REPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE

UNION - DISCIPLINE - TRAVAIL

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

Année: 2012 - 2013

THESE N°1537/13

Présentée en vue de l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Mr DJEDJE SAHIE TONY HUGUES

PROFILS EPIDEMIOLOGIQUE, CLINIQUE, BIOLOGIQUE ET EVOLUTIF DES LEUCEMIES LYMPHOÏDES CHRONIQUES DIAGNOSTIQUEES ET SUIVIES AU CHU DE YOPOUGON DE 2008 A 2011.

Soutenue publiquement le 17 Mai 2013

Composition du jury

Président: Madame **AKE Michèle**, Professeur Titulaire

Directeur de thèse : Madame SAWADOGO Duni, Maître de conférences Agrégé

Assesseurs : Monsieur AHIBOH Hugues, Maître de conférences Agrégé

: Madame **SANGARE Mahawa**, Assistante

INTRODUCTION

Le cancer, encore appelé tumeur maligne ou tumeur cancéreuse est le résultat d'une prolifération cellulaire anarchique aboutissant à la mort du sujet hôte [1]. Il constitue à l'échelle planétaire une préoccupation de santé publique sans cesse croissante [37]. En effet, le Centre International de Recherche sur le Cancer a rapporté que les pays en voie de developpement ont payés un lourd tribut au cancer avec 63% de décès et 56% des nouveaux cas en 2008. Les estimations concernant 2030 sont encore plus lourdes avec 70% de décès et 60% de nouveaux cas qui seront diagnostiqués dans les pays émergeants [14]. Cela serait dû en partie au manque d'infrastructure et de personnel qualifié.

Les hémopathies malignes en Côte d'Ivoire représentent 14,02% des cancers en général et viennent en quatrième position après les cancers de l'appareil génital (23,83%), du tube digestif (16,84%) et les cancers du sein (14,10%) [22]. Les hémopathies malignes peuvent être classées en trois (3) groupes en fonction de la cellule proliférante: les leucémies aiguës, les syndromes myéloprolifératifs et les syndromes lymphoprolifératifs [10]. Les syndromes lymphoprolifératifs se subdivisent en lymphomes malins, dysglobulinémies et leucémies.

La leucémie lymphoïde chronique est une hyperlymphocytose qui est due à une prolifération médulaire d'un clone lymphocytaire qui envahit secondairement le sang et les organes lymphoïdes [10]. L'hyperlymphocytose est définie par une augmentation du nombre circulant des lymphocytes audessus de 4 000/mm³ révélée par l'hémogramme. Chez l'enfant et l'adolescent elle témoigne d'un processus réactionnel tel que la coqueluche ou un syndrome mononucléosique. Chez l'adulte les formes réactionnelles sont rares et il faut envisager d'emblée la possibilité d'un syndrome lymphoprolifératif, surtout si la lymphocytose persiste plusieurs semaines mois. Le syndrome ou lymphoprolifératif est constitué dans ce cas de lymphocytes matures. Il résulte de l'échappement d'une cellule du processus immunitaire normal, puis de son expansion clonale associée ou non à une survie augmentée [25].

Devant une hyperlymphocytose, l'examen morphologique du frottis sanguin ou la cytologie, constitue l'étape initiale du diagnostic et oriente la stratégie des examens ultérieurs. Le myélogramme, la biopsie ostéo-médullaire et l'étude anatomo-pathologique d'une adénopathie ou de la rate sont autant d'examens complémentaires qui aident au diagnostic du lymphome en cause. Les techniques de diagnostic ont connu une avancée technologique avec l'avènement de l'immunophénotypage par cytométrie en flux. En effet, il constitue une étape incontournable, qui vient affiner le diagnostic de la leucémie lymphoïde chronique et aider à la caractérisation des lymphomes malins non hodgkiniens.

Dans le but d'améliorer le diagnostic, le pronostic par l'utilisation de l'immunophénotypage par cytométrie en flux et pour assurer une meilleure prise en charge des sujets présentant une leucémie lymphoïde chronique, nous nous sommes proposés comme objectif général de

Etablir le profil épidémiologique, clinique, biologique et évolutif des leucémies lymphoïdes chroniques diagnostiquées et suivies au CHU de Yopougon de 2008 à 2011.

Les objectifs spécifiques que nous nous sommes fixés étaient de :

- ❖ Décrire les caractéristiques épidémiologique, clinique et biologique des sujets présentant une hyperlymphocytose.
- ❖ Tracer le profil épidémiologique, clinique et biologique des patients présentant une leucémie lymphoïde chronique.
- ❖ Etablir le pronostic des sujets atteints de leucémie lymphoïde chronique.

PROFILS EPIDEMIOLOGIQUE, CLINIQUE, BIOLOGIQUE ET EVOLUTIF DES LEUCEMIES LYMPHOÏDES CHRONIQUES DIAGNOSTIQUEES ET SUIVIES AU CHU DE YOPOUGON DE 2008 A 2011

Pour atteindre ces objectifs, notre travail s'articulera autour de deux parties :

- La première, bibliographique, rappellera les données relatives aux syndromes lymphoprolifératifs en général et à la leucémie lymphoïde chronique
- La deuxième partie, expérimentale, rendra compte de notre méthodologie, des résultats obtenus et leurs commentaires, de la discussion et de la conclusion qui en découlent.

PREMIERE PARTIE: REVUE DE LA LITTERATURE

SECTION I:LA LYMPHOPOIESE

Une meilleure compréhension de la physiologie du tissu lymphoïde normal et des étapes de la différenciation cellulaire permet de préciser l'origine ou plus explicitement le stade de différenciation de la cellule impliquée dans le développement tumoral.

I- LYMPHOPOIESE ET LYMPHOCYTE

I-1- PRECURSEURS DE LA LYMPHOPOIESE

La lymphopoïèse débute au niveau du foie fœtal à partir de la 6^{ème} semaine. La moelle osseuse se substitue à partir du 4^{ème} mois, devient prépondérante à partir du 6^{ème} mois et exclusive à la naissance [**54**].

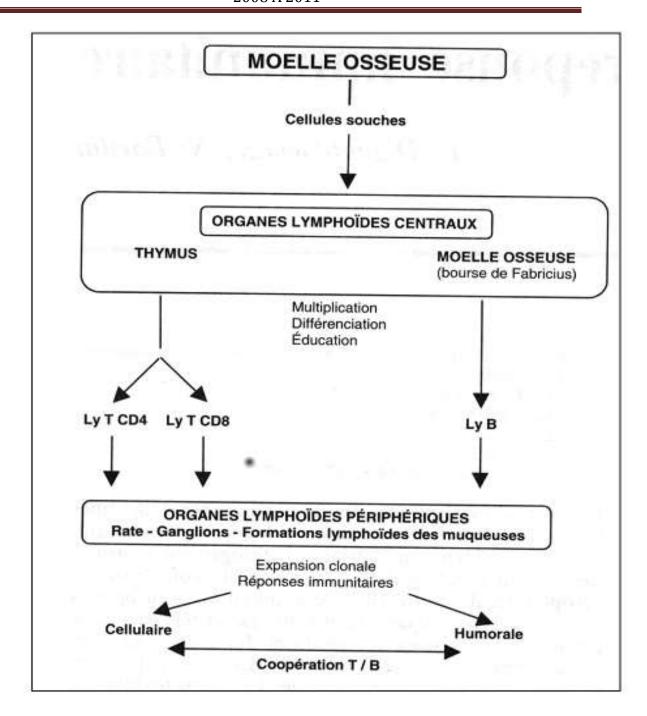
Les cellules souches pluripotentes médullaires proviennent des progéniteurs totipotents. Ces cellules souches pluripotentes vont donner les cellules souches lymphoïdes qui elles produiront les précurseurs des lymphocytes T et B. Les lymphocytes sont différenciés selon leur mode de maturation, selon qu'ils soient de type B, burso-dépendants ou de type T, thymo-dépendants (figure 1).

I-2-LYMPHOCYTE

Le lymphocyte est un élement figuré du sang. Il constitue avec le granulocyte (polynucléaire) et le monocyte le groupe des globules blancs (leucocytes) qui jouent un rôle important dans la défense du corps contre la maladie. Le lymphocyte est responsable des reponses immunitaires. Il existe deux principaux types de lymphocytes que sont les lymphocytes B et les lymphocytes T.

I-2-1- Caractérisation morphologique

Il n'existe pas de critères morphologiques permettant d'identifier les lymphocytes B et les lymphocytes T dans le sang périphérique. Il existe des modifications morphologiques en rapport avec la différenciation et le niveau d'activation des lymphocytes à savoir celui des lymphocytes quiescents au



Ly T: lymphocyte T

Ly B: lymphocyte B

<u>Figure 1</u>: Schéma simplifié de la différenciation centrale et périphérique des Lymphocytes selon Sebahoun [54].

repos, lymphocytes activés stimulés, lymphocytes immatures que sont les précurseurs lymphoïdes ou lymphoblastes.

I-2-2- Les lymphocytes du sang périphérique

En cytomorphologie standard, obtenu à l'aide d'un frottis sanguin coloré par le May-Grünwald-Giemsa (MGG) on distingue:

- Les petits Lymphocytes representent 75% des globules blancs (GB). Ils ont une taille comprise entre 8-10µm, au noyau arrondi ou réniforme, à la chromatine dense en gros blocs, au cytoplasme réduit, d'une basophilie modérée (figure 2).
- Les grands Lymphocytes représentent 25% des GB. Ils ont un diamètre compris entre 10-12 µm, au noyau arrondi souvent excentré, à la chromatine altérée, au nucléole visible, au cytoplasme plus étendu de basophilie modérée.

Dans certains grands Lymphocytes on observe quelques granulations azurophiles encore appelé LGL c'est-à-dire Large Granular Lymphocytes (figue 3).

Dans la moelle osseuse adulte on retrouve environ 10% de Lymphocytes avec la même distribution (lymphocyte B et lymphocyte T) que dans le sang. En ultrastructure les lymphocytes du sang périphérique sont caractérisés par leur pauvreté en organites. Le centrosome et l'appareil de Golgi sont peu développés, avec une rareté des mitochondries et ribosomes. A la surface des lymphocytes B, on note la possibilité de villosités cytoplasmiques.

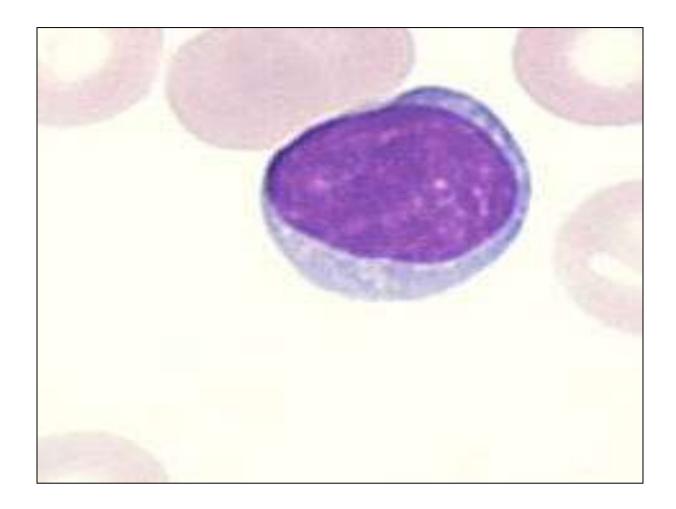


Figure 2 : Le petit lymphocyte selon Zandecki [59]

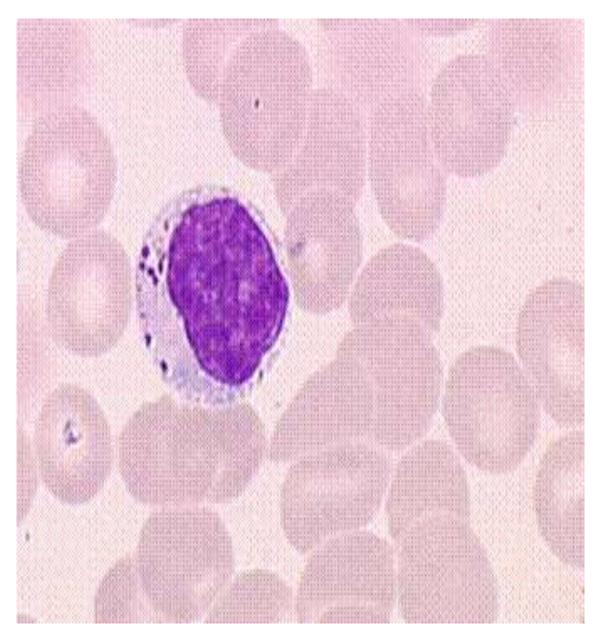


Figure 3: Le grand lymphocyte selon Zandecki [59]

I-2-2-1- Lymphocytes B

Le premier progéniteur lymphoïde B est appelé B cell precursor ou BCP [35]. Il prolifère et se différencie progressivement en présence d'Interleukine-7. On définit 4 stades différenciation successifs (figure 4).

Après ces étapes qui se caractérisent par une prolifération cellulaire intense, les céllules deviennent matures et sont appélées naives.

Elles passent dans la circulation sanguine et lymphatique. Bien qu'elles n'aient jamais rencontré d'Ag sauf ceux du « self », chaque lymphocyte porte en surface une Immunoglobuline (Ig) dont la région Fab est complémentaire de celle d'un Ag précis. Les lymphocytes produits vont circuler dans l'organisme jusqu'à ce que l'un d'entre eux rencontre l'Ag complémentaire. Le lymphocyte B est caracterisé par le cluster de differenciation CD20.

I-2-2-Lymphocytes T

Le lymphocyte T (LT) est responsable de l'immunité cellulaire, qui vise à détruire les cellules pathogènes, que ça soit des bactéries ou des cellules cancéreuses. En plus du TCR, le lymphocyte T est caractérisé par le cluster de différentiation CD3, ainsi que par un certain nombre de protéines membranaires. Les protéines membranaires sont des immunoglobulines, des intégrines, des sélectines L, des récepteurs de cytokines et d'autres clusters de différenciation CD4 ou CD8, CD2, CD28, CD45 et CD154 etc.

On distingue plusieurs types de lymphocytes T à savoir les LT CD8 qui ont comme destinée leur évolution en LT cytotoxique et les LT CD4 qui donneront des LT helper qui ont un rôle de régulation de la réponse immunitaire adaptative par activation d'autres cellules immunitaires [5].

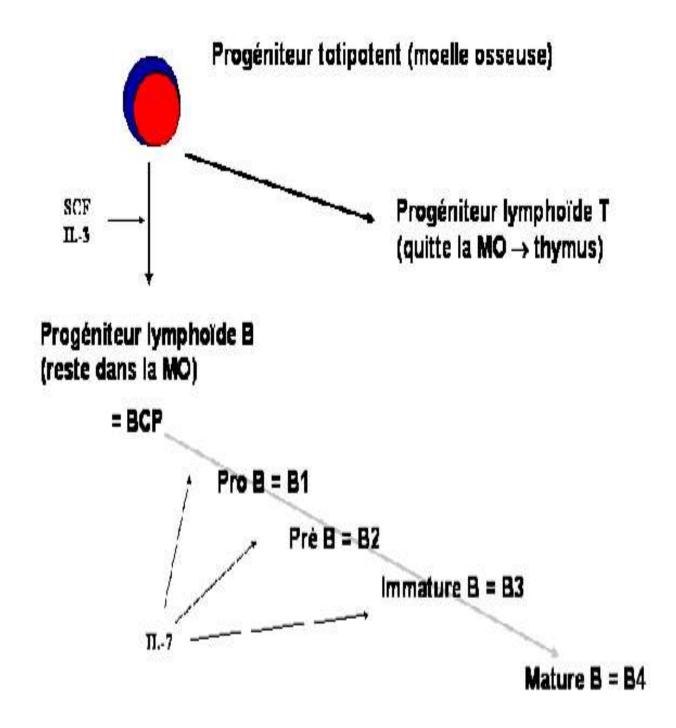


Figure 4: Les différents stades de différenciation du lymphocyte B selon le laboratoire d'hématologie du CHU d'Angers [35].

