âge**

L'âge moyen de nos malades était de 53,8 ans avec des extrêmes de 36 et 70 ans. La majorité des malades, 80%, se recrutait dans la tranche d'âge de 41 à 60 ans. La moyenne d'âge de survenue de la LLC dans notre série est inférieure à celle classiquement décrite qui est comprise entre 60 et 65 ans [40 ; 58]. Dans les séries prospectives de groupes français, elle était de 64 ans [18 ; 19]. Cependant en Afrique, plusieurs études trouvent des moyennes d'âge comparables à la nôtre : respectivement 50 et 52 ans pour YAO [62] et TEA [57] en Côte d'Ivoire, et 55,6 ans pour SHAMEBO en Ethiopie [53]. Dans ces pays, comme chez nous, la majorité des malades avait un âge compris entre 41 et 60 ans : 66,7% des patients dans la série de TEA et 60,8% dans celle de SHAMEBO. Ainsi, nous dirons avec TEA, que les malades atteints de LLC en Afrique sont plus jeunes qu'en Occident [57]. Cette relative jeunesse pourrait s'expliquer par le vieillissement de la population en occident qui contraste avec une courte espérance de vie en Afrique. De plus, le faible niveau d'éducation générale de nos populations, et chez les plus âgés en particulier, les fortes pesanteurs socioculturelles dans cette tranche de la population diminueraient plus l'impact des activités de l'IEC à leur égard. Ce qui limite encore le taux de fréquentation des centres de santé pour ces personnes âgées.

### **4. La provenance**

La plupart de nos malades se recrutent dans la province du Kadiogo d'où provenaient 60% des cas. Cet état de fait n'est cependant pas spécifique à la LLC. En effet, SOME [55] avait déjà noté que la majorité des malades de la médecine interne du CHU-YO provenait de cette province. Les disparités du niveau d'éducation entre zones rurales et zones urbaines, l'accessibilité géographique plus importante dans cette province, pourraient expliquer cette situation.

## **5. Catégorie socioprofessionnelle**

Nous avons noté une prédominance des patients à niveau socio-économique défavorisé, constitué essentiellement par les ménagères et les cultivateurs qui représentaient 50% ; ce qui pourrait s'expliquer par le fait que ceux-ci sont les plus nombreux dans notre pays et ont en majorité un niveau économique bas. En Amérique, WATERHOUSE rapportait en 1996 une incidence élevée de la maladie chez les fermiers ruraux de Michigan, et incriminait alors l'ensoleillement et les pesticides[61]. Toutefois, aucune étude n'a pu à ce jour confirmer la responsabilité d'un facteur environnemental dans la survenue de la LLC [14 ; 30].

Un problème posé par le faible niveau socio-économique observé dans notre étude est celui de la prise en charge et du suivi des malades qui sont le plus souvent démunis et analphabètes.

## **III. ASPECTS CLINIQUES**

### **1. Délai du diagnostic**

Dans notre série, nous avons noté une durée moyenne de 12,9 mois entre le début probable des premiers symptômes et le moment du diagnostic, avec des extrêmes de zéro (0) et 48 mois . Ce long délai a aussi été retrouvé par TEA en Côte d'Ivoire [57]. Cette situation s'expliquerait par le retard à la consultation qui peut être dû à plusieurs facteurs que sont :

- la bonne tolérance habituelle de la maladie ;
- le recours en première intention aux tradithérapeutes du fait de leur proximité géographique mais aussi des pesanteurs socioculturelles ;
- l'ignorance ;
- l'inaccessibilité géographique et financière des structures sanitaires.

## **2. Circonstance de découverte**

La leucémie lymphoïde chronique est décrite classiquement comme une maladie cliniquement latente, de découverte fortuite dans plus de 50% des cas [24 ; 58]. Dans notre série , les cas de découvertes fortuites ne représentaient que 10% des cas. Ailleurs en Afrique on notait 4,9% de découverte fortuite en Ethiopie [53], et 20% en Tunisie [30]. Ce faible taux de découverte fortuite serait dû au fait que beaucoup de malades ne vont en consultation dans notre contexte que lorsqu'ils présentent déjà une symptomatologie gênante. De plus, comme l'a déjà signalé KHALIFA, la prescription d'hémogramme systématique reste rare [30].

Les symptômes amenant les malades à consulter sont dominés dans notre série par la masse et la pesanteur abdominale qui ont été signalées par 80% de nos patients. Ce pourcentage élevé de patients se plaignant de masse abdominale est également noté par TEA en Côte d'Ivoire qui rapportait que 70% de ses patients ont été découverts à l'occasion d'une symptomatologie en rapport avec la splénomégalie, en l'occurrence la masse abdominale et la pesanteur abdominale [57]. Le plus souvent, il s'agit d'une masse ancienne dont l'aggravation récente amène le malade à consulter. Cela corrobore le fait que les malades mettent du temps avant de consulter, même en présence de symptôme.

