

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université Saad Dahleb Blida

Faculté de Médecine



Université BLIDA 1, Laboratoire de recherche sur les Hémopathies Malignes et les Hémoglobinopathies, Faculté de Médecine, B.P 270, Route Soumaa, BLIDA, ALGERIE.

Département de Pharmacie

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en pharmacie

Session juillet 2019

**Intitulé :**

---

## **L'HYPOGAMMAGLOBULINEMIE DANS LA LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE**

---

Présenté et soutenu par :

**ACHIR Selma**

**CHAIRI Soumia**

**HACHAMA Widad**

Encadré par :

**TAOUSSI Souad**

Jury d'évaluation:

<b>Président du jury</b>	<b>Pr BOUCHEDOUB. Y</b>	Professeur en immunologie
:		
<b>Examineur :</b>	<b>Pr LAMRAOUL. F</b>	Professeur Ag en hématologie
<b>Examineur :</b>	<b>Dr HADDAD. N</b>	Maitre Assistante en Hémobiologie
<b>Encadreur :</b>	<b>Pr TAOUSSI. S</b>	Professeur en hématologie

*« Le paradoxe de la science est qu'il n'y a qu'une réponse à ses méfaits et à ses  
périls : Encore plus de science »*

*Romain Gary*

*Roman : charge d'âme, Gallimard*

---

## REMERCIEMENTS

---

Ce mémoire n'aurait pas été possible sans l'intervention, consciente, d'un grand nombre de personnes.

Nous souhaitons ici les en remercier.

Nous tenons d'abord à remercier très chaleureusement **Pr TAOUSSI Souad** qui nous a permis de bénéficier de son encadrement. Les conseils qu'elle nous a prodigués, la patience, la confiance qu'elle nous a témoigné, ont été déterminants dans la réalisation de notre travail de recherche.

Nos remerciements s'étendent également

à tous les membres de jury **Pr Bouchedoub, Pr Lamraoui** et

**Dr Haddad** qui nous font l'honneur d'évaluer ce travail et de siéger à notre soutenance.

nos enseignants durant les années des études.

Enfin, nous tenons à remercier tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail

---

## DEDICACE

---

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut... Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, Le respect, la reconnaissance...

Je dédie cette Thèse...

A mes chers parents pour leur amour inconditionnel, leur encouragement, et leur soutien.

A ma mère, **EL Mohri Nassima** merci pour tes prières, tes encouragements, c'est par les quels que j'ai pu surmonter tous les obstacles, tu es unique.

A mon père **Achir Mohammed** qui m'a beaucoup aidé, m'a tout fourni pour que je puisse accomplir ce travail, merci d'avoir être toujours à côté de moi.

Merci à mes deux sœurs et frère **Zahra, Nour** et **Abd Nour** qui m'ont soutenu.

A la personne que j'ai partagé les trajets et toute mes années qui m'a toujours soutenu mon oncle

### **El Mohri Madani**

A mes chers grands parents **Rekia Ould Rouisse** et **Hamza El Mohri** que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que vous n'avez cessé de formuler dans vos prières. que Dieu vous préserve santé et longue vie ..

A Tout les membres de ma famille mes tantes etoncles,

je ne pourrais jamais exprimer le respect que j'ai pour vous. Vos prières, vos encouragements et votre soutien m'ont toujours été d'un grand secours. Puisse Dieu, le tout puissant vous préserver du mal, vous combler de santé, de bonheur et vous

A mes chères amis, chacun par son nom.

A tous qui m'ont aidé, encouragé, et qui ont contribué de près ou de loin dans la réalisation de ce travail.

Merci d'être toujours là pour moi.

**SELMA**

---

# DEDICACE

---

A mes très chers parents,

**CHAIRI ABD EL\_KADER ET MEKAOUI FATMA**

Aucun mot aucune dédicace ne peut exprimer mon respect ; ma considération et l'amour éternel pour les sacrifices que vous avez consentis pour mon instruction et mon bien être.