II- ORGANES LYMPHOÏDES ET TISSUS LYMPHOÏDES

Les organes et tissus lymphoïdes correspondent au lieu de résidence des lymphocytes et d'autres cellules du système immunitaire. Ils se distinguent en deux groupes [42]:

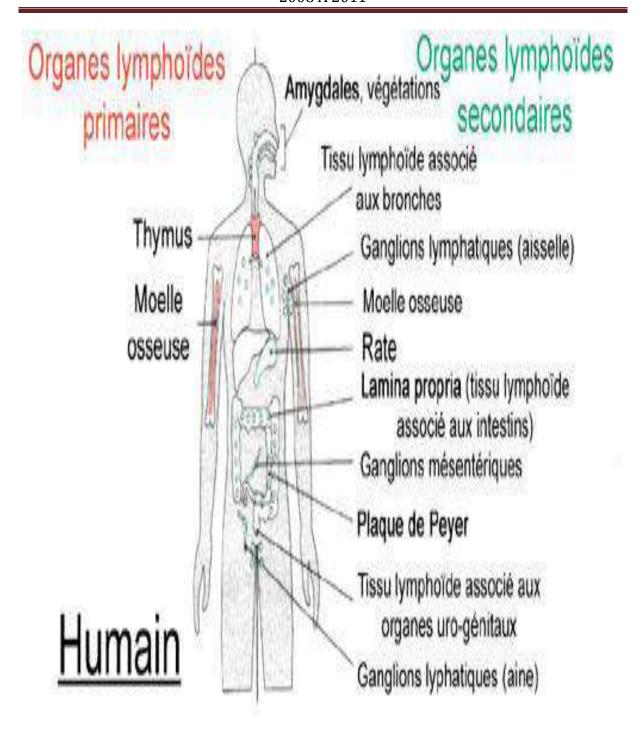
- Les organes lymphoïdes primaires ont la capacité de produire, et/ou de provoquer la prolifération et la maturation des lymphocytes. Ils correspondent à la moelle osseuse (MO) et au thymus.
- Les organes lymphoïdes secondaires sont des lieux de concentration des lymphocytes, au niveau desquels s'effectue l'activation des lymphocytes qui se différencieront en cellules effectrices et cellules mémoires. Parmi eux on compte les ganglions lymphatiques, la rate et les tissus du MALT (les lymphomes des tissus lymphoïdes associés aux muqueuses) comprenant les amygdales et les plaques de Peyer. La figure 5 présente les différents organes et tissus lymphoïdes du corps humain.

II-1- Organes lymphoïdes primaires

II-1-1- Moelle osseuse

La MO correspond au tissu présent dans la partie centrale des os. Seule la MO présente au niveau des os courts et plats de l'adulte, possède une activité hématopoïétique. Autrement dit, la capacité de produire les différentes lignées de cellules sanguines. En effet seuls ces os possèdent encore de la MO rouge constituée de cellules souches hématopoïétiques (CSH) totipotentes, en opposition à la moelle osseuse jaune constituée de cellules graisseuses ou adipocytes. Ces cellules souches totipotentes ont la capacité de se multiplier à l'infini et de se différencier en un large éventail de cellules [42].

La MO est également constitué de cellules stromales qui constituent un tissu de soutien permettant la multiplication et la différenciation des CSH.



<u>Figure 5</u>: Schéma des différents organes et tissus lymphoïdes du corps humain selon Matthieu [42].

Les sinus veineux présents dans la moelle osseuse sont très permissifs, permettant ainsi un passage aisé des cellules sanguines vers le sang. En effet ces vaisseaux présentent une lame basale discontinue.

II-1-2- Thymus

Le thymus est un organe lympho-épithélial situé dans la partie antérosupérieur du médiastin ou cavité thoracique. Il va croître jusqu'à la puberté puis diminuer par la suite mais sans disparaître totalement. Il joue un rôle primordial dans la différenciation des lymphocytes T, mais ce n'est pas le seul organe à avoir cette propriété. En effet d'autres tissus ont la capacité de réaliser la différenciation des lymphocytes T mais dans de moindre mesure, notamment au niveau de l'épithélium digestif [42]. C'est l'exemple des Plaques de Peyer.

Dans le thymus, nous trouvons différents types de cellules [42]:

- des thymocytes qui correspondent aux cellules lymphoïdes immatures provenant de la MO et qui prennent cette appellation en arrivant dans le thymus et ce, jusqu'à ce qu'elles en sortent;
- des cellules épithéliales qui forment la trame dans laquelle va se loger les thymocytes et qui sécrètent des facteurs nécessaires à la différenciation des thymocytes. En effet les cellules épithéliales forment une structure caractéristique au niveau de la médulla, le corps de Hassall.
 - des macrophages.

II-2- Organes lymphoïdes secondaires

II-2-1- Ganglions lymphatiques

II-2-1-1- Structure

Les ganglions lymphatiques sont répartis dans tout l'organisme, le plus souvent groupés en aires ganglionnaires (Figure 6).

Les ganglions lymphatiques sont entourés d'une capsule fibreuse conjonctive, percée de vaisseaux lymphatiques efférents qui déversent la lymphe au niveau de sinus. La lymphe traverse ensuite tout le ganglion pour finalement ressortir par les vaisseaux lymphatiques afférents au niveau du hile. Les vaisseaux lymphatiques afférents ont des valvules empêchant le retour de la lymphe du ganglion vers les vaisseaux lymphatiques afférents [42]. Les sinus bordent les différentes parties du ganglion: le cortex, le paracortex, et la médulla. On distingue les sinus sous-capsulaires directement localisés sous la capsule conjonctive, les sinus corticaux bordant latéralement le cortex, le paracortex et la médulla, et enfin les sinus médullaires situés dans la partie centrale du ganglion (Figure 7).

II-2-1-2- Rôle

Les ganglions jouent un rôle principal dans la réponse immunitaire car ils sont le lieu de prolifération et de différenciation des cellules immunitaires. Ils jouent également le rôle de filtre de la circulation lymphatique. Le filtre dépend de la charpente réticulaire dont les mailles arrêtent les éléments cellulaires: cellules cancéreuses, cellules présentatrice d'Ag entre autres les cellules dendritiques, les macrophages, les lymphocytes B.

Les différentes parties du ganglion se distinguent les unes des autres par leur position dans le ganglion ainsi que par leur contenu cellulaire [42].

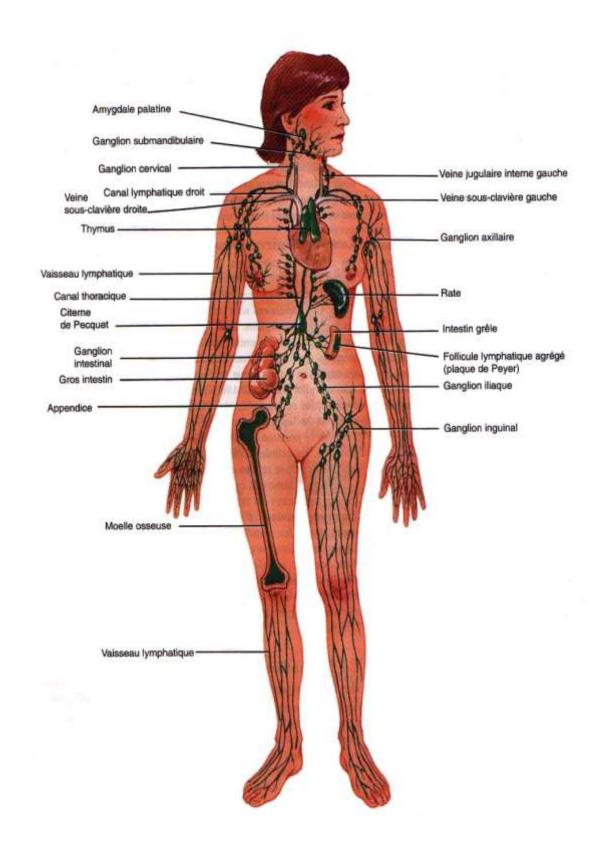


Figure 6 : Système lymphatique selon Atul [7]

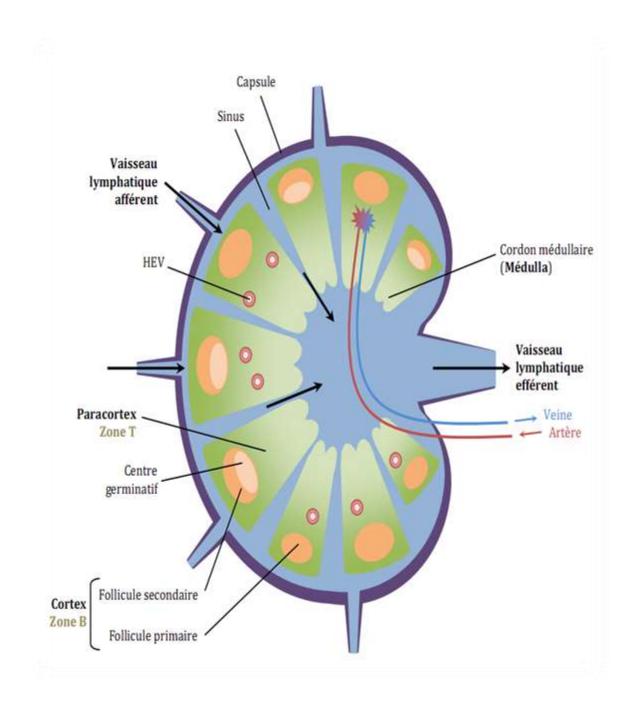


Figure 7: Structure d'un ganglion lymphatique selon Matutes [43]

- Le cortex correspond à la partie la plus externe comportant les follicules lymphoïdes de deux types qui sont tous deux caractérisés par la présence de lymphocyte B:
- o Les follicules lymphoïdes primaires sont des formations homogènes constituées d'une population uniforme en lymphocytes B et au niveau desquels on n'observe pas de réponse immunitaire, mais une multiplication accru de ces lymphocytes. En microscopie les follicules lymphoïdes primaires apparaissent sombres.
- o Les follicules lymphoïdes secondaires correspondent à des follicules lymphoïdes primaires modifiés, présentant des centres germinatifs au niveau desquels la réaction immunitaire est en train de se produire. La stimulation antigénique est elle-même à l'origine de la croissance du follicule secondaire. En microscopie les centres germinatifs apparaissent clairs par rapport au reste du follicule qui est comparable au follicule primaire.
- Le paracortex correspond à des nappes lymphoïdes entourant le cortex et caractérisé par la présence de lymphocytes T, de cellules dendritiques ainsi que de veinules post-capillaires cubiques que l'on appelle veinule à endothélium haut. C'est dans cette zone que les lymphocytes T et lymphocytes B passent du sang dans les ganglions, et c'est là que se produisent les interactions entre les lymphocytes T et les cellules dendritiques, ainsi qu'entre les lymphocytes T et les lymphocytes B.
- La médulla est la partie la plus interne des ganglions, correspondant à des cordons médullaires et contenant surtout des macrophages, des plasmocytes et des lymphocytes B mémoires.

II-2-2- Rate

La rate est un organe abdominal intra-péritonéal, situé dans l'hypochondre gauche. Elle n'est pas branchée sur la circulation lymphatique, mais sur la circulation sanguine [42]. La rate comprend la pulpe rouge et la pulpe blanche (figure 8).

- La pulpe rouge qui directement localisée sous la capsule et joue un rôle important dans la régulation de la formation et de la destruction des éléments figurés du sang, notamment des hématies. Elle correspond à la partie la plus vaste de la rate et est constituée de deux éléments principaux :
- o les cordons de Billroth composés de la trame réticulaire et des cellules associées. On observe des dépôts d'hémosidérine se constituant en une forme de stockage du fer.
- o les capillaires sinusoïdes caractérisées, comme au niveau de la MO rouge, d'une lame basale discontinue procurant une perméabilité plus importante.
- la pulpe blanche quant à elle, donne lieu à des rencontres antigèneslymphocytes et est centrée par une artériole. Elle est construite en deux zones :
 - o la gaine lymphoïde péri-artérielle riche en lymphocyte T;
- o le corpuscule de Malpighi correspond à un amas de lymphocytes, de lymphocytes B.

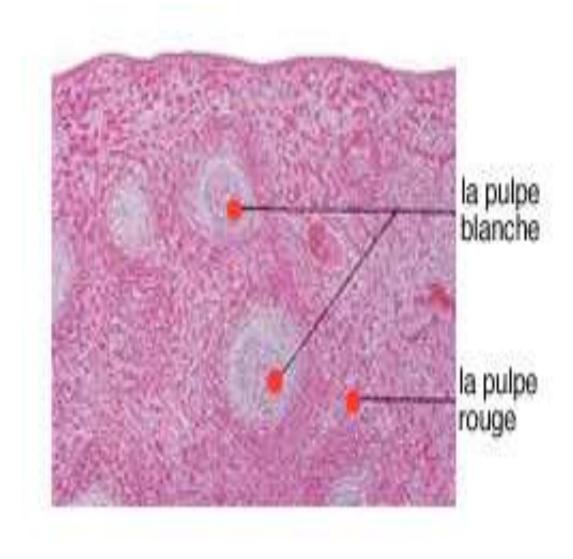


Figure 8 : Structure de la rate selon Manumanu [40].

II-2-3- Amygdales

II-2-3-1- Organisation

Les amygdales ou tonsilles sont des formations lymphoïdes paires, en forme d'amande, situées dans la gorge et jouant un rôle important par leur localisation dans les défenses immunitaires. En effet, elles sont situées à l'entrée des voies respiratoires sur le pourtour du pharynx [42].

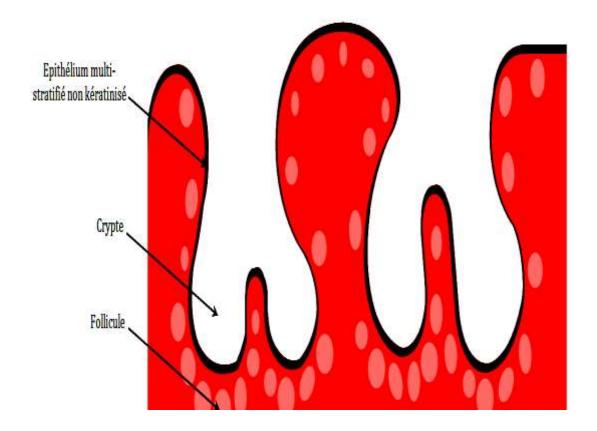
On distingue plusieurs types d'amygdales dont les plus volumineuses sont les amygdales palatines. Les autres ont des fonctions accessoires. Il s'agit des linguales, amygdales pharyngiennes, des amygdales des vélopalatines et amygdales tubulaires. L'ensemble des amygdales constituent l'anneau de Waldeyer.

Les amygdales sont constituées de follicules lymphoïdes situés sous un épithélium multi-stratifié non kératinisé, qui va former des invaginations appelées cryptes. Les follicules lymphoïdes sont, comme au niveau des ganglions lymphatiques, des zones caractérisées par la présence de lymphocytes B et sont particulièrement présent au niveau des cryptes (figure 9). Entre ces follicules nous observons des nappes diffuses de lymphocytes T.

II-2-3-2- Rôle

Situées à l'entrée des voies respiratoires et du système digestif, les amygdales, premières barrières contre les agents infectieux. Aussi ont-elles un rôle dans la formation des anticorps. Les amygdales présentent à leur surface de sillons profonds, les cryptes amygdaliennes. nombreux

L'ablation des amygdales n'a cependant pas de conséquences sur le bon fonctionnement du système immunitaire à l'age adulte. En effet, les anticorps sont aussi produits ailleurs, notamment au niveau des ganglions, de la moelle osseuse ou de la rate [40].



<u>Figure 9</u>: Schéma simplifié de la structure des amygdales selon Manumanu [40]

II-2-4- Plaques de Pever

Les plaques de Peyer correspondent à des agrégats de follicules lymphoïdes primaires et follicules lymphoïdes secondaires présent au niveau de la paroi intestinale dans la partie terminale de l'intestin grêle. Ces follicules sont caractérisés par la présence de lymphocytes B [40]. Les lymphocytes T sont situés de manière plus diffuse à la périphérie des follicules.

La plaque de Peyer possède dans sa partie la plus centrale un dôme qui est caractérisé par la présence de cellules dites « cellules M » (Figure 10). Ces cellules caractéristiques forment une cavité intra-épithéliale où se logent différents types de cellules du système immunitaire responsables des défenses mises en place à ce niveau là: macrophages, cellules présentatrices d'antigènes, lymphocytes.

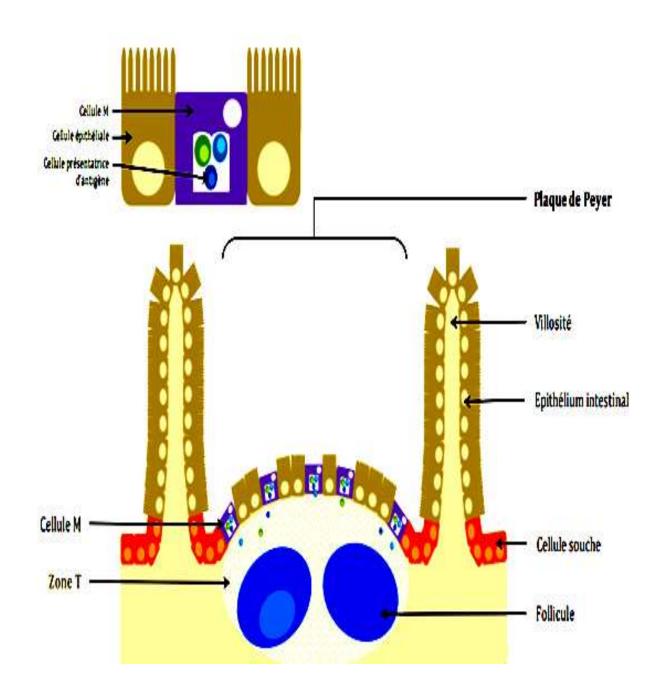


Figure 10 : Schéma simplifié de la structure tissulaire de la plaque de Peyer selon Manumanu [40].