## **3. Les signes physiques**

Sur le plan de l'examen clinique, notre étude se caractérise par la fréquence de la splénomégalie, retrouvée chez 80% des patients. Les rates de type 3, 4 et 5 représentaient 70%. Si ces résultats ne sont pas en harmonie avec les données classiques de la littérature qui estime à 20% la fréquence de la splénomégalie au moment du diagnostic [10 ;30 ; 58], plusieurs publications africaines s'accordent sur la fréquence des formes de LLC avec grosse rate [17 ; 53 ;57]. A la suite donc de BEDU-ADDO [5], nous pouvons dire que la LLC avec grosse rate est une forme clinique fréquente en Afrique. Pour expliquer ce constat, TEA [57] en RCI a évoqué l'hypothèse selon laquelle la fréquence des parasitoses en milieu africain pourrait favoriser la localisation du syndrome tumorale au niveau splénique. Certains auteurs comme DASCALESCU [9] et FLEMING [17] citent précisément le rôle du paludisme chronique,

responsable de la splénomégalie malarique hyper réactive qui est liée à une réponse immune anormale aux infections palustres répétées. Selon eux, outre le fait que la LLC peut s'associer souvent à ce syndrome en Afrique - nécessitant alors certains examens de pointe comme la technique PCR pour faire la distinction entre les deux [23] - elle pourrait même en être une complication par la survenue d'une prolifération clonale dans ce contexte d'expansion polyclonale due au paludisme chronique.

Fréquentes ont été également les adénopathies dans notre série, 60% des malades étaient porteurs. Elles étaient indolores, bilatérales et symétriques comme classiquement décrites [58]. Le pourcentage élevé de malades présentant des adénopathies est souligné également par KHALIFA [28] et SHAMEBO [53], qui rapportent respectivement 71,67% et 92,20% d'adénopathies.

En dehors de l'hépatomégalie, les autres localisations du syndrome tumoral n'ont pas été retrouvées dans notre série. Seuls KHALIFA et ses collaborateurs ont observé un cas d'atteinte amygdalienne [28].

#### **IV. ASPECTS PARACLINIQUES**

##### **1. La lymphocytose sanguine**

La médiane de la lymphocytose dans notre série était de 53250 /mm<sup>3</sup> avec des extrêmes de 12910 et de 387000 /mm<sup>3</sup>. Cette médiane est voisine de celle de KHALIFA et ses collaborateurs [28] qui était de 51000 /mm<sup>3</sup>, mais elle est largement supérieure à celle de NEL qui a noté une médiane lymphocytaire à 41200 /mm<sup>3</sup> dans sa série [43]. Elle est beaucoup plus basse en Europe : 30000 /mm<sup>3</sup> pour le groupe français [18]. La médiane a une valeur pronostique puisqu'elle est corrélée au stade de la maladie : dans les protocoles du groupe français, elle était de 25000 /mm<sup>3</sup> dans les stades A ; 45000 /mm<sup>3</sup> dans les stades B et 60000 /mm<sup>3</sup> dans les stades C [18 ; 58]. Le retard à la consultation déjà signalé dans notre contexte fait que la plupart de nos malades sont découverts à un stade avancé avec une lymphocytose assez importante.

Les lymphocytes étaient d'aspect mature chez tous nos patients. Un seul cas de myélémie minime et non polymorphe a été noté. Cette myélémie pourrait être liée à l'infection urinaire sévère à *Escherichia coli* dont souffrait le malade.

## **2. L'anémie**

L'anémie a été fréquente dans notre série : le taux d'hémoglobine moyen était de 9,22 g/dl, et 60% des malades avaient un taux inférieur à 10g/dl. En Afrique, des pourcentages de 88% et 70,83% ont été rapportés respectivement dans les séries de TEA [57] et de KHALIFA [28] ; alors qu'en Europe et aux Etats-Unis, l'anémie est rare au moment du diagnostic ( moins de 10% des cas) [10]. Outre l'insuffisance médullaire due à l'envahissement lymphocytaire de la moelle, l'hypersplénisme pourrait jouer un rôle dans la survenue de cette anémie. La recherche d'un processus immunologique s'est révélée négative à chaque fois. Sur 7 tests de coombs réalisés, aucun n'est revenu positif. Ce fait est aussi noté par beaucoup d'auteurs africains dont, TEA [57], YAO [62] et SHAMEBO [53] en exemple. Aussi dirons-nous avec ce dernier, que la mise en évidence d'une anémie hémolytique auto-immune est rare en Afrique.

## **3. La thrombopénie**

Dans 40% des cas dans notre étude, le taux de plaquettes était en dessous de 150000/mm<sup>3</sup>, avec seulement un cas de thrombopénie en dessous de 100000 plaquettes /mm<sup>3</sup>. En RCI, seulement 22% de taux de plaquettes inférieur à 150000/mm<sup>3</sup> a été observé [57], avec des extrêmes de 10000 et de 367000 /mm<sup>3</sup>. En Ethiopie cependant, dans 37,4% des cas, ce taux de plaquettes était moins de 100000/mm<sup>3</sup> [53]; les extrêmes étant de 10000 et de 550000 /mm<sup>3</sup>. Toutefois, aucun cas de syndrome hémorragique n'a été observé même chez les malades qui avaient 10000 plaquettes /mm<sup>3</sup> [53 ; 57].

Nous pensons que l'hypersplénisme dû à la splénomégalie, qui est fréquente dans notre série, pourrait être responsable des thrombopénies observées chez nous, plus que l'envahissement lymphocytaire de la moelle, comme en témoigne la présence des mégacaryocytes au myélogramme.