Votre générosité et votre bonneté ont toujours été un exemple pour nous tous.

Trouverez en ce travail le fruit de votre dévouement, de votre patience et

L'expression de ma gratitude et mon profond amour.

A mes très chères sœurs,

A mon très cher frère.

Vous m'avez toujours soutenu durant toutes mes études, je vous souhaite une vie pleine de joie de bonheur et de réussite.

A mon neveu **AHMED** et mes petites nièces **TAKOUA** et **DOHA**

A toute ma chère famille.

A mes professeurs.

A mes chers amis.

A tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin ;

Je dédie ce travail avec hommage.

**SOUMIA**

---

## DEDICACE

---

Je dédie ce mémoire à :

Mes parents :

Ma mère, **Hayet** qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.

Mon père, **Nourdine** qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie. Puisse Dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit ; Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi.

Mes sœurs **Fatima** et **Abir** qui n'ont cessé d'être pour moi des exemples de persévérance, de courage et de générosité.

A *mon* beau frère **Mohamed** et à ma nièce **Lina** et mon neveu **Wassim**.

A mes oncles et tantes, Ames cousins et cousines .A tous les membres de ma famille petits et grands pour votre soutiens et vos encouragement.

A mes enseignants qui sont la source de mon savoir.

A tous ceux qui m'ont aidé a faire mieux dans la réussite de ce travail.

**Widad**

## Liste des abréviations

**ABS** : Absent

**AC** :Anticorps.

**Ag** :Antigène.

**ATM** :Ataxia-Telangiectasia Mutated

**BCR** :The B-cell receptor

**CDR** :Complementarity-determining Regions

**CMH** : Complexe majeur d'histocompatibilité

**CMV** : Cytomégalovirus

**CFU-GM** :Colony Forming Unit- Grannulocyte Monocyte

**CFU-L** :Colony Forming Unit- Lymphocyte

**CS** : Cellule souche

**EBV** : The Epstein–Barr virus

**EDP** : Electrophorèse de protéine

**HSV** : Herpes simplex virus

**IL** : Interleukine

**Ig** : Immunoglobuline

**LB** : lymphocyte B

**LT** : Lymphocyte T

**LLC** : Leucémie lymphoïdechronique

**LNH** : lymphome Non Hodgkinien

**LA** : Leucémie aigue

**NK** : Naturel killer

**NF** : non faite

**ORL** : Otorhinolaryngologie

**SLPC-B** : Des syndromes lymphoprolifératifs chroniques B

**TK** : Tymidine kinase

## Liste des tableaux

Tableau n° I : Concentrations normales en immunoglobulines chez l'adulte.

Tableau n° II : Valeurs physiologiques d'une EPS capillaire pour une valeur moyenne de protides totaux à 70g/L.

Tableau n° III : classification de RAI

Tableau n° IV : classification de Binet

Tableau n° V : données d'hémogramme recueillis

Tableau n° VI : Valeurs de score de matutes de 60pateints

Tableau n° VII : Répartition de 60 patients selon le stade de Binet

Tableau n° VIII : Valeur de  $\beta$ 2 microglobuline

Tableau n° IX : Valeurs des LDH

Tableau n° X : Taux d'albumine

Tableau n° XI : Taux de gammaglobuline

Tableau n° XII : Les différents traitements reçus

Tableau n° XIII : Nombre d'infection subit par les patients avant et après traitement

Tableau n° XIV : Localisations des infections

## Liste des figures



Figure n°01 : Schéma Général de l'Hématopoïèse

Figure n°02 : Schéma de la structure d'une immunoglobuline

Figure n°03 : Schéma structurel des IgG

Figure n°04 : Schéma structurel des IgM

Figure n°05 : Schéma structurel des IgA

Figure n°06 : Schéma des étapes nécessaires à la production d'immunoglobulines

Figure n°07 : Profil électrophorétique normal

Figure n°08 : Répartition des patients selon le sexe

Figure n° 09 : Répartition selon la tranche d'âge

Figure n°10 : Répartition des patients selon le score de Matutes

Figure n°11 : Répartition des patients selon le stade de Binet

Figure n°12 : Répartition des patients selon la valeur de  $\beta 2$  microglobuline

Figure n°13 : Répartition des patients selon les valeurs LDH

Figure n°14 : Répartition des patients selon le taux d'albumine

Figure n°15 : Répartition des patients selon le taux de gammaglobulines

Figure n°16 : Répartition de nombre d'infection en fonction du traitement reçu.