SECTION II: LA LEUCEMIE LYMPHOIDE **CHRONIQUE**

I- LES SYNDROMES LYMPHOPROLIFERATIFS

Les hémopathies malignes ou tumeurs hématologiques sont définies comme étant des proliférations anormales et anarchiques de cellules hématopoïétiques issues de cellules souches myéloïdes ou lymphoïdes [7]. La prolifération maligne est soit d'origine médullaire, soit d'origine périphérique. Les hémopathies malignes ont toutes pour résultat, l'accumulation de cellules matures ou immatures [7]. Elles sont encore appelées tumeurs liquides, car elles ont la particularité à la différence des tumeurs solides de se disséminer dans tout l'organisme.

Selon la classification nosologique, nous distinguons les leucémies aigues (LA), les syndromes myéloprolifératifs (SMP) et les syndromes lymphoprolifératifs (SLP) [7].

Les SLP sont des proliférations malignes monoclonales qui portent sur l'une des composantes cellulaires du système lymphoïde qui assure les fonctions immunitaires [10]. Ils sont caractérisés par un grand polymorphisme clinique, morphologique et immunologique [55]. Ces proliférations malignes peuvent entraîner des perturbations de trois ordres :

- la première est un déficit immunitaire acquis qui porte aussi bien sur l'immunité humorale que cellulaire,
- la deuxième est l'existence d'une auto-immunisation avec apparition d'anémie hémolytique,
- enfin la troisième perturbation est la sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale par un clone malin [10].

Diverses classifications ont été proposées au cours de ces 30 dernières années, qui ont été progressivement remplacées par la classification REAL (Revised European American Lymphoma classification) publiée en 1994 [17], et plus récemment par la classification OMS publié en 2001 [9, 58]. Cette dernière intègre les données anatomopathologiques, cytologiques, cytogénétiques,

immunophénotypique et moléculaires. Les hémopathies lymphoïdes à céllules matures sont pour plus de 90% d'entre elles de nature B.

Il s'agit entre autre des :

Lymphoproliférations B que sont;

- Leucémie lymphoïde chronique /lymphome lymphocytique
- Leucémie à tricholeucocytes
- Leucémie prolymphocytaire
- Myélome multiple
- Maladie de Waldenström
- Lymphome folliculaire
- Lymphome des zones marginales
- Lymphome à cellules du manteau
- Lymphome diffus à grandes cellules B

Lymphoproliférations T que sont ;

- Leucémie/lymphome T de l'adulte
- Leucémie prolymphocytaire T
- Syndrome de Sézary / mycosis fongoïde
- Leucémie à grands lymphocytes granuleux

II-CONDUITE DIAGNOSTIQUE DE L'HYPERLYMPHOCYTOSE

Devant une hyperlymphocytose de l'adulte, vérifiée après quelques semaines ou mois, il faut d'emblée évoquer la possibilité d'une hémopathie lymphoïde chronique. La conduite initiale qui prend en compte les signes cliniques qui sont les adénopathies, splénomégalie, signes généraux et quelques examens biologiques dont en premier lieu l'hémogramme, doit faire envisager LLC ou un LMNH disséminé. L'immunophénotype et l'examen cytogénétique avec les techniques d'hybridation in situ en fluorescence (FISH) sont aujourd'hui étroitement couplés à l'examen morphologique sanguin. Aussi une description des examens biologiques en particulier l'hémogramme et l'immunophénotypage par cytometrie de flux nous parait-il necessaire.

II-1-Hémogramme

II-1-1- Définition

L'hémogramme est aussi appelé numération formule sanguine (NFS). Le premier terme est le plus approprié à l'analyse réalisée, car les deux versants quantitatifs et qualitatifs de l'étude sont inclus dans la terminologie « hémogramme ». En effet, l'hémogramme a pour but de quantifier (numération) et de qualifier (frottis sanguin érythrocytaire) les éléments figurés du sang. L'hémogramme est de plus en plus réalisé par des automates. Il est réalisé sur du sang qui est une suspension de cellules contenues dans un liquide appélé le plasma. Celui-ci est constitué d'eau, de sels minéraux et de molécules organiques. Après coagulation, le plasma dépourvu de fibrinogène constitue le sérum. La réalisation d'un hémogramme est un examen simple, peu coûteux, standardisé et automatique. Son interprétation fine nécessite parfois l'appel à l'œil du cyto - hématologiste.

II-1-2- Résultats

II-1-2-1- Analyses quantitatives

II-1-2-1-1- Globules rouges

La quantité de globules rouges présente dans un échantillon de sang peut être appréciée par trois mesures; celle du nombre de globules rouges, celle de l'hématocrite et celle du taux d'hémoglobine.

• Taux de globules rouges

Les globules rouges ou hématies sont des cellules anucléées, sans organites, contenant de l'hémoglobine (Hb). Le globule rouge normal a la forme d'un disque biconcave, de couleur rose vif ou orangée avec une dépression claire au

centre lorsqu'il est coloré par la technique de May Grunwald Giemsa (MGG). Les globules rouges assurent le transport de l'oxygène dans l'organisme. A l'état normal, tous les globules rouges ont sensiblement la même taille, la même ne contiennent pas forme, la même coloration et d'inclusion intra cytoplasmique. Toute modification de ces critères traduit un phénomène pathologique. Le nombre de globules rouges varie de:

- ✓ $4.5 \text{ à } 6.2.10^{12}/\text{l chez l'homme}$,
- ✓ 4 à $5,4.10^{12}$ /l chez la femme et l'enfant jusqu'à la puberté,
- ✓ 3,6 à 5.10^{12} /l chez l'enfant à partir de 1 an,
- ✓ 5 à 6.10^{12} /l chez le nouveau-né. [10]

• l'hématocrite

Il représente le volume occupé par les globules rouges dans un volume sanguin donné, prélevé sur anticoagulant. Il est obtenu manuellement par centrifugation rapide. Sa valeur est calculée de plus en plus par les automates à partir du volume globulaire moyen.

L'hématocrite varie en fonction de l'âge et du sexe, les valeurs usuelles se situent entre:

- ✓ 40% à 54% chez l'homme,
- \checkmark 35% à 47% chez la femme,
- ✓ 36% à 44 chez l'enfant à partir de 1 an
- ✓ 44% à 62% chez le nouveau-né. **[10]**

• Taux d'hémoglobine

On dose l'hémoglobine dans un échantillon de sang par diverses méthodes, notamment celle du cyanméthémoglobine dans laquelle l'hémoglobine et tous ses dérivés sont transformés par un réactif à base d'acide cyanhydrique en cyanméthémoglobine qui est dosée sur un spectrophotomètre à 540 nm.

Les résultats sont exprimés par 100 ml de sang.

- ✓ 13 à 18 g/dl chez l'homme,
- ✓ 12 à 16 g/dl chez la femme
- ✓ 12 à 16 g/dl chez l'enfant (> 2 ans)
- ✓ 14 à 20 g/ dl chez le nouveau-né. [10]

Lorsque le taux d'Hb< 13 g/dl chez l'homme, et 12 g/dl chez la femme et l'enfant > 2ans, on parle d'anémie.

Volume et contenu des globules rouge

Le contenu des globules rouges dépend de la quantité d'hémoglobine synthétisée au cours de l'érythropoïèse et du volume de l'hématie. On les apprécie essentiellement par le calcul des constantes dites de Wintrobe: volume globulaire moyen (VGM), concentration corpusculaire movenne hémoglobine (CCHM) et teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH).

• Le calcul du volume globulaire moyen (VGM)

Se faisant en divisant le volume globulaire compris dans 1 mm³ de sang (fourni par l'hématocrite) par le nombre de globules rouges contenus dans le même volume (fourni par la numération).

$$VGM = \frac{Hte (\%)}{Nombre de GR/mm3}$$

La normale se situe entre 85 et 95 fl selon les appareils. En dessous de 85 fl on parle de microcytose, au dessus de 95 fl de macrocytose, et dans les limites normales on parle de normocytose [10]. Il existe chez le petit enfant une microcytose comprise entre 75 et 80 fl qui semble physiologique.

Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine (TCMH)

Elle s'obtient en divisant le résultat du dosage de l'hémoglobine par le nombre de globules rouges et indique le poids moyen d'hémoglobine par globule, soit l'état normal 29±2pg [10]. Elle dépend à la fois du contenu en hémoglobine par unité de volume et du volume globulaire. [10]

$$TCMH = \frac{Hb (g/dl)}{Nombrede GR/mm3}$$

Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine (CCMH)

Le calcul consiste à diviser le résultat du dosage d'hémoglobine par celui de l'hématocrite. On apporte ainsi la quantité d'hémoglobine à l'unité volume de globules rouges:

$$CCHM = \frac{Hb (g/dl)}{Hte(\%)}$$

Le résultat normal est compris entre 0,32 et 0,36 généralement exprimé en pourcentage (%). La CCMH peut être abaissée en dessous de 32 quand le contenu en hémoglobine des globules rouge par unité de volume est insuffisant: il y a hypochromie [10]. Lorsque la CCMH est comprise entre 32 et 36, il y a normochromie [10]. En revanche, il n'existe pas d'hyperchromie.

II-1-2-1-2- Les globules blancs

Les globules blancs (GB) ou leucocytes sont des cellules immobiles possédant tous des organites fondamentaux des cellules animales et qui jouent le rôle de défense de l'organisme. Le comptage des globules blancs est fait sur le même prélèvement que les globules rouges et par le même appareil. Les valeurs normales sont 4 000 à 10 000/mm³ chez l'adulte [10].

Lorsque le nombre de GB < 4 000/mm³ de sang, on parle de leucopénie.

II-1-2-1-3- Les plaquettes

Ce sont des petites cellules de 2 à 4 µm de diamètre anucléées dans lesquelles on distingue seulement quelques granulations colorées. Les plaquettes sont les principaux acteurs de l'hémostase primaire.Les compteurs électroniques les plus perfectionnés assurent simultanément sur le même prélèvement des comptes de globules rouges, des globules blancs et des plaquettes. L'intervalle de variation normale est très large 150 000 à 450 000/mm³.

Lorsque le nombre de plaquettes < 150 000/mm³, on parle de thrombopénie et de thrombocytose lorsque le nombre de plaquettes > 450 000/mm³.

II-1-2-2- Analyse qualitative

Elle necessite la réalisation d'un frottis sanguin qui sera ensuite examiné à l'aide d'un microscope dans le but d'étudier la morphologie des hématies d'établir la formule leucocytaire. Le tableau I indique les valeurs relatives et absolues, normales des elements de la formule leucocytaire.

II-2- Immunophenotypage par cytometrie en flux

L'immunophénotypage est une technique de cytométrie en flux qui permet, grâce à des anticorps spécifiques, la détection de sous-types cellulaires au sein d'une population hétérogène. Cette technique est très utilisée en hématologie par les pathologistes pour confirmer ou infirmer le diagnostic cytologique microscopique d'un lymphome ou d'une leucémie [4].

II-2-1- Conduite à tenir

Une hyperlymphocytose est définie par un taux de lymphocytes circulants > 4 000/mm³. Il peut s'agir soit d'une hyperlymphocytose réactionnelle, soit d'une hyperlymphocytose tumorale, le plus souvent dans plus de 90 % des cas de nature B.

<u>Tableau I</u>: Formule leucocytaire selon Sultan [55].

Leucocytes	Valeurs relatives (%)	Valeurs absolues (cellules/mm³)
PNN	45 à 70	1700 à 7000
PNE	0 à 5	0 à 400
PNB	0 à 0,5	0 à 50
L	20 à 40	1500 à 4000
M	3 à 10	100 à 1000

PNN: Polynucléaire neutrophile

PNE: Polynucléaire éosinophile

PNB: Polynucléaire basophile

L: Lymphocyte

M: Monocyte

En terme de fréquence il s'agit le plus souvent d'une LLC, suivie des phases leucémiques des lymphomes malins et des leucémies à tricholeucocytes qui sont plus rares [12, 43, 51].

L'étude cytologique est et doit rester la pierre angulaire de la démarche diagnostique des hyperlymphocytoses au laboratoire. Cytologiquement les hyperlymphocytoses réactionnelles apparaissent polymorphes avec le plus souvent la présence de lymphocytes stimulés tandis que les hyperlymphocytoses tumorales sont plus ou moins monomorphes avec une cytologie atypique. Par exemple, dans les LLC, il s'agit de petits lymphocytes à la chromatine mottée accompagnés d'ombres de Gümprecht. [12, 43, 51]. Concernant la LLC, les dernières recommandations excluent la réalisation d'un myélogramme dans le bilan diagnostique.

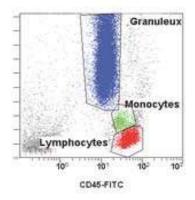
Après l'étude cytologique, l'on procède à la réalisation de l'immunophénotypage par cytometrie en flux, s'il existe une hyperlymphocytose à cytologie monomorphe et/ou atypique persistante. Sinon, s'il existe des éléments lymphoïdes atypiques sans hyperlymphocytose, la demande d'un immunophénotype est à discuter au cas par cas avec le médecin traitant en fonction du clinique **[12,** 43, 51]. La réalisation contexte l'immunophénotypage présente un intérêt à la fois épidémiologique et thérapeutique car la prise en charge thérapeutique diffère selon le type d'hyperlymphocytose diagnostiqué.

Cependant, nous ne pouvons demander un immunophénotypage quand le diagnostic est déjà connu en dehors de l'évaluation de la maladie résiduelle ou en cas de syndrome mononucléosique clairement identifié, au mieux documenté par les sérologies virales.

II-2-2- Interprétation des résultats

Dans tout immunophénotype, on utilise un panel. Un panel est un ensemble de marqueurs leucocytaires ou Cluster de Différenciation (CD). Chaque marqueur est plus ou moins spécifique d'un type ou sous type leucocytaire, par exemple le CD3 est spécifique des lymphocytes T et le CD19 est spécifique des lymphocytes B [12, 43, 51].

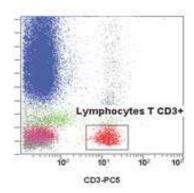
Fenêtrage sur le CD45



Le CD45 est l'antigène pan leucocytaire. Il permet de séparer efficacement les granuleux, les monocytes et les lymphocytes des autres eléments figurés non leucocytaires du sang. Grâce à ce marqueur on peut cibler précisément les lymphocytes pour établir ce qu'on appelle le lymphogramme c'est-à-dire l'évaluation des sous populations lymphocytaires, à savoir :

- ✓ Les lymphocytes T exprimant le CD3, N = 55 à 85%
- ✓ Les lymphocytes B exprimant le CD19, N = 10 à 20%
- ✓ Les lymphocytes NK exprimant le CD16/56, N = 10 à 20%
- ✓ Les lymphocytes NKT exprimant à la fois le CD3 et le CD16/56 La somme des T+B+NK doit être proche des 100%.

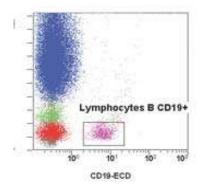
• Fenêtrage sur le CD3



Le CD3 est le marqueur des lymphocytes T. Il existe deux types de lymphocytes T, les lymphocytes T CD4+ ou T helper et les lymphocytes T CD8+ ou T cytotoxique. Chez le sujet sain, le rapport CD4/CD8 est supérieur à 1.

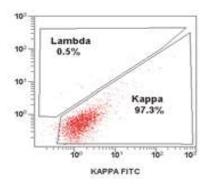
Une inversion du rapport CD4/CD8 est en faveur d'une lymphocytose réactionnelle ou d'un état dysimmunitaire. Il existe enfin des lymphocytes T $\gamma\delta$ qui sont CD4-CD8- qui représentent une sous population lymphocytaire T normalement inférieure à 5%. Il peut être utile en cas de suspicion d'un lymphome T, d'étudier d'autres marqueurs T : le CD2, le CD5, le CD7, le CD56, le CD57 [12, 43, 51].

• Fenêtrage sur le CD19



Le CD19 est le marqueur des lymphocytes B. D'autres marqueurs tel que le CD20, le CD22 sont également spécifiques des Lymphocytes B bien que leur expression puisse varier dans un contexte pathologique. Les Lymphocytes B sont également caractérisés par l'expression d'IgG, IgM, IgA, IgD et de leurs

chaines légères Kappa et Lambda. Pour des raisons techniques, il est plus facile d'étudier l'expression des chaines légères Kappa et Lambda à la surface des lymphocytes B. Dans une population B polyclonale on retrouve environ 2/3 de lymphocytes B Kappa pour 1/3 de lymphocytes B Lambda. On parle de population monotypique (et par abus de langage de monoclonalité) quand tous les lymphocytes B sont Kappa ou Lambda.