#### **4. Le myélogramme**

Contrairement à ce qui se voit dans les pays développés où le développement de l'étude immunophénotypique a fait perdre au myélogramme son intérêt diagnostique [58], cet examen reste encore indispensable chez nous pour porter le diagnostic de LLC. Il a été réalisé chez tous nos malades. Une infiltration lymphocytaire de 63,05% en moyenne a été observée avec des extrêmes de 35 et 94%. Cette moyenne est nettement inférieure à celle rapportée par KHALIFA en Tunisie qui était de 85% [28], mais se rapproche de celle de TEA qui rapporte une infiltration lymphocytaire moyenne de 68% [57].

Sur le plan qualitatif, cette infiltration était faite dans tous les cas de petits lymphocytes d'aspect mature, tel que décrit classiquement [58]. Nous avons noté une lymphoblastose mineure chez deux de nos malades, respectivement avec 9% et 10% des éléments de la moelle ; mais les hémogrammes de contrôle faits n'ont pas révélé de blastes dans le sang périphérique.

#### **5. Electrophorèse des protéines et vitesse de sédimentation**

L'électrophorèse des protides est couramment utilisée dans les pays développés et dans certains pays d'Afrique pour apprécier l'état immunitaire des patients atteints de LLC [10 ; 57]. Cette situation contraste fortement avec la nôtre où cet examen est rarement prescrit aux malades pour des raisons évidentes de coût et de disponibilité. Elle a été réalisée chez un seul de nos patients et a objectivé une hypergammaglobulinémie, alors que c'est l'hypogammaglobulinémie qui est classiquement décrite [24 ; 30 ; 58]. Ce résultat reste cependant en harmonie avec celui des auteurs ivoiriens qui ont noté un taux moyen de gammaglobulines égal à 22,9g/l pour 31 dosages faits [57].

La Vitesse de Sédimentation était fréquemment accélérée chez nos malades. Une moyenne de 50,56 mm à la première heure a été observée dans notre série pour 16 mesures faites. TEA rapportait que chez 56% des cas dans sa série, la VS était supérieure à 100 mm à la première heure [57]. Le stade avancé de la maladie chez nos patients peut expliquer cette accélération de la VS. En effet, normale ou discrètement élevée au début, la VS s'accélère aux stades

avancés de la maladie ou en cas d'infection [24 ; 40]. De plus, comme l'a déjà signalé l'auteur ivoirien [57], l'absence de l'hypogammaglobulinémie et à un moindre degré l'accélération de la VS proviendraient des multiples stimulations antigéniques directement ou indirectement liées aux infections parasitaires qui sont fréquentes en Afrique tropicale.

## V. CLASSIFICATIONS PRONOSTIQUES

Si dans les pays développés, la prescription fréquente d'hémogramme systématique permet de découvrir la LLC à un stade précoce, cela n'est pas le cas au CHU-YO où la majorité des malades sont découverts à un stade avancé, de pronostic mauvais : 80% selon la classification de RAÏ. En Afrique, YAO [62], SHAMEBO [53] et KHALIFA [28] trouvaient respectivement pour les deux stades III et IV de RAÏ, 77% dans les deux centres hospitaliers de Treichville et de Cocody, 56% au service d'hématologie de l'hôpital de Tikur en Ethiopie, et 54,2% au service d'hématologie clinique du CHU F. Hached en Tunisie ( cf. Tableau VIII). En Afrique du Sud, les taux rapportés par NEL étaient de 46,5% chez les noirs et 15,2% chez les blancs [43]. Ce qui, selon lui, peut faire penser à une évolution plus rapide de la maladie chez le noir.

L'association fréquente d'une anémie en dessous de 11g/dl dans notre série rend compte de l'importance de ces stades avancés ; mais leur origine provient surtout du long délai de consultation, des traitements antérieurs inadaptés et de l'influence des tradithérapeutes.

La différence apparente entre les deux classifications observée dans notre série tient à la différence des critères de classification qui font que celle de Raï tend à classer plus de patients en stades avancés que la classification de BINET[58]. L'effectif réduit de notre échantillon ne nous permet pas de vérifier cette différence par les tests de corrélation.

**Tableau VIII : Répartition des cas de LLC en fonction de la classification de Rai et du pays.**

Stade de Rai	Burkina	RCI	Ethiopie	Tunisie	Afrique du sud	France
Risque faible (stade 0)	0%	0%	3%	11,7%	21,6%	31%
Risque intermédiaire (stade I et II)	20%	23%	41%	34,1%	50,3%	61%
Risque élevé (stade III et IV)	80%	77%	56%	54,2%	28,1%	8%

## VI. ASPECTS THERAPEUTIQUES

Les indications thérapeutiques dans le traitement de la LLC dépendent du stade de la maladie. Pour les stades A de BINET, l'attitude préconisée est l'abstention thérapeutique [54].

La plupart de nos malades étaient en stade avancé et ont été traités. La monochimiothérapie à base de chlorambucil, associée ou non à la prednisone, a été comme dans la plupart des pays africains, le traitement le plus utilisé [28 ; 53 ; 62]. En occident le chlorambucil reste également le traitement de première intention [41]. Ce médicament est disponible, d'administration facile et justifie d'une bonne tolérance, mais comme pour la plupart des anticancéreux, son coût reste assez élevé pour nos populations.

La polychimiothérapie n'est utilisée qu'en cas de forme très grave ou après échec de la mono chimiothérapie. Ces associations thérapeutiques sont au-dessus des moyens de la plupart de nos malades qui doivent seuls supporter les frais, car il n'y a pas de remboursement par la sécurité sociale. Le protocole COP reste la combinaison utilisée dans notre série.