Figure n°17 : Localisation des infections.

# SOMMAIRE

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Introduction .....	01
I-CHAPITRE : Généralité sur les gammaglobulines.....	02
I.1- Hématopoïèse .....	02
I.2- Lymphopoïèse.....	03
I.3- Système immunitaire.....	04
I.4- Immunoglobuline.....	04
I.4.1- Structure générale des immunoglobulines.....	04
I.4.2- Classe et sous classe des immunoglobulines.....	05
I.4.3- Synthèse des immunoglobulines.....	06
I.4.4- Catabolisme des immunoglobulines.....	07
I.4.5- Dosage des immunoglobulines.....	07
I.5- Hypogammaglobulinémie.....	10
I.5.1- Définition.....	10
I.5.2- Etiologie.....	10
II-CHAPITRE : La leucémie lymphoïde chronique.....	11
II.1- Définition.....	11
II.2- Epidémiologie.....	11
II.3- Physiopathologie.....	11
II.4- Diagnostic positif.....	12
II.5- Classification et marqueurs pronostique.....	13

II.5.1- Classification de Rai .....	14
II.5.2- Classification de Binet .....	14
II.5.3- Facteurs sériques.....	14
II.5.3.1- $\beta_2$ Microglobuline.....	14
II.5.3.2- CD <sub>23</sub> soluble.....	15
II.5.3.3- Thymidine kinase.....	15
II.5.4-Facteurs cytogénétiques.....	15
II.5.4.1- Délétion 13q14q34.....	15
II.5.4.2 - Trisomie 12.....	15
II.5.4.3- Délétion 11q22.3 (del ATM) .....	15
II.5.4.4- Délétion 17p13 (del P53) .....	15
II.5.4.5- Caryotype Complexe.....	16
II .6- Complications.....	16
II .6.1- Complications infectieuses .....	16
II .6.2- Insuffisance médullaire.....	16
II .6.3- Complications auto-immunes.....	16
II .6.4-Transformation.....	17
II .6.4.1- Le syndrome de Richter .....	17
II .6.4.2- Leucémie polymphocytaire.....	17
II .6.4.3- Leucémie aigue.....	17
II .6.4.4- Les Cancers secondaires .....	17
II.7- Principes de traitement.....	17
II.7 .1- Stratégie préventive.....	17
II.7 .1- Stratégie curvative.....	18
II.8- Les infections dans la leucémie lymphoïde chronique.....	18
III- CHAPITRE : Matériels et méthodes.....	20

III.1- Objectif.....	20
III.2- Type d'étude.....	20
III.3- Patients population d'étude.....	20
III.4- Recueil des données.....	21
VI. CHAPITRE : Résultats et interprétation. ....	23
VI.1- Caractéristiques biologique.....	23
VI .2- Répartition selon le stade de Binet .....	24
VI .3- Répartition selon le taux de béta 2 microglobuline .....	25
VI .4- Répartition des patients selon le taux de LDH .....	26
VI .5- Répartition des patients selon le taux d'albumine .....	27
VI .6- Répartition des patients selon le taux de gammaglobulines .....	28
VI .7- Répartition des patients selon les traitements reçus.....	29
VI.8- Nombre d'infections avant et après traitement.....	29
VI.9- Nombre d'infections par type de traitement .....	29
VI.10- Localisations de l'infection .....	30
VI.11 - Discussion.....	32
VI.12. – Conclusion .....	37