Une fois définie la monotypie ou monoclonalité on s'intéresse au profil immunologique de cette population monotypique en établissant le score de Matutes.

Le Score de Matutes

Le score de Matutes correspond à un profil immunologique de marqueurs permettant d'affirmer ou d'exclure une LLC quand on a une monotypie B.

• Autres marqueurs ayant une valeur pronostiques

🖶 Les marqueurs ayant une valeur pronostique :

La positivité du CD38 et ZAP70 est associée à un mauvais pronostic dans la LLC.

- Les marqueurs permettant d'orienter vers un LMNH B donné
- Il s'agit du CD10 pour les lymphomes folliculaires et du CD43 pour les lymphomes du manteau.
- Les marqueurs ayant un intérêt thérapeutique :

Le CD20 et le CD52 sont les cibles thérapeutiques respectivement du Mabthera® et du Campath®.

Les Certaines associations de marqueurs sont caractéristiques : les leucémies tricholeucocytes sont CD103+ CD11c+ CD25+.

Dans le tableau II, nous avons résumé quelques critères utilisés pour l'interprétation des résultats de l'immunophénotypage [13].

III- LEUCEMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

Notre étude ne portant que sur la LLC, nous nous limiterons qu'à sa description.

III-1- Définition

La LLC est un syndrome lymphoprolifératif caractérisé par la prolifération médullaire d'un clone lymphocytaire B dans 95% des cas ou T dans 5% des cas qui envahit secondairement le sang et les organes lymphoïdes [10]. Il s'agit d'une prolifération monoclonale généralement kappa ou lambda, faite de petits lymphocytes qui ne se différencient pas en plasmocytes [10]. C'est une prolifération lymphocytaire pure [20]. Cette prolifération serait due à une dérégulation de l'apoptose [20]. C'est une affection chronique qui peu s'étendre sur 10 ans et qui entraine de nombreuses complications.

III-2- Epidémiologie

III-2-1- Fréquence

La LLC vient au deuxième rang des hémopathies malignes après la LA du moins en Europe et en Amérique du Nord ou sa fréquence est d'environ 40% [38]. Au Niger, elle vient en première position des hémopathies malignes avec 33,33% des cas [46].

En CI, après les études faites par Kouamé [33] en 2004, la LLC occupe la cinquième position des hémopathies malignes avec une prévalence de 8,02%.

Tableau II: Profils phénotypiques classiques des hémopathies lymphoïdes chroniques B selon Caron [13].

CD	LLC	LPL-B	LCM	LZM	HCL	LF	MW
CD19	+	+	+	+	+	+	+
CD5	+	-/+	+	-	-	-	-
CD22	-/+ faible	+	+	+	++	+	+
CD23	+	-	-	-	-	-/+	+
IgS	+ faible	++	++	++	+++	++	++
FMC7	-/+ faible	++	++	++	+++	++	-/+
CD79b	-/+ faible	++	++	++	+++	++	+
CD10	-	-/+	-	-	-	+	-
CD25	-/+	-	-	-/+	+	-/+	+
CD11c	-/+	-	-	-/+	+	-/+	-
CD103	-	-	-	-	+	-	-
CD43	++	-	++	-/+	-	-	-

LLC:LeucémieLymphoïde Chronique

LPL-B: Leucémie Prolymphocytaire B

LCM : Lymphome à céllules du

manteau

LZM: Lymphome de la Zone Marginale

HCL : Leucémie à tricholeucocytes

LF: Lymphome Folliculaire

MW: Maladie de Waldenström

IgS: immunoglobuline exprimée en surface

Pour récapitulatif, nous avons résumé dans la figure 11, la conduite diagnostique des syndromes lymphoprolifératifs [12, 43, 51].

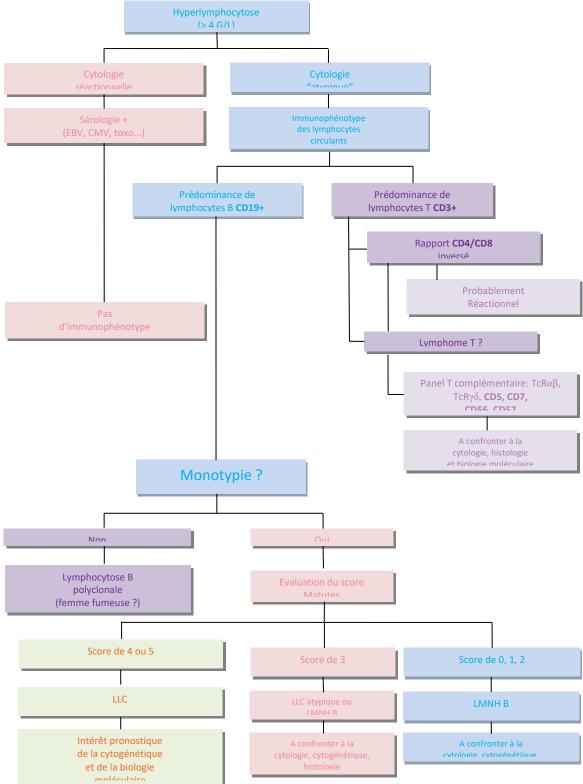


Figure 11 : Conduite diagnostique des syndromes lymphoprolifératifs selon Matutes [43]

III-2-2- Incidence

De façon générale, l'incidence est de 2,5 cas par an pour 100 000 habitants [50]. En France l'incidence est plus élevée chez l'homme que chez la femme avec respectivement 4,4 et 2,2 cas par an pour 100 000 habitants [38]. Mounkaila [46] au Niger observe une incidence hospitalière de 5 nouveaux cas par an en moyenne.

En Cote d'Ivoire, Kouamé [33] en 2004, a obtenu une incidence hospitalière de 8,33 nouveaux cas par an.

Les causes de cette affection ne sont pas encore connues de façon précise mais certains facteurs favorisants sont connus. Ce sont : le benzène, ses dérivés et les radiations ionisantes [10].

III-2-3- Age-sexe

La LLC est une affection qui touche principalement le sujet d'âge mur avec un âge moyen de 50 ans et qui est exceptionnel avant 30 ans [46]. Elle n'existe pas chez l'enfant et est exceptionnelle en Extrême-Orient ou elle est de type cellulaire T essentiellement [46]. En France l'âge moyen est de 70 ans [38]. Mounkaila [46] trouve ses premiers cas de LLC entre 21 et 30 ans. Au Mali, aucun cas de LLC n'est observé avant l'âge de 10 ans [19].

Amani obtient un âge minimum de 21 ans en Cote d'Ivoire [2].

En France le sex-ratio est de 2 [38]. Par contre le sex-ratio au Niger et en Côte d'Ivoire est respectivement de 0,5 [46] et de 0,57 avec une prédominance féminine [49].

III-2-4- Etiologie

On ignore les facteurs responsables de la leucémie lymphocytaire chronique. A la différence des autres leucémies, celle-ci ne semble avoir aucun lien avec la radiation, les substances carcinogènes (comme le benzène) ou les virus. Les antécédents familiaux et l'âge sont des facteurs de risque pour cette maladie. Certains facteurs favorisant sont également connus. Ce sont : le benzène, ses dérivés et les radiations ionisantes [10].

III-3- Diagnostic

III-3-1- circonstances de découverte et signes cliniques

La maladie était souvent bien supportée, la découverte se fera à l'occasion d'un hémogramme systématique.

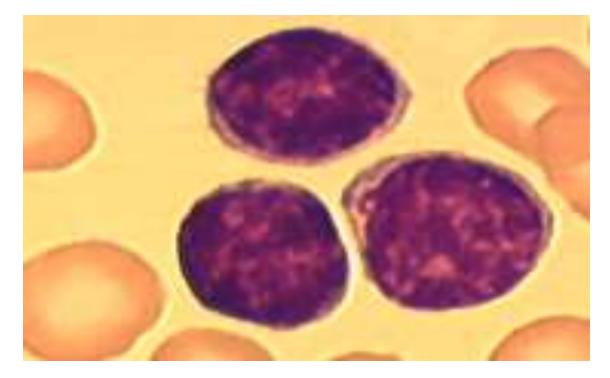
Les circonstances de découvertes lorsqu'elles existent sont variables et se caractérisent par une altération de l'état général (AEG), des splenomégalies, des adénopathies, des infections à répétition, ainsi que des manifestations autoimmune chez un sujet de plus de 50 ans [10, 36]. Les signes cliniques peuvent être absents ou dominés par des adénopathies superficielles, indolores, ou profondes, abdominales généralisées souvent bilatérales et non compressives, parfois associées à une splénomégalie inconstante et plus rarement à une hépatomégalie [10, 36]. Ces signes confirment la prolifération lymphocytaire [10]. Le sujet présente un bon état général.

III-3-2- Diagnostic biologique

La numération globulaire révèle une hyperleucocytose avec une lymphocytose stable pouvant dépasser 100-150G/mm³. L'anémie et la thrombopénie sont rares au diagnostic [24]. Le frottis sanguin montre de petits lymphocytes à rapport cytoplasmique supérieur à 0,9, à chromatine nucléaire dense et sans nucléole (figure 12). A côté de cette forme « classique », il existe des variantes morphologiques [27] que sont la LLC mixte constituée d'un mélange de petits et grands lymphocytes (figure 13), la LLC atypique qui est une LLC mixte avec contour nucléaire irrégulier, la LLC prolymphocytaire avec présence de 10 à 55% de prolymphocyte.



Figure 12: Cellules de leucémie lymphoïde chronique selon Linassier [15].



<u>Figure 13</u>: Cellules de leucémie lymphoïde chronique selon Bernard et coll. [10].

Le myélogramme et la biopsie osteo-médullaire (BOM) ne sont pas indispensables au diagnostic [60].

A l'immunophénotypage, la LLC est de type B dans 95% des cas avec deux caractéristiques majeures à savoir la très faible intensité d'expression de l'Ig de surface et la positivité pour le CD5. Il est à noter que le CD5 est physiologiquement un marqueur des cellules T et d'une sous population lymphocytaire B rare inférieure à 5% [60]. On retrouve également une positivité pour des marqueurs à savoir les Pan B, CD19, CD20, CD24; une faible expression des CD22 et CD79b; une positivité du CD23 et un Scores du Royal Marsden Hôpital ou score de Matutes égal à 4 ou 5. Le score de Matutes permet d'affirmer ou d'exclure une LLC face à une monotypie B. c'est un système de score basé sur l'étude de certains marqueurs proposé par l'équipe de Matutes, facilitant ainsi la discrimination entre la LLC et les autres syndromes lymphoprolifératifs (tableau III) [43]. Le résultat de chaque marqueur est additionné pour donner un score de 0 à 5. Cette étude de Matutes définit le score de comme valeur permettant le diagnostic différentiel entre les LLC (score ≥ 3) et les autres hémopathies lymphoïdes chroniques B (score ≤ 3) **[43]**. Seulement 5% des LLC ont un score de 3 et des scores inférieurs à 3 excluent une LLC [60].

III-4- Pronostic et évolution

Le pronostic de la leucémie lymphoïde chronique est extrêmement variable suivant les patients. Des classifications pronostiques ont été développées pour adapter le traitement au rythme évolutif de la maladie. Les classifications de Rai et de Binet gardent leur place dans les choix thérapeutiques (tableau IV) [11].

Tableau III: Score de Matutes selon Matutes [43].

Marqueurs	Points		
membranaires	1	0	
Expressions des		Moyenne ou	
immunoglobulines (Kappa ou Lambda) de surface	Faible	Forte	
CD5	+	-	
CD22 (ou CD79b)	-/faible	Moyen/Fort	
CD23	+	-	
FMC7	-	+	

NB: Interprétation du score de Matutes :

- ♣ Score 5/5 et 4/5 : il s'agit d'une LLC,
- ♣ Score 3/5 : il s'agit d'une LLC atypique ou d'un lymphome B,
- ♣ Score 0/5, 1/5 et 2/5 : il ne s'agit pas d'une LLC mais d'un lymphome B.

Il existe des variantes du score de Matutes. Certains laboratoires remplacent pour le calcul du score le CD22 par le CD79b, d'autres calculent un score sur 6 points en intégrant le CD79b dans le score.

Tableau IV: Classification pronostique de Binet selon Binet [11]

Pronostic	Stade	Définition	Survie médiane	% LLC
Bon	A	Lymphocytose et moins de 3 aires ganglionnaires atteintes	>10	63%
	A'	Idem mais lymphocytose < 30 000/mm ³ et Hb> 12 g/dl	>10	49%
	A''	Idem mais lymphocytose > 30 000/mm ³ ou Hb< 12 g/dl	7	14%
Intermédiaire	Intermédiaire B Lymphocytose et au moins aires ganglionnaires atteinte		5	30%
Mauvais	С	Lymphocytose et Hb< 100 g/l ou plt< 100 G/l	2	7%

NB: 5 aires ganglionnaires sont définies: tête et cou, creux axillaires (uni ou bilatéral), régions inguinales (uni ou bilatéral), splénomégalie, hépatomégalie.

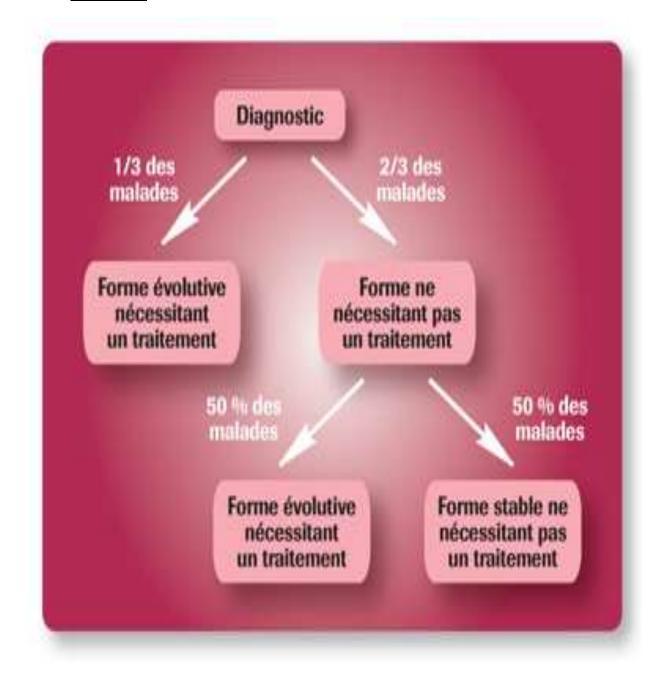
Durant la dernière décennie, un certain nombre de paramètres pronostiques ont été identifiés, les principaux étant le statut mutationnel des gènes V_H des immunoglobulines, des marqueurs biologiques de prolifération, la présence de certaines anomalies cytogénétiques et l'expression de l'antigène CD38 et de la protéine ZAP-70.

La molécule d'antigène CD38 est une glycoprotéïne exprimée à la surface des cellules lymphoïdes. Des auteurs [41, 8, 32, 52] lui donnent des valeurs pronostics, lorsqu'il est exprimé par les cellules leucémiques dans les LLC, les LA et dans les lymphomes de la zone marginale (LZM). En effet, des études ont montré que le CD38 est un facteur de mauvais pronostic dans les LLC et LZM car son expression est correlé à un fort taux d'échec thérapeutique [41, 52]. Dans la LA, son expression est un facteur de bon pronostic car les resultats thérapeutiques sont meilleurs chez les patients portant cet antigène à la surface de leurs cellules leucémiques [32].

L'évolution de la LLC peut être stable pendant plusieurs mois mais des Ces complications complications peuvent apparaitre. sont d'ordres immunologiques, néoplasiques ou liés à l'insuffisance médullaire [10, 36]. La LLC est souvent présentée, par rapport à son évolution, comme une maladie des « trois tiers » (figure 14) [3]. En effet, on peut schématiquement considérer qu'il existe trois modes d'évolution de la maladie :

- Dans un tiers des cas, la maladie se situe à un stade peu évolué et n'évoluera pas ou très peu. Les malades n'auront jamais besoin de traitement.
- Dans un tiers des cas, la maladie se situe à un stade peu évolué, ne nécessitant pas de traitement dans l'immédiat, mais évoluera dans les années à venir et devra alors être traitée.
- Dans un tiers des cas, la LLC est évolutive au moment du diagnostic et requiert assez rapidement un traitement.

Figure 14: Evolution de «trois tiers » des LLC [3].