L'efficacité des analogues de purines telle que la fludarabine, même en cas d'échec des autres traitements, a été démontrée [41; 46 ; 58], mais ces médicaments très onéreux ne sont pas disponibles chez nous. Leur utilisation en Afrique relève encore des essais thérapeutiques[46].

## VII. ASPECTS EVOLUTIFS

L'évaluation du suivi et de l'évolution des malades est décevante du fait du nombre important des perdus de vue : 83,16% dont la moitié au bout de deux mois après le diagnostic dans notre série, 67,65% dont la moitié au bout de trois mois dans la série de SHAMEBO [53]. Certains auteurs africains ont également mentionné l'impossibilité de suivre les malades atteints de LLC pendant une longue période [43 ; 57 ; 62]. Le suivi régulier et au long cours que requiert cette maladie est, en effet, mis à rude épreuve dans notre contexte où les structures sanitaires capables d'assurer un suivi approprié sont relativement loin de la plupart des malades. De plus, le faible pouvoir d'achat de nos populations et les pesanteurs socio-culturelles favorisent les abandons thérapeutiques au profit des traitements traditionnels.

L'importance des perdus de vue et l'irrégularité du suivi ne permettent pas d'apprécier avec objectivité la réponse au traitement. Néanmoins 13 malades qui étaient sous chlorambucil ont pu être évalués après trois mois de suivi, et 76,9% d'entre eux avaient répondu au traitement dont 7,7% ( 1 cas) de rémission complète. Ces résultats, s'ils sont très élevés par rapport aux 32,20% de réponse dans la série de NEL avec seulement 0,85% de rémission complète [40], se rapprochent de ceux de SHAMEBO qui a noté 68,18% de réponse dont 20,45% de rémission complète [53]. Le rapprochement de nos résultats avec ceux de SHAMEBO pourrait s'expliquer par la similitude de nos critères d'évaluation qui sont basés sur la clinique et l'hémogramme.

Concernant les complications, nous n'avons pas observé de passage à un syndrome de Richter, ni de transformation en leucémie aiguë de la maladie. NEL par contre a observé 8 transformations en syndrome de Richter [43].

Les complications infectieuses, mis à part le fait qu'elles soient fréquentes, sont très souvent responsables de décès. Des deux malades connus décédés dans notre étude, un l'est pour cause de septicémie. SHAMEBO a observé 16 cas de décès pour cause d'infection, dont 8 à la suite de septicémie, sur un total de 21 décès enregistrés [53].

Du fait des difficultés de surveillance constatées chez nos patients, nous n'avons pas pu apprécier la survie globale de nos patients.

## CONCLUSION

Nous avons mené une étude rétrospective couvrant une période de 8,5 ans, allant de janvier 1995 à juin 2003. Cette étude, première du genre dans notre pays, nous a permis de colliger 24 cas de LLC au Centre Hospitalier Universitaire Yalgado Ouédraoga (CHU-YO). Les conclusions suivantes ont pu être dégagées :

- sur le plan épidémiologique

La LLC est une affection qui touche le sujet âgé le plus souvent au-delà de la quarantaine. La femme est atteinte environ deux fois plus que l'homme. Aucun facteur étiologique n'a pu être dégagé avec certitude ;

- Sur le plan clinique

Il y a un retard à la consultation, ce qui fait que la maladie est généralement découverte à un stade déjà avancé. La symptomatologie est marquée par le syndrome tumoral qui est quasi constant et dominé par la splénomégalie ;

- Sur le plan biologique

Les possibilités d'investigation biologique sont limitées du fait du sous équipement de nos laboratoires. Le diagnostic reste posé devant la lymphocytose sanguine et médullaire objectivée sur l'hémogramme et le myélogramme.

- Sur le plan thérapeutique et évolutif

Il est difficile à l'heure actuelle, étant donné les structures sanitaires existantes et le développement socioculturel de nos populations, de traiter et de suivre efficacement cette hémopathie chronique. Des actions de sensibilisation pour cette affection à l'égard des communautés, de même que le renforcement de nos formations sanitaires de référence s'avèrent nécessaires pour l'amélioration de sa prise en charge.

## **SUGGESTIONS**

### **AUX AUTORITE SANITAIRES**

- ☛ Former beaucoup de médecins généralistes et hématologues.
- ☛ Mettre en place des programmes d'IEC sur les maladies du sang en générale et sur la LLC en particulier au bénéfice de toute la population.
- ☛ Disponibiliser et subventionner le prix des médicaments anticancéreux.

### **A LA DIRECTION DU CHU-YO**

- ☛ Redynamiser le registre des cancers ;
- ☛ Améliorer le système d'archivage des informations cliniques des malades ;

### **AUX CLINICIENS**

- ☛ Prescrire couramment l'hémogramme chez les personnes âgées ;
- ☛ Consigner dans les dossiers des malades toutes les informations cliniques recueillies lors des consultations externes des malades ;