## Référence bibliographie

Annexe

II.8- Les infections dans la leucémie lymphoïde chronique.....	18
IV-CHAPITRE : Matériels et méthodes.....	20
III.1- Objectif.....	20
III.2- Type d'étude.....	20
III.3- Patients population d'étude.....	20
III.4- Recueil des données.....	21
VI. CHAPITRE : Résultats et interprétation. ....	23
VI.1- Caractéristiques biologique.....	23
VI .2- Répartition selon le stade de Binet .....	24
VI .3- Répartition selon le taux de béta 2 microglobuline .....	25
VI .4- Répartition des patients selon le taux de LDH .....	26
VI .5- Répartition des patients selon le taux d'albumine .....	27
VI .6- Répartition des patients selon le taux de gammaglobulines .....	28
VI .7- Répartition des patients selon les traitements reçus.....	29
VI.8- Nombre d'infections avant et après traitement.....	29
VI.9- Nombre d'infections par type de traitement .....	29
VI.10- Localisations de l'infection .....	30
VI.11 - Discussion.....	32
VI.12. – Conclusion .....	37

Résumé

Référence bibliographie

Annexe

## **PARTIE THEORIQUE**

# **INTRODUCTION**

La leucémie lymphoïde chronique est caractérisée par la prolifération et l'accumulation de lymphocytes B matures, au niveau de la moelle osseuse avec passage vers le sang et les autres organes hématopoïétiques (ganglions, rate).

Les complications associées à la LLC sont fréquentes et majoritairement d'ordre infectieux par déficit immunitaire humoral résultant de l'atteinte de la cellule lymphoïde B.

La LLC s'accompagne aussi d'une modification des fonctions immunitaires effectrice T, NK, monocytes.

Le dysfonctionnement du système immunitaire est accentué par les thérapies antinéoplasiques à l'origine d'infections bactériennes, virales et même fongiques.

La majorité des patients, tout stade confondu, développe une hypogammaglobulinémie dont l'intensité corrèle avec la survenue d'infections qui s'avèrent dans la plupart des cas très sévères constituant de ce fait la première cause de décès des patients <sup>(1)</sup>

L'objectif principal de notre travail est d'évaluer l'incidence des infections chez une cohorte de patients ayant une leucémie lymphoïde chronique (LLC), avant et après traitement spécifique ainsi que l'impact de l'hypogammaglobulinémie sur la survenue de ces infections

## **I- Généralités sur les gammaglobulines**

### **I.1 - Hématopoïèse**

La moelle osseuse active est le siège d'un processus de multiplication et de maturation cellulaire à partir des cellules souches dotées d'une capacité d'auto renouvellement et de différenciation. Ce processus assure la permanence de l'hématopoïèse. La différenciation donne naissance aux progéniteurs engagés dans une ou plusieurs lignées cellulaires. En effet, certains progéniteurs sont communs à deux lignées sanguines, par exemple le CFU-GM, précurseur des granulocytes neutrophiles et des monocytes. D'autres sont spécifiques d'une seule lignée, par exemple le précurseur éosinophiles<sup>(2)</sup>