III-5- Traitement

Le traitement dépend du stade de la maladie. Selon la classification de Binet, il n'y a pas d'indication aujourd'hui à traiter les patients au stade A ce qui correspond à 63 % des patients. En effet, les effets secondaires des traitements seraient trop importants vis-à-vis des effets bénéfiques. En revanche, il est nécessaire de traiter les patients de stade B ou C [11]. Le traitement étiologique repose sur la chimiothérapie orale ou injectable. Dans les formes de mauvais pronostic, il peut être proposé un traitement intensif sous la forme d'une chimiothérapie intensive suivie d'une greffe de moelle qui peut etre une autogreffe ou une allogreffe. En première intention, actuellement, une chimiothérapie avec un agent de la famille des alkylants, est le protocole le plus utilisé. Il comprend l'association de 3 produits : de la fludarabine, du cyclophosphamide et un anticorps monoclonal (le Rituximab) dirigé contre les cellules tumorales. Ce traitement est proposé aux patients en bon état général pouvant supporter la toxicité de ce traitement. La fludarabine et le cyclophosphamide peuvent être administrés oralement ou par injection intraveineuse. Le Rituximab est toujours administré sous forme de perfusion. Chaque cure est répétée toutes les 4 semaines. Un traitement de quatre à six 6 cures est habituellement proposé [6]. En cas d'échec on peut proposer en deuxième ligne un autre anticoprs monoclonal l'alemtuzumab [6]. La greffe est proposée aux patients en cas de rechute suite aux deux lignes de chimiothérapie.

La complication majeure de la LLC est l'infection qui est favorisée par deux mécanismes différents :

> la neutropénie (baisse des polynucléaires une catégorie de globules blancs) qui survient souvent en fin d'évolution et qui est due à l'envahissement de la moelle osseuse. Ces globules blancs servent de protection de l'organisme contre les bactéries.

> l'altération de la production normale des anticorps (car les lymphocytes du clones ne sont pas efficaces) entraînant une baisse de l'immunité dite humorale et favorisant aussi la survenue d'infections.

Ces infections sont responsables de fréquentes hospitalisations et peuvent mettre en jeu la vie des patients. Le traitement de ces infections passe par l'administration d'antibiotiques et de médicaments antiviraux en préventif ou curatif, injection de gammaglobuline polyvalente (préparation d'anticorps) si le patient n'en n'a pas assez (hypogammaglobulinémie) [6].

<u>DEUXIEME PARTIE</u>: ETUDE EXPERIMENTALE

SECTION I: MATERIEL ET METHODES

I- MATERIEL

I-1- TYPE, CADRE D'ÉTUDE

Cette étude transversale descriptive, qui s'est déroulée de Janvier 2008 à Août 2011. Elle fait partie d'une série d'études préliminaires initiées par le Département d'Hématologie et d'Immunologie de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques et l'unité d'Hématologie du laboratoire central du Centre Hospitalier et Universitaire (CHU) de Yopougon. Nous avons travaillé sur des prélèvements qui ont été réalisés au niveau de l'unité d'hématologie du laboratoire du CHU de Yopougon puis acheminés vers les laboratoires Cerba pour la réalisation de l'immunophénotypage de Janvier 2008 à Août 2011.

I-2- POPULATION ETUDIEE

Ont été sélectionnés pour cette étude, tous les patients ayant réalisé un immunophénotypage avec des prélèvements effectués au sein de l'unité d'hématologie du laboratoire central du CHU de Yopougon.

Critères d'inclusion

Les patients retenus étaient les adultes des deux (2) sexes présentant, à l'hémogramme des signes biologiques en faveur d'une hémopathie lymphoïde chronique, et pour lesquels un immunophénotypage a pu être réalisé.

> Critères de non inclusion

Les patients dont les prélèvements n'ont pu être acheminés le même jour.

I-3- SPECIMENS BIOLOGIQUES

Nous avons utilisé le sang veineux périphérique prélevé au pli du coude et recueilli sur tube violet contenant de l'acide Ethylène Diamine Tétra Acétate (EDTA).

I-4- APPAREILS

- Pour l'hémogramme le SYSMEX XT 2000i (figure 15)
- Pour l'immunophénotypage, il a été réalisé par Cerba.

I-5- REACTIFS ET PETITS MATERIELS

I-5-1- Petits matériels

Pour le prélèvement sanguin :

- aiguilles pour Vacutainer®,
- **t** coton hydrophile,
- 📥 gants,
- alcool à 70°
- **\$\rightarrow\$** sparadrap.

I-5-2- Réactifs

Pour l'hémogramme l'automate SYSMEX XT 2000i

- solution CellClean de SYSMEX
- ♣ solution Stromatolyser de SYSMEX FBA 200A, FFD 200A et FFS 800,
- solution Cell pack de SYSMEX
- solution sulfolyser SLS 210A,
- solutions ret-search (II) diluents red 300 et red 800.



Figure 15: Automate de numération Sysmex XT 2000i du CHU de Yopougon

II- METHODES

II-1- Circuit du patient et des prélèvements

Nous avons expliqué au patient le but de cette analyse qu'est l'immunophénotypage ainsi que les objectifs que nous voulons atteindre. Suite donc à un consentement éclairé du patient ou d'un membre de sa famille, nous avons fait un interrogatoire afin de remplir une fiche d'enquête qui comportait les renseignements sur les données socio-démographiques et cliniques; les données biologiques ont été mentionnées après traitement de l'échantillon.

Les prélèvements ont été effectués tous les lundis et mercredis au sein de l'unité d'hématologie du laboratoire central du CHU de Yopougon. Nous avons constitués deux echantillons dont l'un destiné à l'hémogramme et l'autre à expédier à Cerba. Ensuite, un hémogramme a été réalisé de façon systématique au sein de cette unité pour chaque patient. A cette étape, l'unité d'hématologie procède à l'acheminement d'un échantillon de sang du patient à Cerba par le biais du laboratoire Biosynergie pour la réalisation de l'immunophénotypage. Un numero de code a été attribué à chaque envoi pour un meilleur suivi. Une fois le résultat prêt, Cerba nous le fait parvenir dans un premier temps par le biais d'internet et dans un deuxième temps par courrier. La fiche de resultat est présentée à l'annexe I.

Nous avons procédé au paiement par monnaie électronique sachant que le coût de l'examen s'élève à 85.000F CFA. A cet effet, nous demandions au patient de donner 50.000F et nous participions aux frais à hauteur de 35.000F. Après avoir déterminé le score de Matutes, nous avons joint ce résultat à celui de la NFS et à l'examen clinique du patient. Ceci nous a permis de poser le diagnostic. L'annexe I montre un exemple de résultat.

II-2- Réalisation de la fiche d'enquête

Elle a permis à l'aide de questionnaires de recueillir différentes données concernant les patients. Ce sont : les paramètres socio-démographiques, les données cliniques et biologiques (Annexe II).

II-2-1- Paramètres sociodémographiques

Nous nous sommes intéressés à l'état civil des patients l'âge, au sexe, à la nationalité, à la région d'origine et au groupe ethnique (annexe III et IV).

II-2-2- Données cliniques

Chaque patient a été soumis à un interrogatoire et à un examen clinique dans le but de rechercher:

- l'altération de l'état général (AEG), objectivée par les signes suivants : l'asthénie, l'amaigrissement et l'anorexie,
- un syndrome infectieux qui se traduit soit par une diarrhée, une urétrite, un signe pulmonaire, une fièvre ou une leucorrhée,
- un déficit immunitaire, apprécié par la présence soit de candidose oropharyngée de dermatose prurigineuse, de zona, d'herpès génital, de sérologie VIH positive,
- un syndrome hémorragique se manifestant par les épistaxis, le purpura et les gingivorragies,
- 1e syndrome tumoral, évoqué en présence d'adénopathies, de splénomégalie et d'hépatomégalie.

II-2-3- Données biologiques

Elles ont concerné l'hémogramme, et l'immunophénotypage.

- En ce qui concerne l'hémogramme, nous nous sommes intéressés aux :
- Paramètres érythrocytaires : il s'agit du taux de GB, du taux d'Hb, de l'Hte, du VGM, de la TCMH et de la CCMH.
- Paramètres leucocytaires : il s'agit du taux de GB et de lymphocyte.

Paramètres plaquettaires ou taux de PQ.

Le frottis sanguin a servi à l'étude de la morphologie des GB.

• Pour l'interprétation des resultat de l'immunophénotypage, nous nous sommes référés au tableau II. Le score de Matutes (CD5+, CD23+, CD22-, FMC7-, Ig kappa ou lambda -) a permis de poser le diagnostic. L'expression du CD38 a servi à déterminer le pronostic des patients atteints de la LLC.

II-3- Hémogramme

Il a permis de déterminer la numération globulaire (analyse quantitative) et la formule leucocytaire (analyse qualitative).

II-3-1- Analyse quantitative

La détermination de la numération globulaire a été effectuée à l'aide de l'automate Sysmex XT 2000i.

• Principe l'analyseur automate Sysmex XT 2000i

Les cellules en suspension dans un liquide conducteur passent l'une après l'autre à travers un micro orifice séparant deux chambres munies d'électrodes. Ce passage entraîne une brève variation d'impédance, proportionnelle au volume cellulaire. Un système électronique réalise le dénombrement et mesure les volumes cellulaires.

Mode opératoire

Il consiste à faire passer à l'automate du sang veineux total prélevé au pli du coude et recueilli dans un tube contenant de l'acide éthylène diamine tétra acétique (EDTA). L'appareil prélève une petite quantité de ce sang et l'analyse, puis il affiche sur l'écran les résultats de la numération et des différentes constantes hématologiques.

II-3-2- Analyse qualitative

Elle est réalisée en étalant une fine goutte de sang sur une lame de verre et en l'examinant au microscope après coloration. Le colorant le plus utilisé est le MGG. Cet examen au microscope permet d'étudier la morphologie des leucocytes afin d'établir la formule leucocytaire. Pour ce faire, elle différencie les lymphocytes, les polynucléaires neutrophiles, basophiles et éosinophiles, les monocytes et les cellules immatures éventuelles. Cette technique est communément appelée frottis sanguin.

• Principe du frottis sanguin

Le principe consiste à étaler une goutte de sang uniformément sur une lame de verre, de manière à obtenir une seule couche de cellules. Après coloration et fixation, on pourra effectuer l'étude morphologique des éléments figurés du sang, et déterminer s'il y a anomalies de présence, d'aspect ou de nombre de cellules.

• Mode opératoire

On dépose une petite goutte de sang sur un des bords d'une lame propre, à l'aide d'une seconde lame inclinée à 45°, on étale le sang sur la première lame. Après l'étalement, on procède à la coloration au MGG. Le principe de cette coloration repose sur l'action complementaire de deux colorants neutres et sur l'affinité des éléments cellulaires pour les colorants acides ou basiques.

Le mode opératoire consiste à :

- ✓ Plonger les frottis disposés sur le portoir de lames dans une solution de May Grunwald pendant 3-5 min;
 - ✓ Rincer à l'eau pour éliminer l'excès de colorant;
 - ✓ Plonger les frottis dans une solution de Giemsa pendant 10-15 min;
 - ✓ Rincer les frottis à l'eau ;
- ✓ Sécher les frottis, puis lire au microscope optique à immersion dans une goutte d'huile.

La lecture de la lame se fait au microscope à l'objectif 100. Elle a pour objectif d'établir la formule leucocytaire et le pourcentage d'éventuels érythroblastes. Un total de 100 leucocytes sont comptés et le pourcentage des différents types leucocytaires établi en particulier la proportion de cellules mononuclées (monocytes, lymphocytes et polynucléaires). Les érythroblastes sont également comptés, leur pourcentage établi et leur nombre est soustrait du nombre de leucocytes.

II-4- Saisie et analyse des données

Toutes les données ont été recueillies sur des fiches d'enquête individuelles, saisies et traitées par le logiciel Epi info 3.5. Les résultats attendus seront présentés sous forme de tableaux et de graphiques réalisés grâce au logiciel Microsoft Excel. L'ensemble du travail sera saisi avec Microsoft Word.

SECTION II: RESULTATS ET COMMENTAIRES

I-RESULTATS GLOBAUX

Nous avons recensé 39 patients ayant réalisé l'immunophénotypage suite à la découverte d'une lymphocytose sanguine chronique au cours de la période d'étude.

I-1- DONNEES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES

I-1-1- Age et sexe

Tableau V: Répartition des patients selon l'âge et selon le sexe

Parametres socio-demographiques		Effectif (n)	Pourcentage (%	
	[30-40[1	2,56	
AGE	[40-50[4	10,26	
	[50-60[13	33,33	
	[60-70[14	35,90	
	≥ 70	7	17,95	
SEXE	Masculin	17	43,6	
SERE	Feminin	22	56,4	

• Concernant l'âge:

L'âge moyen était de 60,28 ans avec un écart-type de 9,93.

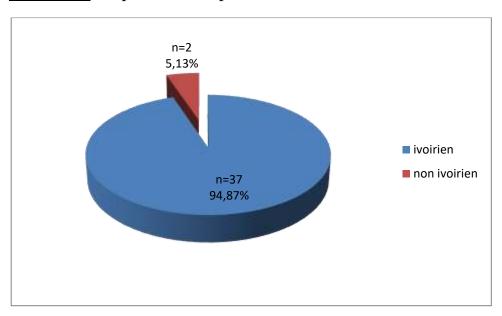
Les âges minimum et maximun étaient respectivement de 34 ans et 79 ans et la tranche d'âge la plus touchée a été de 60 à 70 ans.

• Concernant le sexe :

Nous avons noté une prédominance du sexe féminin avec un sex-ratio de 0,77.

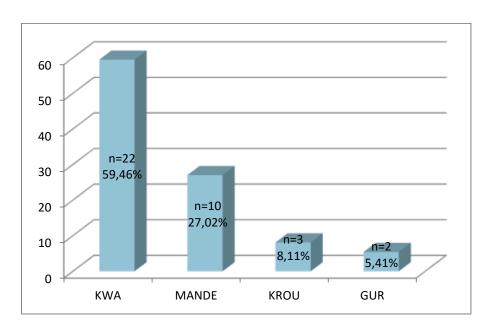
I-1-2- Origine

Figure 16: Répartition des patients selon la nationalité



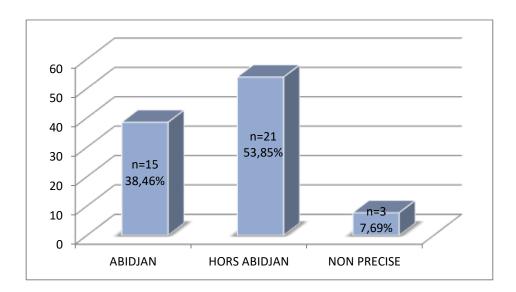
La majorité de nos patients était d'origine ivoirienne.

Figure 17: Distribution des patients selon le groupe ethnique chez les ivoiriens



Nos patients étaient à prédominance Kwa.

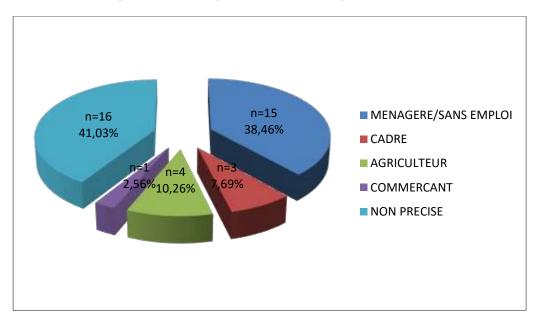
Figure 18: Distribution des patients selon le lieu d'habitation



Nos patients nous venaient de divers horizon de la Côte d'Ivoire.

I-1-3- Categories sociales

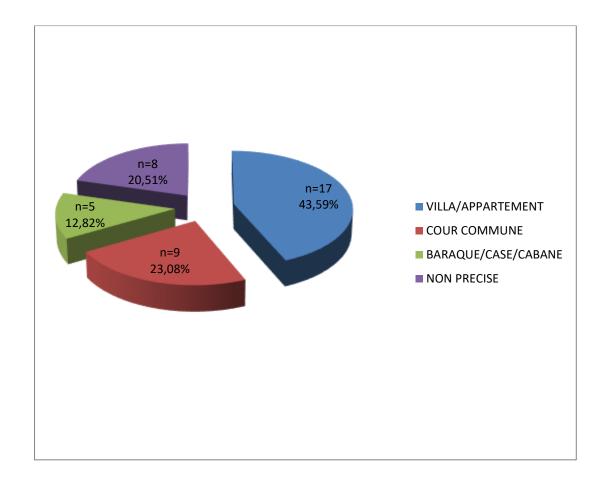
Figure 19 : Répartition des patients selon la profession



Pour 41,03% des patients, la profession n'avait pas été reportée.

Pour ceux dont la profession avait été répporté, les sans emplois et les ménagères représantaient la majeur partie soit 38,46% des patients.

Figure 20 : Cadre de vie des différents patients



Pour ceux dont le cadre de vie avait été précisé, 17 soit 43,59% des patients vivaient dans un cadre de vie décent.