### **AUX ETUDIANTS**

- ☛ Rédiger un dossier complet pour chaque malade hospitalisé ;
- ☛ Bien tenir ces dossiers.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **ADAMI H.O, TSAIH S, LAMBE M.**  
Pregnancy and risk of Non-Hodgkin's lymphoma: a retrospective study. *Int J Cancer*. 1997; 70: 155-63
2. **AHMED M. A. M, KORDOFANI A, HIDAYTALLA A, OMER A.**  
Leukemia in the democratic republic of Sudan. *East Afr Med J*. 1982; 59: 533-538.
3. **BAIN B. J.**  
Chronic lymphoid leukaemias in: *LEUKAEMIAS DIAGNOSIS 2<sup>ème</sup> edition*. London: Blackwell science 1999: 158-191
4. **BALDINI L, MOZZANA R, CATELEZZIA A.**  
Pronostic significance of immunoglobulin phenotype in B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Blood*. 1985; 65: 340
5. **BEDU-ADDO G, SHELDON J, BATES I.**  
Massive splenomegaly in tropical West Africa. *Postgrad Med J*. 2000 Feb;76: 107-9.
6. **CHESON B.D, VENA D.A, BARRETT J, FREIDLIN B.**  
Second malignancies as a consequence of nucleoside analog therapy for chronic lymphocytic leukaemias. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2454-2460
7. **CHESON B.D.**  
Therapy for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia: are evaluation. *Semin Haematol* 1998; 35: 14-21
8. **CRIEL A, VERHOEF G, VLIETINCK R, MECUCCI C.**  
Further characterisation of morphologically defined typical and atypical CLL: a clinical immunophenotypic, cytogenetic and prognostic study of 390 cases. *Br J Haematol*. 1999; 97: 383-391
9. **DASCALESCU C.M, GARDERET F, NAJMAN A.**  
Splénomégalie malarique hyperreactive: affection bénigne ou lymphomateuse? *Hématologie*. Mars 2001 ; 7 : 61-62
10. **DESABLENS B.**  
Leucémie lymphoïde chronique : Diagnostic, évolution, pronostic, traitement. *La Revue du praticien* 1996 ; 46 : 2367-2372
11. **DIGHIERO G, MALOUM K, DESABLEM B, CAZIN B, LEBLAY R ET AL.**  
Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukaemia. French cooperative group on chronic lymphocytic leukaemia. *N Engel J Med* 1998; 338: 1506-1514

- 12. DIGHIERO G.**  
chronic lymphocytic leukaemia treatment. *Haematol cell ther* 1997; 39: 531-540
- 13. DREGER P, MICHALLEP M, SCHMITZ N.**  
Stem-cell transplantation for chronic lymphocytic leukaemia: the 1999 perspective. *Ann Oncol.* 2000; 11: 49-53
- 14. EL-SADEK W.Y, HASSAN M.H.**  
Chronic lymphocytic leukaemia in Egyptian farm workers exposed to pesticides. *East Mediterr Health J.* 1999; 5: 960-6.
- 15. FARCET J-P.**  
Leucémie lymphoïde chronique à cellules B dans : BRETON-GORIUS J, REYES F, VERNAU J.P. l'Hématologie de Bernard Dreyfus. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1992 : 974-84
- 16. FARCET J-P.**  
Leucémies lymphoïdes chroniques à cellules T et maladies apparentées dans : BRETON-GORIUS J, REYES F, VERNAU J.P. l'Hématologie de Bernard Dreyfus. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1992 : 986-91
- 17. FLEMING A.F.**  
Leukaemias in Africa. *Leukemia.* 1993 Aug; 7: 38-41.
- 18. FRENCH COOPERATIVE GROUP ON CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKAEMIA.** Prognostic and therapeutic advances in CLL management: the experience of French cooperative group. *Semin Haematol* 1987; 24: 275-290
- 19. FRENCH COOPERATIVE GROUP ON CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKAEMIA.** Therapy of chronic lymphocytic leukaemia patients. Results from the French cooperative trials. *Nouv Rev Fr Hematol* 1988; 30: 443-118
- 20. INSTITUT NATIONAL DE LA STATISTIQUE ET DE LA DEMOGRAPHIE.**  
Recensement général de la population 1996, 8-59
- 21. JACKSIE B, BRUGIATELLI M.**  
High dose continuous chlorambucil vs intermittent chlorambucil plus prednisone for treatment of B-CLL-IGCI CLL-01 trial. *Nouv Rev Fr Hematol* 1988 ; 30 : 437-442
- 22. JARQUE I, LARREA L, GOMI F, ET AL.**  
Bone marrow assessment in b-cell chronic lymphocytic leukaemia: aspirate or biopsy ? *Br J Haematol.* 1996; 95: 754