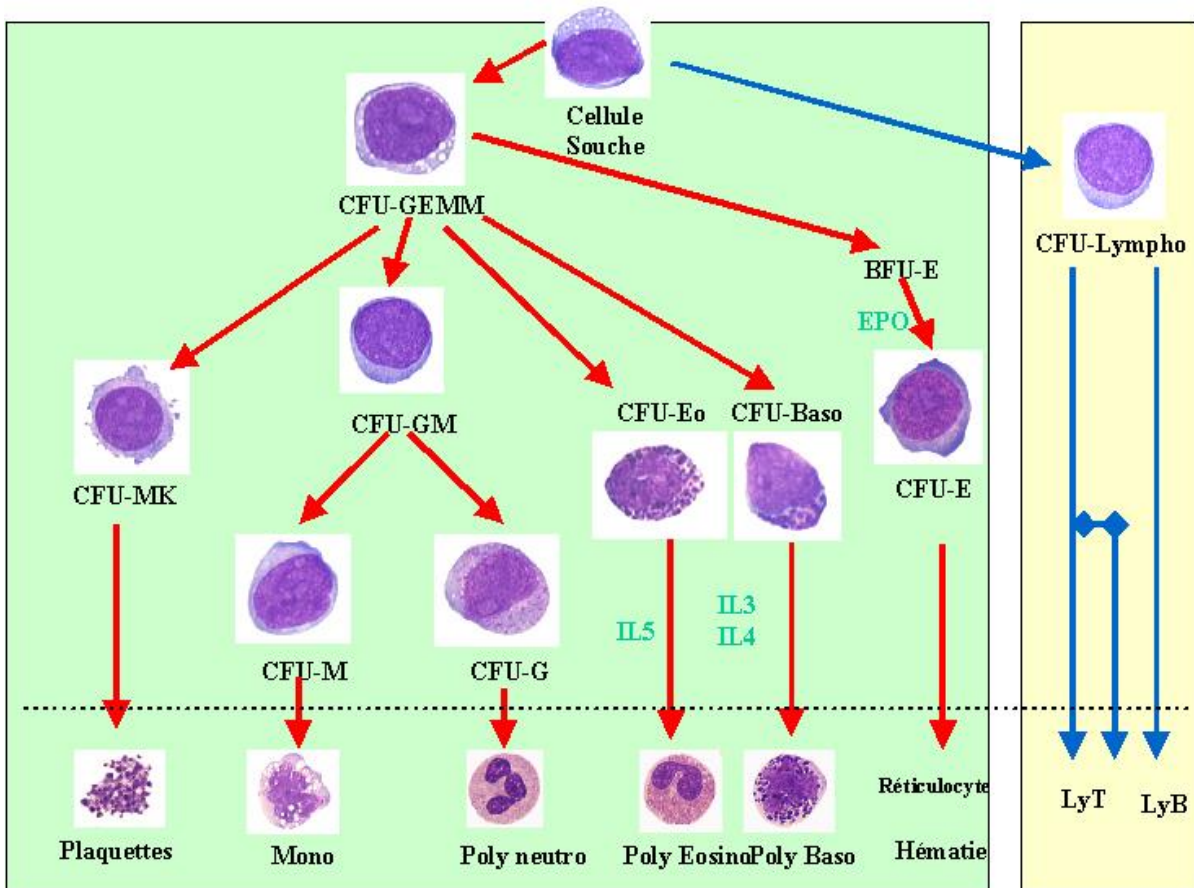


Figure n°01 : Schéma Général de l'Hématopoïèse<sup>(4)</sup>

## I.2- Lymphopoïèse

Les lymphocytes sont issus de la lignée lymphoïde qui se développe dans la moelle et dans le thymus. Un progéniteur totipotent (CFUL<sup>(3)</sup>) donne la naissance par différenciation à un



progéniteur LT qui va migrer vers le thymus et LB qui va rester dans la MO.

## **I.2 .1- Différenciation et maturation du lymphocyte B**

La différenciation médullaire des lymphocytes est liée à des réarrangements géniques.

Le premier réarrangement (rapprochement de Dh et Jh) de la chaîne lourde, donnant naissance à une cellule pro-B. Puis le deuxième rapprochement ou réarrangement qui permet d'obtenir un lymphocyte pré-B et l'expression du marqueur CD10. A ce stade, une chaîne lourde  $\mu$  peut être exprimée et est retrouvée dans le cytoplasme et à la surface du lymphocyte pré-B. Une Ig M complète exprimable permet au lymphocyte de passer au stade de lymphocyte B immature qui correspond à la présentation d'une Ig M à sa surface et à l'expression du marqueur CD21. Les lymphocytes matures quittent la moelle pour gagner la rate et le sang périphérique.