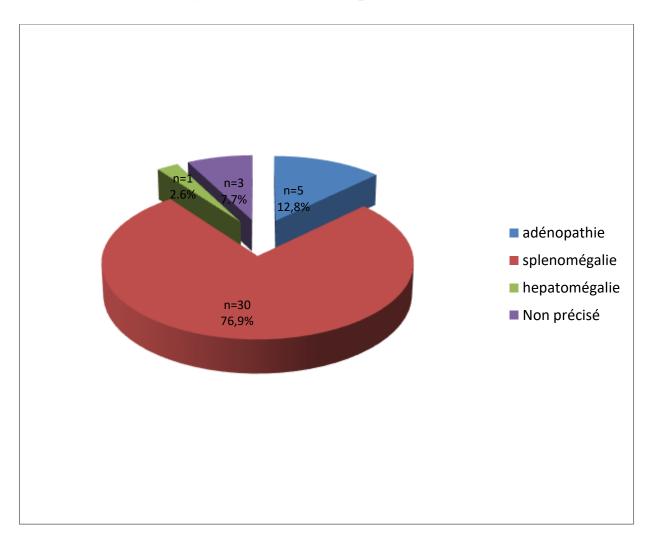
I-2- DONNEES CLINIQUES

Tableau VI: Distribution des patients selon les signes cliniques

Signes cliniques	Effectif (n)	Pourcentage (%)	
AEG	30	76,92	
		-	
ndrome tumoral	30	76,92	
yndrome infectieux	22	56,41	

Les patients ont présenté plusieurs signes à la fois marqués par l'altération de l'état général ainsi qu'un syndrome tumoral.

Figure 21: Nature du syndrome tumoral des patients



Le syndrome tumoral était dominé par la splenomegalie.

I-3- DONNEES BIOLOGIQUES

I-3-1- Hémogramme

Tableau VII: Données de la numération globulaire des patients.

Paramètre	Moyenne ± Ecart type	Minimum	Maximum
GR (10 ⁶ /mm ³)	3.4±1.0	1.7	5.15
Hb (g/dl)	9,4±2,8	4,5	15,6
Hte (%)	29,2±9.4	2.7	46.4
VGM (fl)	85.3±11.9	30.3	101.7
TCMH (pg)	29.2±10,5	23.2	90.1
CCMH (%)	32±2.3	29.00	40.60
PQ (10 ³ /mm ³)	137,2±84,3	32.00	438
GB (10 ³ /mm ³)	80,3±85,6	3,57	345,88
$L (10^3/\text{mm}^3)$	64,5±69,5	1,49	333,85

La majorité de nos patients avaient présenté une anémie normochrome normocytaire associé à une hyperleucocytose avec hyperlymphocytose ainsi qu'une thrombopénie modérée.

Tableau VIII : Répartition des patients selon les données de la cytologie

Aspect des cellules	Effectif (n)		Hypothèse diagnostique
Lymphocytes de petite taille. au noyau régulier. à chromatine	5		8 1
dense.			
Population lymphoïde assez polymorphe avec présence de	1		
lymphocytes de taille petite à moyenne. au noyau souvent			Lymphocytose
régulier. parfois contourné ou encoché. à la chromatine dense		17,95%	
parfois nucléolée. au cytoplasme plus ou moins abondant			sanguine et
Cellules lymphoïdes de taille moyenne à grande. au noyau parfois	1	1	médullaire
irrégulier. à la chromatine dense à délié parfois nucléolée au			
cytoplasme bien visible assez basophile.			
Petites cellules lymphoïdes de morphologie banale associées à des	1		
cellules lymphoïdes de plus grande taille. petit nucléole avec			
cytoplasme modérément basophile plus ou moins abondant.			
Cellule lymphoïdes de taille moyenne. noyau parfois excentré.	4	-	Lymphocytose sanguine
chromatine dense à délié parfois nucléolée au cytoplasme		30,77%	
d'étendu variable modérément basophile.			
Cellules lymphoïdes de petite taille à chromatine mottée et	5	1	
quelques cellules lymphoplasmocytoïdes.			
Cellules lymphoïdes monocytoïdes	2		
Cellules lymphoïdes de petite taille. grand nombre de cellules	1		
atypiques de taille moyenne à grand rapport N/C. au noyau		2,56%	Lymphocytose
irrégulier. à la chromatine relâchée avec un ou deux petits			sanguine
nucléoles			
Cellules lymphoïdes de taille moyenne. noyau parfois excentré.	1		
chromatine dense à délié parfois nucléolée au cytoplasme			
d'étendu variable modérément basophile.		5,13%	Lymphocytose
Cellules lymphoïdes atypiques, parfois d'allure blastique, au	1		sanguine
noyau régulier à la chromatine déliée à fine au cytoplasme plus ou			
moin abondant modèrement basophile.			
Frottis inexploitables	15		
Frottis non transmis	2	43,59%	
Total	39	1	

Dans 56,41% des cas, l'aspect cytologique n'a fourni aucun rensignement.

I-3-2- Immunophénotypage

Tableau IX: Profil des patients selon le type immunophénotypique

	Pourcentage (n)
37	94,87%
31	74, 0 / 70
0	000/
U	00%
0	00%
2	5,13%
	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·

A l'immunophénotypage, la quasi-totalité de nos patients présentaient une lymphocytose B.

PROFILS EPIDEMIOLOGIQUE, CLINIQUE, BIOLOGIQUE ET EVOLUTIF DES LEUCEMIES LYMPHOÏDES CHRONIQUES DIAGNOSTIQUEES ET SUIVIES AU CHU DE YOPOUGON DE 2008 A 2011

Tableau X: Recapitulatif de l'expression des différents marqueurs.

Patients	CD19	CD23	FMC7	CD79b	CD43	CD20	CD10	CD2	CD3	CD4	CD5	CD22	CD56	CHAINE	CD38	SM	DIAGNOSTIC
1	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-	λ+	-	1/5	LZM
2	+	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-	λ+	-	0/5	LZM
3	+	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-	к-	-	1/5	LZM
4	+	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-	к-	-	1/5	LZM
5	+	-	+	+	-	+	-	-	=,	-	-	+	-	λ+	-	0/5	LZM
6	+	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-	λ+	-	0/5	LZM
7	+	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-	κ+	+	0/5	LZM
8	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-	κ+	-	1/5	LZM
9	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-	λ+	-	1/5	LZM
10	+	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-	κ+	+	0/5	LZM
11	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-	κ+	+	0/5	LZM
12	+	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-	κ+	+	0/5	LZM
13	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-	λ-	-	2/5	LZM
14	+	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-	к-	-	1/5	LZM
15	+	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-	к-	-	1/5	LZM
16	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-	λ+	+	1/5	LZM
17	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-	к-	+	2/5	LZM
18	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+/-	-	к-	+	4/5	LLC
19	+	+	-	+	+	+	-	-	-	-	+	+/-	-	λ-	+	5/5	LLC
20	+	+	-	+	+	+	-	-	-	-	+	+/-	-	к-	-	5/5	LLC
21	+	+	-	+	+	+	-	-	-	-	+	+/-	-	к-	+	5/5	LLC
22	+	+	-	+	+	+	-	-	-	-	+	+/-	-	λ-	-	5/5	LLC
23	+	+	-	+	+	+	-	-	-	-	+	+/-	-	к-	+	5/5	LLC
24	+	+	-	+	+	+	-	-	-	-	+	+/-	-	к-	+	5/5	LLC
25	+	-	+	+	-	+	+	-	-	-	-		-	λ+		0/5	LNH-B
26	+	-	+	+	-	+	+	-	-	-	-		-	κ+		0/5	LNH-B
27	+	-	+	+	-	+	+	-	-	-	-		-	λ+		1/5	LNH-B
28	+	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-		-	κ+		2/5	LNH-B
29	+	-	+	+	-	+	+	-	-	-	-		-	κ+		0/5	LNH-B
30	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-		-	κ+		1/5	LNH-B
31	+	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-		-	κ+		1/5	LNH-B
32	+	-	+	+			+	-	-	-	-		-	κ+		0/5	LNH-B
33	+	-	+	+	-	+	+	-	-	-	-		-	κ+		2/5	LNH-B
34	+	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-		-	κ+		1/5	LNH-B
35	+	-	+	+	-	+	+	-	-	-	-		-	κ+		1/5	LNH-B
36	+	-	+	+	+		-	-	-	-	+		-	λ+		1/5	LCM
37	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-		-	κ+		1/5	LPL-B

Tous les patients présentant un LMNH-B ont un score de Matutes inférieur ou égal à 3, alors que ceux présentant une LLC ont un score de Matutes compris entre 4 et 5.

Tableau XI: Répartition des patients selon les résultats de l'immunophénotypage

Pathologie	Effectif (n)	Pourcentage(%)
LZM	17	43,5
LMNH B indéterminé	11	28,2
Lymphome de la zone du manteau	1	2,6
Leucémie prolymphocytaire B	1	2,6
LLC	7	17,95
Lymphocytose réactionnelle	2	5,13
Total	39	100

Les LMNH prédominaient avec 76,92% des patients suivi des LLC avec 17,95%

LEUCEMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE II-

II-1- Population d'étude

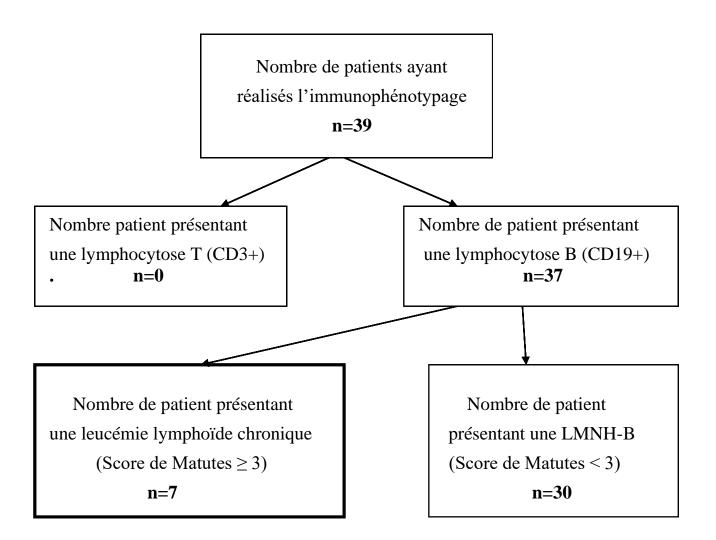


Figure 22 : Diagramme de flux des patients présentant une LLC

Sur les 39 patients ayant réalisés l'immunophénotypage, seuls 7 présentaient une leucémie lymphoïde chronique.

II-2- Données socio-démographiques

II-2-1- Age et sexe

Tableau XII: Répartition des patients selon l'âge et le sexe

Parametres soc	cio-demographiques	Effectif (n)	Pourcentage (%)
AGE	[50-60[[60-70[5 2	71,4 28,6
SEXE	Masculin	4	57,14
	Feminin	3	42,86

• Concernant l'âge :

L'âge moyen était de 57,3 ans avec un écart-type de 2,9.

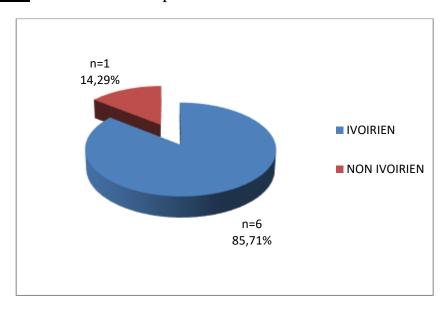
Les âges minimum et maximun étaient respectivement de 52 ans et 61 ans et la tranche d'âge la plus touchée a été de 50 à 60 ans.

• Concernant le sexe :

Nous avons noté une prédominance masculine avec un sex-ratio de 1,33.

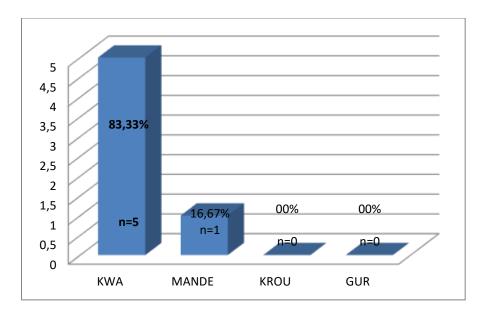
II-2-2- Origine

Figure 23 : Nationalité des patients atteints de LLC.



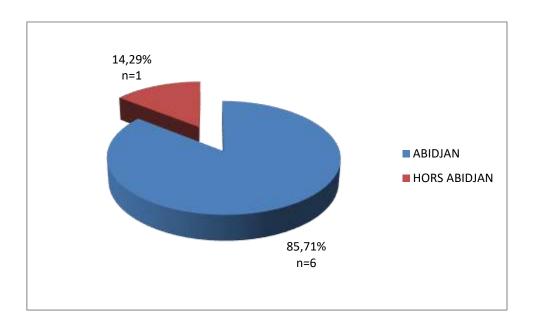
La plupart des patients soit 85,71% étaient des nationaux.

Figure 24: Distribution des patients selon les groupes ethniques chez les ivoiriens



La presque totalité des patients (83,33%) était du groupe ethnique Kwa.

Figure 25: Répartition des patients selon le lieu d'habitation



Tous les patients atteints de LLC venaient de divers horizons du pays

II-2-3- Catégorie sociale

Tableau XIII: Distribution des patients selon la profession et le cadre de vie

			Patients
		Effectif (n)	Pourcentage (%)
PROFESSION	MENAGERE/SANS EMPLOI	6	85,71
	CADRE	1	14,29
TOTAL		7	100
	VILLA / APPARTEMENT	4	57,14
CADRE DE	COUR COMMUNE	0	0
VIE	BARAQUE/CASE CABANE	0	0
	NON PRECISE	3	42,86
TOTAL		7	100

La profession de tous les patients avait été précisée et la plupart étaient des sans emploi et des ménagères.

Ils vivaient dans un cadre de vie décent pour ceux dont le cadre de vie était précisé.

II-3- Données biologiques

II-3-1- Hémogramme

Tableau XIV: Données de la numération globulaire des patients.

	Moyenne ±Ecart		
Paramètre	type	Minimum	Maximum
GR (10 ⁶ /mm ³)	3.6±1.4	1.7	5.1
Hb (g/dl)	10±4,4	4,5	15,6
Hte (%)	31,2±13.1	13.9	46.4
VGM (fl)	74,2±20,4	30.3	90.1
TCMH (pg)	35.5±24.2	23.2	90.1
CCMH (%)	32.4±1.5	29.5	33.6
PQ (10 ³ /mm ³)	119.2±102.2	32	342
GB (10 ³ /mm ³)	67,9±49,4	24,57	147,9
$L (10^3/\text{mm}^3)$	51,5±31,7	21,8	112,2

La majorité de nos patients avaient présenté une anémie normochrome normocytaire associée à une hyperleucocytose avec hyperlymphocytose, ainsi qu'une thrombopénie.

II-3-2- Immunophénotypage

Tableau XV: Score de Matutes des patients

Patient	CD5	CD23	CD22	FMC7	IgS	Score de Matutes
1	+	+	-	+	-	4/5
2	+	+	-	-	-	5/5
3	+	+	-	-	-	5/5
4	+	+	-	-	-	5/5
5	+	+	-	-	-	5/5
6	+	+	-	-	-	5/5
7	+	+	-	-	-	5/5

Les scores étaient supérieurs ou égals à 4. Ils correspondent à une LLC.

II-3-3- Pronostic et évolution

Tableau XVI: Détermination du stade des patients ayant une LLC selon la classification pronostique de Binet.

Patients	Aies ganglionnaires	Hb (g/dl)	Lymphocyte (10³/mm³)	PQ (10 ³ /mm ³)	Stades de la LLC	Pronostic
1	2	6,6	107 632	33	A''	Bon
2	2	10,3	5 371	83	A	Bon
3	1	15,6	51 196	149	A	Bon
4	1	4,5	30 530	32	A	Bon
5	1	13,2	29 207	147,9	A'	Bon
6	2	13,7	11 833	147	A'	Bon
7	1	6,1	6 480	242,5	A	Bon

Tous les patients sont au stade A de la classification de Binet. L'abstention thérapeutique est donc préconisée puisqu'ils ont un bon pronostic.

Tableau XVII: Pronostic, démarche thérapeutique et évolution des LLC selon l'expression du CD38.

Patient	Stade de la LLC	CD38	Pronostic	Demarche thérapeutique	Devenir
1	A''	-	Bon	Abstention	Vivant
2	A	+	Mauvais	Traitement	Décédé
3	A	+	Mauvais	Traitement	Perdu de vue
4	A	+	Mauvais	Traitement	Vivant
5	A'	-	Bon	Abstention	Décédé
6	A'	+	Mauvais	Traitement	Décédé
7	A	+	Mauvais	Traitement	Perdu de vue

Sur les 7 patients, 5 soit 71,43% étaient de phénotype CD38+. Pour ces patients la démarche de qui était l'abstention thérapeutique a été modifiée par la positivité du CD38. Ils ont été traités.

Sur ces 5 patients CD38+, 3 patients soit 60% sont décédés en l'espace de 3 ans. représentent Ils 42,85% des patients atteints de la LLC

SECTION III: DISCUSSION

Au terme de notre étude portant sur le profil épidémiologique, clinique et biologique des sujets présentant une LLC realisée au laboratoire d'hématologie du CHU de yopougon, nous avons noté des résultats qui inspirent la discussion suivante.