- 23. JIMMY E.O, BEDU-ADDO G, BATES I, BEVAN D, RUTHERFORD T.R.**  
Immunoglobulin gene polymerase chain reaction to distinguish hyperreactive malarial splenomegaly from 'African' chronic lymphocytic leukaemia and splenic lymphoma. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1996; 90: 37-9.
- 24. JOHNSTON J. B.**  
Chronic lymphocytic leukaemia in: LEE G.R, FOERTER J, LUKENS J, RODGERS G.M. Wintrobe's clinical hematology. *New-york : Lippincott Williams & Wilkins* 10<sup>th</sup> edition. 1998 Vol 2: 2405-2427
- 25. JULIOSSON G, OSCIER D.G, FITCHETT M.**  
Prognostic subgroups in B-cell chronic lymphocytic leukemia defined By specific chromosomal abnormalities. *N Engel J Med* 1990; 323: 720-724
- 26. KEATING M.J.**  
Leucémies chroniques dans : BENNET J-C, PLUM F, GIN G.N, KOKKO J.P. *Traité de Médecine interne. Edition spéciale étudiant. Paris : Flammarion Médecine Sciences*, 1997 : 925-35
- 27. KELA V.I.**  
Les leucémies lymphoïdes chroniques au Zaïre. *Méd Afr Noire.* 1977 ; 24 : 225-59
- 28. KHALIFA M, CHEHATA S, LAATIRI M. A.**  
Aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques de la leucémie lymphoïde chronique: à propos de 120 cas. *La médicale* 2002 ; vol 80 N°10 : 584-589
- 29. KIPPAS T.J, CARSON D.A.**  
Auto antibodies in chronic lymphocytic leukaemia and related systemic autoimmune diseases. *Blood* 1993; 81: 2475-2487
- 30. KIPPS T. J.**  
Chronic lymphocytic leukaemia and related diseases in: BEUTLER E, LICHTMAN M.A, COLLER B.S, SELIGSOHN U. *Williams Hematology.* 6<sup>ème</sup> edition. *New-york : Mc Graw-hill* 2001:1163-1195
- 31. KNUUTILA S, ELONEN E, TEERENHOVI L ET AL.**  
Trisomy 12 in B cells of patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *N Engel J Med* 1986; 314: 865-869
- 32. KRISTOFFERSSON U, HEIM S, JOHN A ET AL.**  
Deletion of 14q non-hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol* 1990; 44: 261-264
- 33. KULKARNI A.D.**  
Leukaemias in Guinea savana area of North of Nigeria. *East Afr. Med. J.* 1986; 63: 660-65

- 34. LEE J.S, DIXON D.O, KANTARJIAN H.M, KEATING M.J.**  
Prognosis of chronic lymphocytic leukaemia: a multivariate regression analysis of 325 untreated patients. *Blood* 1987; 69: 929
- 35. LEVY L. M.**  
The pattern of leukaemia in Zimbabweans. *Central Afr J Med.* 1984; 30: 57-63
- 36. LINET M.S, CARTWRIRIGHT R. A.**  
Chronic lymphocytic leukaemia: epidemiologic and etiologic findings. *Nouv Rev Fr. Hematol.* 1988 ; 30 : 353-357.
- 37. MAGNAC C, SUTTON L, CAZIN B.**  
Detection of minimal residual disease in B-CLL. *Blood.* 1995; 86: 3883-90
- 38. MATUTES E, OWWUSU-ANKOMAH K, HOULICAN A, QUE T.H ET AL.**  
The immunological profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL. *Leukemia* 1994; 8: 1640-1645
- 39. MELO J.V, CALTOVSKY D, GALTON D.A.**  
The relationship between chronic lymphocytic leukemia and prolymphocytic leukemia. I. Clinical and laboratory features of 300 patients and characterization of an intermediate group. *Br J Haematol* 1986; 63: 377-387
- 40. MERLE-BERAL H.**  
Leucémie lymphoïde chronique dans: SEBAHOUN G. hématologie clinique et biologique. *Velizy-villacoublay : Arnette,* 1998 ; 273-278
- 41. MILPIED N.**  
Actualité thérapeutique dans la LLC. *Hématologie.* 2000 ; 6 : 41-44
- 42. NACOUлма E. W. C.**  
Les leucémies myéloïdes chroniques au centre hospitalier national Yalgado Ouedraogo de Ouagadougou *Thèse méd Burkina Faso* 1997 ; 453,78p
- 43. NEL T, JOUBERT G, VAN DER-RYST .**  
Chronic lymphocytic leukaemia in the Bloemfontein academic hospitals. *Cent Afr J Med.* 1998; 44:195-9.
- 44. OSCIER D.G, MATUTES E, COPLESTONE A, ET AL.**  
Atypical lymphocyte morphology: an adverse prognostic factor for disease progression in stage A CLL independent of trisomy 12. *Br J Haematol.* 1997; 98: 934-939
- 45. OSCIER D.G, STEVENS J, HAMBLIN T.J, PICKERNING M, FITCHETT M.**  
Correlation of chromosome abnormalities with laboratory features and clinical course in B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 1990; 76: 352-358

- 46. PILLAY G.S, WOOD L, JACOBS P.**  
Fludarabine monophosphate as salvage for refractory chronic lymphocytic leukaemia. *S Afr Med J.* 1996; 86: 949-51.
- 47. PITTMAN S, CATOVSKY D.**  
Pronostic significance of chromosome abnormalities in chronic lymphocytic leukaemia. *Br Haematol* 1984; 58: 649-660
- 48. RAI K. R , SAWITSKY A, CHANANA A. D, LEVY R.N.**  
Clinical staging of chronic lymphocytic leukaemia. *Blood* 1975; 46: 219-234.
- 49. ROBERTSON L.E, PUGH W, O'BRIEN S, ET AL.**  
Richter's syndrome: a report on 39 patients. *J clin oncol.* 1993; 11:1985-88
- 50. ROBERTSON L.E, HUH Y.O, BUTLER J.J.**  
Response assessment in chronic lymphocytic leukemia after Fludarabine and Prednisone: clinical, pathologic, immunophenotypic, and molecular analysis. *Blood.* 1992; 80: 29-36
- 51. ROCHANT H, BINET JL, DIGHIERO G, MICHALLET M, MICAUX JL, MONTSERRAT E.** Leucémie lymphoïde chronique : attentisme ou éradication ?  
*Hématologie.* 1998 ; 4 : 148-165.
- 52. SANON A. J. S.**  
Le cancer à Ouagadougou (à propos de 378 cas observés à l'Hopital Yalgado Ouedraogo). *Thèse Med. Niamey,* 1982 ; 13
- 53. SHAMEBO M, GEBREMEDHIN A.**  
Chronic lymphocytic leukaemia in Ethiopians. *East African Med J* 1996; 73: 643- 646
- 54. SOLARY E, BELON J-P.**  
Leucémie lymphoïde chronique dans: Thérapeutique pour le pharmacien *Hématologie, Paris : Masson,*1999 : 101-05
- 55. SOME M.L.**  
Morbidity et mortalité dans le service de médecine interne du centre hospitalier national Yalgado Ouedraogo de Ouagadougou. *Thèse med ; Burkina Faso* 1994 ; N° 24 ; P : 82
- 56. SUTTON L, MALOUM K, GONZALEY H, ZOUABI H.**  
Autologous hematopoietic stem-cell transplantation as salvage treatment for advanced B-cell Chronic Lymphocytic Leukemia. *Leukemia.* 1998; 12: 1698-1707