L'activation se fait ensuite grâce à une interaction entre récepteurs et antigène qui à travers des réactions enzymatiques de phosphorylations agissent au niveau des facteurs de transcription de l'ADN tel NF- $\kappa$ B ou NFAT-1 pour construire la réponse immunitaire. .<sup>(5)</sup>

Il existe deux situations possibles :

- soit les lymphocytes B agissent de manière autonome pour produire les immunoglobulines (qui sont alors principalement des Ig M)
- soit une coopération avec les lymphocytes T est nécessaire. La situation dépend de la structure de l'antigène (les antigènes thymo-indépendants sont de grande taille). La coopération nécessite plusieurs étapes au niveau moléculaire.

Tout d'abord, il y a internalisation de l'antigène grâce à l'immunoglobuline de surface. Celui-ci est ensuite dégradé en peptides puis présenté aux lymphocytes T par l'intermédiaire du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) à la surface du lymphocyte B. L'interaction entre le CD40 présent sur le lymphocyte B et le ligand du CD40 porté par le lymphocyte T permet la prolifération des lymphocytes B et joue un rôle auprès des cytokines pour permettre la différenciation. Les principales cytokines nécessaires à la production d'immunoglobuline sont les interleukines IL-2, IL-4, IL-5, IL-10.

Une partie de la production d'immunoglobulines par les LB dépend de l'interaction de ces derniers avec les LT. Les lymphocytes T participent à l'immunité à médiation cellulaire. Ils possèdent sur leur membrane le TCR comprenant une sous-unité de reconnaissance, une sous-unité de signalisation (CD3) et des co-récepteurs (CD4 ou CD8 qui reconnaissent respectivement les C.M.H. II et I). La formation de lymphocytes résulte d'un processus de maturation et de sélection. Seuls les thymocytes ayant une faible affinité avec le C.M.H. d'un auto-antigène sont conservés. Les deux catégories de LT matures sont obtenues : LT CD8<sup>+</sup> et LTCD4<sup>+</sup>. Leur activation résulte de leur rencontre avec une cellule présentatrice d'antigènes.<sup>(5)</sup>

## **I.3-Le système immunitaire**

Le système immunitaire est de deux types : inné et adaptatif. L'immunité adaptative comprend l'immunité cellulaire et l'immunité humorale. L'immunité cellulaire est assurée par les

lymphocytes T grâce à la cytotoxicité ou la libération de cytokines. C'est l'immunité humorale qui se caractérise par l'action d'anticorps synthétisés par les plasmocytes lorsqu'ils sont différenciés. Les immunoglobulines (Ig) ont une activité anticorps (AC).<sup>(5)</sup>

## I.4- Les immunoglobulines (Ig)

Les Ig sont des glycoprotéines produites par les plasmocytes en réponse à un immunogène et qui fonctionnent comme des anticorps. Elles comportent une partie variable, différente pour chaque Ig, capable de reconnaître l'épitope d'un antigène apporté par l'alimentation, la respiration ou par les invasions microbiennes ou virales, et une partie effectrice permettant que cette reconnaissance soit suivie d'effets dans le système immunitaire.

Les immunoglobulines ont un pH élevé et migrent en électrophorèse dans la zone des  $\gamma$  globulines ou des  $\beta_2$ -globulines. Elles sont véhiculées par le sang et diffusent dans les espaces extracellulaires<sup>(5)</sup>.

### I.4.1- Structure des immunoglobulines

Les Ig sont composés de quatre chaînes formées de peptides : deux chaînes légères identiques et deux chaînes lourdes identiques. Chaque chaîne légère est associée à une chaîne lourde par un pont disulfure et les deux chaînes lourdes sont liées entre elles par des ponts disulfures. Une structure à quatre chaînes est ainsi obtenue. Chaque chaîne est composée d'une partie constante, nécessaire à la reconnaissance des autres composants de l'immunité, et d'une partie variable en fonction de la spécificité de chaque Ig. Les régions constantes sont relativement semblables dans une même classe d'Ig. Les régions variables contiennent le CDR (complementary determining region) qui est le site de liaison de l'antigène à l'Ig.<sup>(5)</sup>