I- LES SYNDROMES LYMPHOPROLIFERATIFS EN GENERAL

I-1- Données socio-démographiques et cliniques

Dans notre population d'étude, 69,22% des patients avaient un âge compris entre 50 et 70 ans. La moyenne d'âge était de 60,28 ans avec des extrêmes de 34 ans et de 79 ans. La tranche d'âge la plus touchée était celle de 60 à 70 ans soit 35,89% suivie de celle de plus 50 à 60 ans avec 33,33%. La majorité des patients était d'origine ivoirienne. Chez les nationnaux, les syndromes lymphoproliferatifs étaient plus fréquents chez les patients du groupe ethnique Kwa. Les résultats de notre série avaient montré que dans sa grande majorité les hémopathies lymphoïdes chroniques de type B étaient des pathologies du sujet adulte. Nos résultats étaient comparables à ceux de Sawadogo D et coll [53], de Makoumba-N'Zambi [39] qui ont rapporté respectivement une moyenne d'âge de 63 ans et de 61,25 ans.

La répartition de nos patients en fonction du sexe montrait une prédominance féminine avec un sex-ratio de 0,77. Nos résultats étaient en accord avec ceux Sawadogo D et coll [56], de Makoumba-N'Zambi [39] qui ont rapporté respectivement une prédominance féminine avec un sex-ratio de 0,28 et de 0,45.

76,92% de nos patients avaient une altération de l'état général marquée par l'asthénie et l'amaigrissement et un syndrome tumoral dominé par une splénomégalie. Nos résultats étaient en accord avec ceux de Makoumba-N'Zambi [39] qui avait rapporté une altération de l'état général dans 56,2% des cas et une splénomégalie dans 68,75% des cas.

I-2- Données biologiques

L'anémie était présente chez la plupart des patients avec un taux d'Hb moyen de 9,4 g/dl et des extrêmes allant de 4,5 g/dl à 15,6 g/dl. Cette anémie était normochrome normocytaire. Makoumba-N'Zambi [39] a également rapporté une anémie modérée, mais cette anémie était de type normocytaire hypochrome.

La plupart de nos patients présentaient une thrombopénie modérée. Makoumba-N'Zambi [39] a rapporté un taux de plaquettes de 153.570 /l.

La moyenne de la leucocytose sanguine était de 80.300/mm³. Cette hyperleucocytose était présente chez la plupart des patients. Nos résultats étaient proches de ceux de Makoumba-N'Zambi [39] qui avait rapporté une hyperleucocytose de 84.680/mm³.

Le taux de lymphocyte variait entre 1.490/mm³ et 333.850/mm³ avec une moyenne de 64.500 /mm³. Nos résultats s'accordent avec ceux de Flandrin et coll. [23] qui ont décrit une lymphocytose qui était variable et qui oscillait habituellement entre 5.000 et 30.000 /mm³, mais pouvait dépasser 100.000 /mm³. La presque totalité de nos patients portaient les marqueurs de la lignée B. Pour la plupart des patients, nous avions pu calculer le score de Matutes. Les patients présentant un LMNH B avaient un score de Matutes inférieur ou égal à 3, alors que ceux présentant une LLC avaient un score de Matutes supérieur ou égal à 3. Au frottis sanguin périphérique, nous avons retrouvé une cytologie atypique dans l'ensemble des cas. Nos résultats étaient en accord avec ceux de Makoumba-N'Zambi [39] qui avait rapporté un score de Matutes inférieur ou égal à 3 chez les patients présentant un LMNH B alors que ceux présentant une LLC avaient un score de Matutes supérieur ou égal à 3.

Les LMNH de type B occupaient la première place des syndromes lymphoprolifératifs avec 76,92% suivi des LLC avec 17,95%. Nos résultats étaient en accord avec ceux de N'draman [47] qui avait obtenu 71,43% de LMNH-B.

II- LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE

II-1- Données socio-démographiques

II-1-1- Age et sexe

La moyenne d'âge était de 57,3 ans avec des extrêmes de 52 ans et de 61 ans. La tranche d'âge la plus touchée était celle de 50 à 60 ans. Nos résultats étaient en accord avec ceux des auteurs africains tels que, Irie [29], Mondah [45], Toure [57] qui avaient respectivement rapporté un âge moyen de 59 ans; 60,46 ans et 62 ans. Cette observation était faite en occident avec Keneth [31], Leporrier [36], Madani [38] et Rain [50] qui rapportent tous dans leurs études un âge moyen de 65 ans.

La répartition de nos patients en fonction du sexe avait montré une nette prédominance masculine avec un sex-ratio de 2,5. Keneth [31] et Izzia [30] avaient notés respectivement un sex-ratio de 1,7 et 3,33. Cette prédominance masculine était également observée par plusieurs auteurs occidentaux. Ainsi Desablens [18] et Merle-beral [44] en France rapportent que la LLC était observée plus fréquemment chez l'homme que chez la femme. Mais la plupart des études réalisées en Afrique par les auteurs tels que Goore [26], Mondah [45] et Toure [57] notaient une prédominance féminine.

II-1-2- Origine et catégorie sociale

La LLC était retrouvée plus fréquemment chez les ivoiriens qui représentaient 85,71% des sujet atteints. Chez les nationaux, les Kwas avec 83,33% des cas représentaient le groupe le plus touché par cette affection. Kpagbi [34] dans son étude aviat révelé que les effectifs les plus élevés se retrouvaient également chez les Kwas pour la LLC.

Les sans emploi et les ménagères constituaient les sujets les plus atteints par la LLC. Les patients dans ces deux catégories vivaient dans un cadre de vie décent. Nos résultats étaient proches de ceux de Kpagbi [34]. En effet, dans son

étude qui consistait à établir le profil epidemiologique des hemopathies malignes diagnostiquees et suivies au chu de yopougon (abidjan) de 1990 à 2010, Kpagbi avait noté une LLC qui touchait en premier rang les chefs d'exploitation dans 42,9% des cas et secondairement les sans emploi.

II-2- Données biologiques

L'anémie était présente chez la majorité des patients avec un taux d'Hb moyen de 10,0 g/dl et des extrêmes allant de 4,5 g/dl à 15,6 g/dl. Nos résultats étaient en accord avec ceux de Ngo nloga [48] qui dans sa série de 25 patients retrouvait une valeur moyenne du taux d'hémoglobine de 10,4 g/dl. Nos résultats étaient en désaccord avec ceux de Merle-Beral [44] et Toure [57] qui retrouvaient l'anémie dans respectivement 15% et 39,29% des cas.

La majorité de nos patients présentaient une thrombopénie. Makoumba-N'Zambi [39] avait rapporté que la moitié des patients présentaient une thrombopénie. Ngo nloga [48] avait retrouvé dans 24% de cas une thrombopénie inférieure à 100.000 /l. Dans notre série, la majorité des patients avec une thrombopénie présentaient également une anémie. Nos résultats étaient en accord avec ceux d'Irie B. [28] qui rapportaient une anémie et une thrombopénie dans 71,7% de cas. Gardais [24] avait rapporté que l'anémie et la thrombopénie étaient rares au diagnostic, mais leur présence correspond à des facteurs de mauvais pronostic.

La leucocytose sanguine variait entre 24.570 /mm³ et 147.900 /mm³ avec une moyenne de 67.900 /mm³. Nos résultats étaient en accord avec ceux de Gardais [24] qui avait démontré que la leucocytose pouvait dépasser 150.000 /mm³.Par contre Goore S. [26] et Coulibaly A. [16] avaient rapporté respectivement 74,29% et 78% de cas ayant une hyperleucocytose modérée inférieure à 50.000 /mm³.

Tous les patients présentaient une lymphocytose qui variait entre 21.800 /mm³ et 112.200 /mm³ avec une moyenne de 51.500 /mm³. Les données de la littérature rapportaient que la lymphocytose sanguine était variable d'un patient à l'autre, et Merle-beral [44] notait que le nombre de lymphocytes peut atteindre 200.000 /mm³.

A l'immunophénotypage, tous les patients qui présentaient une LLC avaient un score de Matutes supérieur ou égal à 3. Ils présentaient dans la majorité des cas un phénotype de type CD19+/CD23+/CD43+/FMC7-/CD79b+/CD20+ et une IgS d'expression faible à forte caractéristique de la LLC et un score de Matutes supérieur à 4 dans 85,7% des cas et égal à 3 dans 14,3% des cas. Nos résultats étaient en accord avec ceux des études réalisées en occident. Ainsi Genevieve.F et coll [25], Zandecki [60], ont rapporté que dans la LLC on a la positivité pour les marqueurs CD19 et CD20, ce qui exprime que la LLC est de type B et c'est le cas dans 95% des LLC.

II-3- Pronostic et évolution

Selon la classification pronostique de Binet, nos 7 patients atteints de LLC étaient tous du stade A. Ils ont donc une espérance de vie moyenne de 10 ans selon Binet. La LLC est une pathologie du sujet âgé, au stade A ces patients ont la même espérance de vie que la population normale du même âge. 4 patients soit 57,14% étaient du sous groupe A, 2 soit 28,57% du sous groupe A' et 1 patient soit 14,29% du sous groupe A''. Nos résultats reflétaient les proportions définies par Binet [11] pour les sous groupes A, A' et A'' qui sont respectivement de 63%, 49% et de 14%. L'abstention thérapeutique est la démarche à suivre selon Binet à ce stade.

Le suivi des patients a consisté à appeler les patients ou du moins essayer d'entrer en contact avec eux pour s'enquérir de leur état de santé afin de déterminer l'évolution de la pathologie avec l'autorisation du service

d'hématologie clinique. A cet effet, sur les fiches d'enquêtes étaient notés les contacts téléphoniques des patients (annexe II) ou d'un parent du patient.

L'immunophénotypage a rélevé que 5 patients sur 7 exprimaient le CD38 à la surface des cellules. Le CD38 est un antigène de surface du système lymphocytaire. Sur les cellules B matures, comme c'est le cas dans les LLC, son expression conduit à la protection des lymphocytes contre l'apoptose. Le CD38 est donc un facteur de mauvais pronostic [41]. La démarche préconisant l'abstention thérapeutique a été modifiée et les patients traités par une association de cyclophosphamide, fludarabine et rituximad. 3 patients sur 7 soit 42,85% sont décédés en l'espace de 3 ans probablement des suites d'une faible réactivité au traitement. Ces 3 patients exprimaient tous le CD38 et représentaient 60% des sujets LLC de type B CD38+. Nos résultats étaient en accord avec ceux d'une étude réalisée à l'université d'Essein en Allemagne par Durig J. et Naschar M [21]. Cette étude a rapporté que la positivité du CD38 traduisait une évolution clinique défavorable des patients avec un stade de maladie plus avancé de même qu'une faible réactivité à la chimiothérapie dans 42% des cas.

CONCLUSION

Cette étude transversale descriptive qui s'est déroulée de Janvier 2008 à Août 2011 avait pour objectif d'étudier le *profil épidémiologique clinique*, biologique et évolutif des sujets présenant une leucémie lymphoide chronique diagnostiquée et suivie au CHU de Yopougon.

Nous avons récensé 39 patients présentants une hyperlymphocytose necessitant la réalisation d'un immunophénotypage. Ils étaient en moyenne âgés de 60,28 ans avec un sex-ratio de 0,77. Ils présentaient pour la plupart une altération de l'état général et un syndrome tumoral dominé par la splénomégalie. L'anémie, la thrombopénie et la leucocytose étaient les pertubations les plus rencontrées à l'hémogramme, en plus de la lymphocytose qui était en moyenne de 64.500/mm³.

L'immunophénotypage a révelé 30 patients (76,92%) atteints de lymphome malin non Hodgkinien de type B, 7 (17,95%) atteints de leucémie lymphoïde chronique et 2 (5,13%) présentant une lymphocytose réactionnelle. Le score de Matutes est calculé à partir de la positivité aux marqueurs CD5, CD23, de la négativité aux marqueurs FMC7, CD22 (ou CD79b) et de la faible expression des Ig kappa ou lambda de surface. Il était inférieur à 3 pour les lymphomes malins non Hodgkiniens.

Les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique étaient d'âge compris entre 52 et 61 ans avec une moyenne de 57,3 ans et un sex-ratio de 1,33. Une anémie modérée, une thrombopénie ainsi qu'une leucocytose ont été les pertubations rencontrées à l'hémogramme. La lymphocytose variait de 21.800/mm³ à 112.200/mm³ avec une moyenne de 51.500/mm³. Le score de Matutes était de 5 pour 6 patients et de 4 pour 1 patient. Tous les patients se trouvaient au stade A de la classification de Binet c'est-à-dire qu'ils avaient un bon pronostic et une espérance de vie en moyenne de 10 ans, comparable à celle de la population normale. L'abstinence thérapeutique était recommandée à ce stade.

A l'immunophénotypage, 5 patients sur 7 soit 71,43% étaient de phénotype CD38+. La positivité du CD38 est un facteur de mauvais pronostic. Le décès de 3 patients CD 38 + soit 42,85% en l'espace de 3 ans a confirmé le caractère péjoratif de l'expression de ce marqueur à la surface des cellules lymphocytaires dans la leucémie lymphoïde chronique.

Des études concernant les facteurs de pronostics devront être ménées pour la leucémie lymphoïde chronique en particulier et les syndromes lymphoproliphératifs voire les cancers en général afin d'assurer une meilleure prise en charge et améliorer le suivi des patients.

SUGGESTIONS

A l'issue de notre étude, nous disons que pour un diagnostic précis et un suivi un meilleur des patients atteints d'une LLC en Côte d'Ivoire, nous faisons les suggestions suivantes :

❖ A l'endroit des autorités politiques et sanitaires

- Instaurer une politique sociale pour une meilleure prise en charge thérapeutique des sujets porteurs de lymphomes.
- Améliorer le plateau technique des laboratoires d'hématologie avec des cytomètres en flux.
- Subventionner le diagnostique et la prise en charge des leucémies lymphoïdes chroniques en particulier et des syndromes lymphoprolifératifs voire les hémopathies malignes en général.

❖ A l'endroit du corps médical

- Se former aux nouvelles techniques de diagnostic des hémopathies malignes par une formation continue.
- Réaliser une étude portant sur une plus période afin de mieux établir apprécier la fréquence et l'incidence de ces pathologies.

❖ A l'endroit de la population

- Consulter très tôt les structures sanitaires en cas d'apparition d'un syndrome tumoral.
- Faire un bilan de santé périodique, selon ces moyens, pour détecter le plus tôt toute anomalie de l'hémogramme.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- **1.** Adoubi I., Echimane K., Alunoux A., M'Bra K. Au cœur du processus néoplasique, Abidjan : conception et édition ; 1999.3p.
- 2. Amani A. Profils épidémiologiques, cliniques et biologiques des hémopathies malignes diagnostiqués au CHU de Yopougon de 1991-2003. Th Pharm Abidjan : UFR ScPharmBiol 2004, 145.
- **3. Anonyme 1.** Evolution de la LLC. (consulté le 19/02/2012) <u>www.sillc-asso.org/mieuxconnaitre/llc-evolution-maladie</u>..
- **4. Anonyme 2.** Immunophénotypage. (consulté le 12/03/2011) www.fr.wikipédia.org/wiki/immunophénotypage.
- **5. Anonyme 3.** Les cellules immunitaires et les organes lymphoïdes. (Consulté le 19/02/2012) www.cours-pharmacie.com.
- **6. Anonyme 4.** Traitement de la LLC. (consulté le 03-03-2011) http://www.institutpaolicalmettes.fr/comprendre-le-cancer/leucemie-lymphoide-chronique/traitement/traitement-de-la-llc.html .
- **7. Atul B, Mehta A, Hoffbrandv.**Hématologie.*Ed. De Boeck Diffusion, 1*^{ère}, 2003, P 90.
- **8.** Basso G, Lanza F, Orfao A, Moretti S, Castoldi G. Clinical and biological significance of CD34 expresion in acute leukemia. J Biol Régul Homeost Agents 2001; 15: P 68-78.

- **9. Benattar L, Flandrin G.** Nouvelles approches diagnostiques des lymphomes malins B. Annales de biochimie clinique vol 61, n°5septembre-octobre 2003; 513p.
- 10. Bernard J, Levy J.P, Varet B, Clauvel J.P, Rain J.P, Sultan Y. Hémopathies malignes. In: Abrégés Hématologie.9. Paris: Masson, 1998. P 241-290.
- **11. Binet J.L.** A clinical staging for chronic lymphocytic leukemia: pronostic significance. "Cancer" 1977 aout: 40(2): P 855-864.
- **12.** Campo E, Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H, Swerdlow S.H, Thielo J, Vardiman J.W. "WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues", Fourth Edition, Swerdlow, WHO IARC Press 2008.
- **13. Caron S, Defasque S, Hemar C, Mossafa H.** Biologistes médicaux, Laboratoire CERBA. Diagnostic et interprétation des hyperlymphocytoses sanguines.
- **14. CIRC, GLOBOCAN 2008**, Centre international de la recherche sur le cancer (CIRC), (consulté le 19 Mars 2011). http://globocan.iarc.fr.
- **15.** Claude L. Leucémie Lymphoïde Chronique [internet]. Service d'oncologie médicale- CHU TOURS. (Consulté le 21/02/12) Disponible sur fmc.med.univ-tours.fr/pages/hémato/cours/LLC.html..