**57.TEA D, YAO T, RAIN J.D.**

Aspects particuliers de la leucémie lymphoïde chronique en Cote d'Ivoire ( A propos de 46 observations). *Rev Med de Cote d'Ivoire* 1982; 16: 37-40

**58.TRAVADE P, TOURNILHA O, DIGHIERO G.**

Leucémie lymphoïde chronique. *Encycl Med Chir Paris* : Editions scientifiques et médicales Elsevier SAS, Hématologie 13-013- B- 20, 2000, 12p

**59.TRAVADE P, MALOUM K, DIGHIERO G, BINET J.L, BENICHOU J.**

For the French cooperative group on chronic lymphocyt leukaemia. In: VIII<sup>th</sup> international Workshop on chronic lymphocytic leukaemia. A bingdon: *Darwin Medical Communications*, 1999: p83

**60.VALENSI F, LESSARD M, FLANDING G.**

Caractérisation biologique et critères diagnostiques des hémopathies lymphoïdes chroniques- éditions techniques- *Encycl. Med. Chir. (Paris-France)*, Hématologie, 13-013-A-20, *cancérologie*, 60- 13- 025-A- 10, 1994, 9p

**61.WATERHOUSE D, CARMAN W.J, SCHOTTENFELD D.**

Cancer incidence in the rural community of tecumsh, Michigan: a pattern of increased lymphopoïetic neoplasm. *Cancer*. 1996; 77: 763-67

**62.YAO T, TEA N, RAIN J.D.**

La leucémie lymphoïde chronique en cote d'ivoire (A propos de 69 cas) *Médecine tropicale*. 1991 ; 51 : 417-420

# **ANNEXES**

## ANNEXE 1 FICHE D'ENQUETE SUR LES LLC

DATE D'ENTREE.....

### I. IDENTITE

Nom et prénom..... Sexe : M  F  Age : ....ans .  
Profession  Provenance.....

### II. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

#### 1.1 Motif de consultation

Pesanteur abdominale Oui  Non  Asthénie Oui  Non   
Masse abdominale Oui  Non  Anorexie Oui  Non   
Altération de l'état général Oui  Non  Fièvre Oui  Non   
Sueurs nocturnes Oui  Non   
Syndrome hémorragique Oui  Non   
si oui préciser.....  
Autres motifs Oui  Non   
Si oui précisez.....  
Découverte fortuite Oui  Non

2.2 Date et début des premiers troubles.....

### III. ANTECEDENTS

#### 3.1 Personnels

Mode de vie  
Exposition à l'amiante Oui  Non   
Manipulation de pesticides Oui  Non   
Irradiations Oui  Non   
Antécédents médicaux  
Chimiothérapie anticancéreuse Oui  Non   
HTA Oui  Non   
Diabète Oui  Non   
Drépanocytose Oui  Non   
Autres antécédents personnels précisez.....

#### 3.2 Familiaux

Présence de cas de LLC dans la famille Oui  Non   
Autres antécédents familiaux Oui  Non   
si oui précisez...

### IV EXAMEN CLINIQUE

#### 4.1 Examen général

Etat général Bon  Altéré   
Conjonctives colorées  pales   
Anictériques  ictériques   
Température.....°c Poids..... Kg Taille.....cm

#### 4.2. Examen du système spléno-ganglionnaire

Adénopathie Oui  Non   
Si oui précisez : le siège .....  
la taille..... en cm  
Splénomégalie Oui  Non   
Si oui, précisez le type de Haeckett.....

#### 4.3 Examen des autres appareils

Hépatomégalie Oui  Non   
si oui préciser la flèche hépatique ..... en cm  
Autre signes Oui  Non   
si oui précisez.....

### V EXAMENS PARACLINIQUES

#### 5.1 HEMOGRAMME

Leucocytes ..... $10^3/\text{mm}^3$	Globules rouges ..... $10^6/\text{mm}^3$
Lymphocytes ..... $10^3/\text{mm}^3$	Hémoglobine..... g/dl
Neutrophiles ... .. $10^3/\text{mm}^3$	Hématocrite.....%
Eosinophiles ... .. $10^3/\text{mm}^3$	MCV ..... fl
Basophiles ..... $10^3/\text{mm}^3$	TCMH ..... pg
Monocytes ..... $10^3/\text{mm}^3$	CCMH ..... %
Plaquettes ..... $10^6/\text{mm}^3$	Taux de réticulocytes.....%
Autres : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	
si oui précisez .....	