- **16.** Coulibaly A. Profil clinique et biologique de la leucémie lymphoïde chronique. Expérience du service d'hématologie clinique du C.H.U de Yopougon. Th méd : UFR Sc. Med., Univ. Abidjan, 1999 N°2372: P 70-85.
- 17. Delsol G, Alsaati T, Lamant L, Seles J, Brousset P. Classification histopathologique immunologique cytogénétique et moléculaire des lymphomes malins non hodgkiniens. *EncyclMédChir* (*Elsevier*, *Paris*) hématol 13-016-A-15, 1998, 18p
- **18. Desablens B.** Leucémie lymphoïde chronique : Diagnostic, évolution et pronostic. Revue du praticien Paris, 1990 ; N°40 : P2195-2198.
- 19.Diallo D.A, Cissoko L.S, Cissoko Y, Diallo Y, Baby M, Mouhaha J. Epidémiologie actuelle des hémopathies malignes dans les services d'hématologie oncologie médicale et de médecine interne de l'hôpital du point G, Bamako. Mali Médical 2005 ; 20(4) :1-8.
- **20. Dreyfus B.** Hématologie : Flammarion Médecine Sciences, les éditions INSERM, 515p. Th méd, Niamey (Niger) 1984 ; 149
- **21.Durig J., Naschar M.** Expression de CD38 : leucémie (2002) 16,30-35. DOI : 10.1038
- 22. Echimane A.K, Ahnoux A.A, Adoubi I, Hien S, M'bra K, D'harpock A, Diomande M, Anongba D, Mensah Adoh I, Pariun M. Cancer incidence in Abidjan, Ivory Coast: First Resultsfraine the registry, 1995-1997. Cancer 2000; 89 (3): P 653-663.

- **23. Flandrin G.** Leucémie à Tricholeucocytes. In : Encyclopédie des cancers : Hémopathies malignes. Paris: Flammarion, 1986. P 345-354.
- **24. Gardais J.** Is there still a place for clinical staging in chronic lymphocytic leukaemia? LeukRess 1999; 23: P 589-592.
- **25.** Genevieve F, Dlisie V, Gardembas M, Foussard C, Gardais J, Zandecki M. Les hémopathies lymphoïdes chroniques de l'adulte : La leucémie lymphoïde chronique et la phase de dissémination des lymphomes à petites cellules. Anales de biologie clinique 2001 ; 59 : 403-415.
- **26. Goore S.** Aspects pronostiques et thérapeutiques de la leucémie lymphoïde chronique. Thèse médicale : UFR Sc. Méd., Univ. Abidjan, 1999; N°2215: P 95 120.
- **27. Harris N.I. Jaffe E.S. Diebold J, et Coll.** World Health Organization classification of néoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical advisory committee meeting. Airlie house, Virginia, November 1997. J ClinOncol 1999; 17: 3835-49.
- **28. Irie B.T. P**rofil clinique et évolutif de la leucémie lymphoïde chronique du noir africain. Expérience du service d'hématologie clinique du C.H.U de Yopougon (à propos de 60 cas colligés).Th méd : UFR Sc. Med., Univ. Abidjan, 2003 N°3533.
- **29. Irie C.** Résultat du traitement de la leucémie lymphoïde chronique du noir africain. Th méd : UFR Sc. Méd. , Univ. Abidjan, 2003 ; N°3143.

- **30. Izzia K.W**. Les leucémies lymphoïdes chroniques au Zaïre (Congo Démocratique) à propos de 39 cas. Méd.Afr. Noire 1997; 24 (4): P 225-258.
- **31. Keneth A, Kanti R, Rai K, Robert P.** Chronic lymphocytic leukemia: New insights into biology and therapy. Ann of inter Med 1990; N°113: P 525-535.
- **32. Keyhani A, Huh Y, Jendiroba D, Pagliaro L, Cortez J, Pierre S.** increased CD38 expression is associated with favorable prognosis in adult acute leukemia. Commentary leukemia. 200; 24: 153-162.
- **33. Kouame A.T.** Profils épidémiologique, clinique et biologique des sujets porteurs de LLC suivis dans différentes structures sanitaires d'Abidjan de 1992 à 2003. [Thèse Pharm] Abidjan : UFR ScPharmBiol ; 2006.
- **34. Kpagbi A.** Profil epidemiologique des hemopathies malignes diagnostiquées et suivies au chu de yopougon (abidjan) de 1990 a 2010. [Thèse Pharm] Abidjan : UFR Sciences Pharmaceutiques ; 2013.
- **35. Laboratoire d'Hématologie du CHU d'Angers.**Lymphopoièse et immunopoièse B. (consulté le 22/03/12) http://www.med.univ-angers.fr/html.
- **36. Leporrier M, Cheze S.** LeucemieLymphoide Chronique: diagnostic, evolution, prognostic, principes du traitement. Rev Prat (Paris) 1998; 48: P 539-544.

- **37.** Ly A. Enjeux et perspectives de la prévention des cancers dans les pays en développement. *J. Afr. Cancer.* 2011, 3: 268-272.
- **38. Madani A.** Leucémie Lymphoïde Chronique. Presse Médicale 20 Aout 1953 ; 27 : p4-10.
- **39. Makoumba-N'zambi.** Immunophénotypage des lymphocytoses sanguines. Mémoire. Abidjan : UFR Sc. Med ; 2009, 28p.
- **40. Manumanu.** Organes et tissus lymphoïdes. (Consulté le 22/03/2012) < http://www.intellego.fr. >
- **41. Martine R., Gerart T.** Impact des facteurs pronostics dans les choix thérapeutiques. Quoi de neuf dans la LLC? Service d'Hématologie Biologique, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre France hématologie 2005.
- **42. Mathieu S.** Les cellules immunitaires et les organes lymphoïdes. (consulté le 22/03/2012)
- < http://www.cours-pharmacie.com >.
- **43. Matutes E, Owusu-Ankomah K, Morilla R, Garcia Mj, Houlihan A, Catovsky D.** The immunological profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL. Leukemia. 1994 Oct; 8(10):1640-5p.
- **44. Merle-Beral H.** Leucémie lymphoïde chronique : diagnostic, évolution pronostic, traitement.Revue du praticien Paris, 1993 ; N°43 : P 2713-2717.

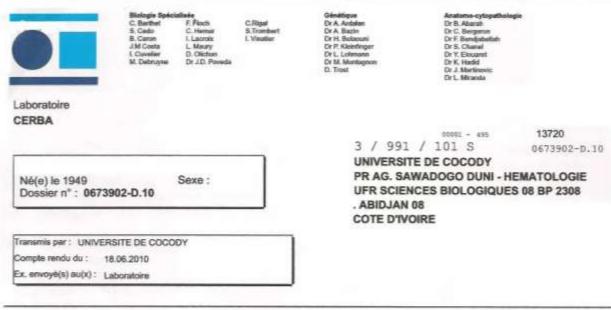
- **45. Monda A.** Contribution à l'étude de la survie dans la leucémie lymphoïde chronique : Expérience du service d'hématologie clinique du CHU de Yopougon.Thèse médicale : UFR Sc. Med., Univ. Abidjan, 2002 ; 3331 :50p.
- **46. Mounkaila B, Toure I.A, Gragnic G, Mounkaila I.** Hémopathies malignes à Niamey: à propos de 90 observations sur 6 ans. Méd. Afr Noire 1996; 43p.
- **47. N'draman E.** Apport de l'immunophénotypage dans le diagnostic et le pronostic des lymphomes de la zone marginale en Côte D'ivoire. Th. Abidjan : UFR SPB ; 2011, 114p.
- **48. Ngo N.** La leucémie lymphoïde chronique chez le sujet jeune noir africain de moins de soixante ans. Expérience du service d'hématologie clinique du CHU de Yopougon (A propos de 25 cas colligés). Th méd: UFR Sc. Med., Univ. Abidjan, 2005 N°4153: P101-104.
- **49. Oga EB.** Profil épidémiologique des sujets porteurs d'hémopathies malignes diagnostiquées dans le district sanitaire d'Abidjan de 1995 à 2004. 145p. [Th Pharm]: Abidjan, UFR Sc Pharm Biol, 2007.
- **50. Rain J.,** Leucémie lymphoïde chronique : Aspect actuels. Concours Médical 1974, V 96, 18-21 : P 2797 3532.

- 51. Rawstron Ac, Villamor N, Ritgen M, Bottcher S, Zehnder Jl, Losanski G, Colomer D, Moreno C, Geuma M, Evans Pa, Coutre Se, Avery Ed, Rassenti Lz, Kipps Tj, Natkuman Y,Kneba M, Byrd Jc, Hallek Mj, Montsenat E, Hillmen P.International standardized approach for flow cytometric residual disease monitoring in chronic lymphocytic leukaemia. 2007 May; 21(5):956-64. Epub 2007 Mar 15.
- **52. Ruiz-Ballesteros E, Mollejo M, Rodriguez A.** Splenic marginal zone lymphoma: proposal of new diagnostic and prognostic markers identified after tissue and cDNA microarray analysis. *Blood 2005; 106: 1831-1838*.
- 53. Sawadogo D, Sangare M, Yayo-Ayé M, Adjambri, Kassi H. Caractérisation des syndromes lymphoprolifératifs. Laboratoire et service d'hématologie clinique, centre hospitalier d'hématologie Abidjan, universitaire de Yopougon, Cote d'Ivoire. Congres SAFHEMA/SOMAHO 2011.
- **54. Sebahoun-Eds A.** Les précurseurs de la lymphopoièse. Hématologie clinique et biologique. Lyonsud.univlyon1.fr/.../com.univ.collaboratif.utils.
- 55. Sultan C, Gouault-Heilmann M, Imbert M. Aide-mémoire d'hématologie. Flammarion, Medecine Sciences; 1987.
- **56. Thieblemont C, Leblond V.** Lymphomes de la zone marginale. Encycl Med Chir (Elsevier, Paris), Hématol, 13-016-A-31, 2008; 7p.

- **57. Toure H.** Etude pronostique de la leucémie lymphoïde chronique à propos de 56 cas colligés au service d'hématologie clinique du CHU de Yopougon.Th méd : UFR Sc. Méd., Univ. Abidjan, 2002, 3130.
- **58.** World Health Organization, Classification of tumours. Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. In: Jaffe ES, Harris NI, Steine H, Vardiman JW, Eds Pathology and genetics. Lyon: LarcPress, 2001.
- **59. Zandecki M.** Les céllules lymphoides et les organes lymphoides périphériques. Hématologie biologique. Faculté de médecine du CHU 49000 Angers France.
- 60.Zandecki M. Leucémie lymphoïde chronique (LLC). Faculté de Médecine
 CHU 49000 Angers France .Mai-décembre 2006; 9p.

ANNEXES

Annexe I : Fiche de résultat de l'immunophétypage



 IMMUNOPHENOTYPAGE LYMPHOCYTAI PréMourment : 14.08.2010 Sang 09h 35 	RE Cytométrie en flux (5 coule	eurs)
Numération lymphocytaire	183 500 /mm3	
Numération lymphocytaire réalisée lo	ors de l'immunomarquage (tec	chnologie Flow Count*)
Proportion des cellules étudiées : Expression du CD45+ ;	97 % Fort	
•LYMPHOCYTES T		
CD3+ soit	6 % 11 010 /mm3	N:900 à 1900
CD3+ CD4+ solt CD3+ CD8+	3 % 5 505 /mm3	N : 500 à 1200
cD3+ CD2+ CD3+ CD2+ CD3+ CD4+ CD7-	3 % 5 505 /mm3 5 % 0 %	N:200 à 800
Rapport CD4 / CD8	1,00	
•LYMPHOCYTES NK		
CD3- CD56+ soit	1 % 1 835 /mm3	N: 70 à 400
•LYMPHOCYTES B		
CD19+	93 %	
soit CD20+ soit Immunoglobulines de surface :	170 655 /mm3 93 % 170 655 /mm3	N:100 à 500
commenced European source awareness of	The state of the s	
CD19+ Chaînes légères kappa CD19+ Chaînes légères lambda Interprétation :	0 % 0 %	
résultats ininterprétables (fixation réactifs vraisemblablement en rappor prélèvement)		



Annexe II : Fiche d'enquête	
Laboratoire d'hématologie Immunologie	
1. Numero d'enregistrement osseuse	4.Numéro du prélèvement moelle
2. Numero de dossier	
3. Numero du prélèvement de sang périphérique	
A-IDENTITE DU PATIENT	
5. Nom et prénom(s)	11. Profession
6. Age	12.Tel
La réponse doit être comprise entre 1 et 100	13. Adresse
7. Sexe	
○ 1. HOMME ○ 2.FEMME	14. Situation matrimoniale
8. Nationalité	
9. Région d'origine	15. Service de provenance
10 .Ethnie	

B-NIVEAU SOCIO-ECONOMIQUE	
16. Lieu d'habitation	23 Autres
17. Depuis combien de temps?	
La réponse doit être comprise entre 1 et 100	24 Revenu
18. Type d'habitation	
O 1. Villa O 2.Cours commune	
O 3. Appartement O 4. Baraque	
○ 5. Maison en bande ○ 6. Non précisé	25.Nombre de personnes
19 Autre type d'habitation	
	26. Notion de provision
20. situation géographique (proximité d'industrie)	1. Sac de riz 2. Huile 3. Charbon 4. Gaz 5. Bois 5.
21. CIE	
O 1 Oui O 2.Non	Vous pouvez cocher plusieurs cases
22. SODECI	
O 1. Oui O 2.Non	

C-RENSEIGNEMENTS CLINIQUES							
27. Syndrome tumoral	29.Etat Général						
	1. Fievre Persistante $\ \square$ 2. Asthenie $\ \square$						
☐ 1. Adénopathie ☐ 2. Splénomégalie (type)	3. Amaigrissement ☐ 4. Pâleur ☐]					
	5. Diarrhée 🗆 🗆 6. RAS						
☐ 3. Hépatomégalie							
Vous pouvez cocher plusieurs cases	Vous pouvez cocher plusieurs						
cases (5 au maximum)							
28. Syndrome infectieux (préciser la nature)							
☐ 1. Dermatose ☐ 2. Viral ☐ 3.Bacterien							
Vous pouvez cocher plusieurs cases							
D- RENSEIGNEMENTS BIOLOGIQUES							
D-1 Hémogramme							
D1.1 - Numération globulaire							
30. GR (10 ⁶ /mm ³)	35.Hématocrite (%)						
31. Erc (10 ⁶ /mm ³)	36. VGM (Fentolite ou μ³)						
32. GB (10 ³ /mm ³)	37. TCMH (Picogramme)						
33. Plaquettes (10 ³ /mm ³)	38. CCMH (%)						
<u> </u>							
34. Taux d'hémoglobine (g/dl)							
D1.2 - Formule leucocytaire (%/mm³)							
•							
39. Neutrophiles 44.	Monocytes						
	Commentaires						
40. Eosinophiles							
1							
41. Basophiles							

42. Lymphocytes	46. Conclusion de l'hémogramme									
43. Blastes										
D2-Immunophenotypage par CMF										
% + -										
47. CD5	57. CD10									
CD79b	58. CD20									
49. CD23	59. CD11c									
50. FMC7	60. CD25									
51. IgS	61. CD103									
52. CD38										
53. CD19	62. CD43									
54. CD45	63. Commentaires									
54. CD45										

			64. Conclusion Immunophénotypage
56. CD4			

Annexe III: Localisation géographique des groupes ethnique en Côte d'Ivoire



Source : IGT (Institut de Géographie Tropicale)

- Gur
- Mandé
- Kwa
- Krou

Annexe IV: Groupes ethniques de Côte d'Ivoire et leurs composantes.

KWA	 Abbey Abidji Abouré Abron Adjoukrou Agni Akyé Alladian Appolo 	 Avikam Baoulé Ebrié Ega Ehotilé Essouma Krobou M'batto
KROU	 Ahizi Bakwé Bété Dida Gnaboua Godié Guéré Kodia Mandé du Nord	 Kouya Kouzié Kroumen Neyo Niédéboua Oubi Wané Wobè Mandé du Sud
MANDE	 Bambara Bêrê Dioula Gbin Malinké Nigbi Peuhl Siaka 	 Gagou Gouro Mona N'gain Ouan Toura Yacouba Yaourê
GUR	 Birifor Degha Gondja Gouin Kamara Komono Koulango 	 Lobi Lohron Nafana Samogho Sénoufo Siti Toonie