5.2. VS : H1=.....mm H2=.....mm

#### 5.3. MYELOGRAMME

Dureté de l'os : normale  mou  très dur   
Grade .....

Lignée granuleuse .....%	Promyélocytes
Myéloblastes .....%	b) Série Eosinophile .....%
a) Série neutrophile.....%	- Myélocytes ..... %
- Myélocytes .....%	- Métamyélocytes ..... %
- Métamyélocytes ... %	- Plynucléaires .....%
- Polynucléaires ..... %	
c) Série Basophiles.....%	
Lignée erythroblastique.....%	
a) Proerythroblastes.....%	c) Macroblastes..... %
b) Erythroblastes..... %	basophiles..... %
basophiles.....%	polychromatophiles %
polychromatophiles...%	acidophiles..... %
acidophiles.....%	d) Sideroblastes.....%
Lignée Megacaryocytaire :	présente <input type="checkbox"/> absente <input type="checkbox"/>

Éléments non myéloïdes ..... %  
a) Lymphoblaste..... %  
b) Lymphocytes..... %  
c) Monocytes..... %  
d) plasmocytes..... %  
e) autres..... %

Ombres nucléaires de Gumprecht ..... oui  non   
Autres : ..... oui  non   
si oui précisez .....  
Commentaire.....

#### 5.4 Bilan immunologique

test de coombs direct : ..... négatif  positif   
test de coombs indirect : ..... négatif  positif

#### 5.5 Autres examens biologiques

biluribine totale.....µmol/l  
biluribine conjuguée.....µmol/l  
Acide urique .....µmol/l  
Glycémie.....mmol/l  
Urée.....mmol/l  
Créatininémie.....µmol/l  
Electrophorèse des protéides .....

#### 5.6 Radiographie pulmonaire.....

#### 5.7 Echographie abdominale.....

#### 5.8 Autres examens paracliniques oui non

si oui précisez .....

#### VI : Classification

Stade de la LLCselon la classification de Binet .....

Stade de la LLCselon la classification de RAÏ.....

#### VII Attitude thérapeutique

7.1 - Abstention thérapeutique : ..... oui  non

si non :

7.2 - chimiothérapie ..... oui  non

si oui précisez le type de protocole .....

7.3- Splénectomie : ..... oui  non

7.4 -Radiothérapie ..... oui  non

7.5 - Transfusion ..... oui  non

7.6 - Antibiothérapie ..... oui  non

7.7 - Autres traitements : ..... oui  non

si oui précisez .....

#### VIII - EVOLUTION

##### 8.1 EVOLUTION AU M3

- Rémission complète ..... oui  non

- Rémission incomplète ..... oui  non

- Echec du traitement ..... oui  non

- Décès ..... oui  non





## SERMENT D'Hippocrate

« En présence des maîtres de cette école et de mes chers condisciples, je promets et je jure, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai pas de salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes engagements, que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque. »

## TITRE

Les leucémies lymphoïdes chroniques au CHU-YO. A propos de 20 cas.

## RESUME

Nous avons étudié de manière rétrospective 20 cas de LLC diagnostiquées entre janvier 1995 et juin 2003 au CHU-YO.

L'âge moyen de nos malades était de 53,8 ans ; 70% d'entre eux étaient des femmes.

La découverte était faite tardivement après un long délai d'évolution clinique (13 mois en moyenne). La masse abdominale représentait le principal symptôme amenant le malade à consulter ; les principaux signes à l'examen clinique étant dominé par la splénomégalie et les adénopathies périphériques, notées respectivement dans 80 et 60% des cas.

La lymphocytose sanguine avait une médiane de  $53250/\text{mm}^3$ , avec des extrêmes de 12910 et de  $387000/\text{mm}^3$ . Une anémie était notée dans 80% des cas.

Douze (12) malades étaient classés stade C de BINET.

La monochimiothérapie à base de chlorambucil a constitué l'essentiel du traitement.

L'évaluation du thérapeutique s'est heurtée à l'épineux problème des perdus de vue.

Mots clés : - Leucémies lymphoïdes chroniques  
- Epidémiologie  
- Clinique  
- Traitement  
- Burkina Faso

Auteur : NANA S. Isaac

MINISTERE DE LA SANTE

SECRETARIAT GENERAL

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE  
YALGADO OUEDRAOGO

SERVICE DE MEDECINE INTERNE

BURKINA FASO

Unité – Progrès – Justice

### ATTESTATION DE CORRECTION

Je soussigné Prof. Y. Joseph DRABO, Chef de service de Médecine Interne certifie que le Docteur NANA S. Isaac a apporté les corrections à la thèse intitulée « les leucémies lymphoïdes chroniques au Centre Hospitalier Universitaire Yalgado OUEDRAOGO de Ouagadougou (Burkina Faso). A propos de 20 cas » conformément aux recommandations des membres du Jury.

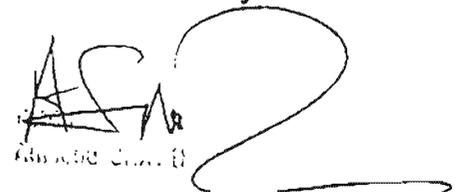
Ouagadougou, le 11 janvier 2005

Vu et permis d'imprimer

Le Directeur de thèse .



Le Président du Jury



ASNR  
Membre du Jury