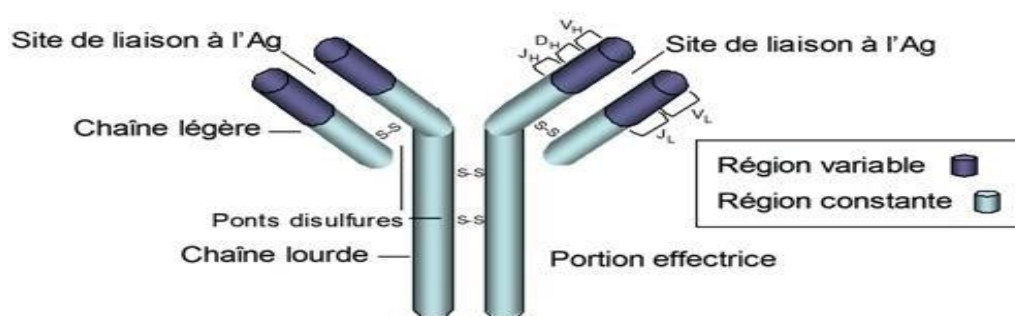


Figure n°02 : Schéma de la structure d'une immunoglobuline<sup>(5)</sup>

### I.4.2- Les classes d'immunoglobulines

Il existe cinq classes d'immunoglobulines : IgG, IgM, IgA, IgE, IgD.

#### - Ig G

Elles se caractérisent par leurs chaînes lourdes « gamma ». Les différentes IgG sont formées par association de deux chaînes « gamma » (un domaine variable et un domaine constant) et de deux chaînes légères « lambda » et « kappa ». Leurs masses moléculaires sont de 154kDa pour les IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4 et les IgG3.

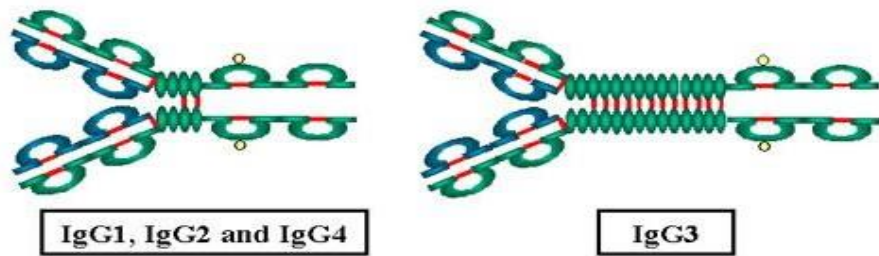


Figure n° 03 : Schéma structurel des Ig G<sup>(5)</sup>

**- Ig M**

Chaque IgM est composée de 5 molécules d'immunoglobulines .Les chaînes lourde « mu » comprennent quatre domaines constants et un domaine variable ; les cinq molécules sont liées grâce à une sous-unité J synthétisée par les plasmocytes.

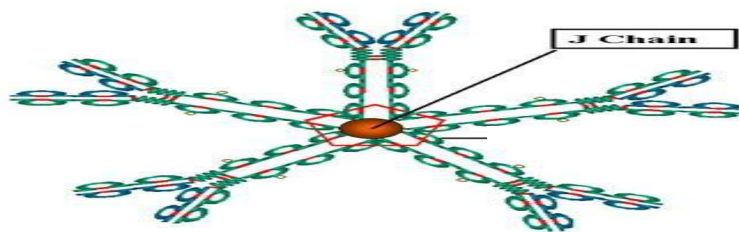


Figure n° 04 : Schéma structurel des Ig M <sup>(5)</sup>

**- Ig A**

Les deux sous classes des immunoglobulines diffèrent par leur chaîne lourde « alpha1 » et « alpha2 » chacune comprend trois domaine constants .Les Ig A sérique se composent d'une molécule d'immunoglobuline avec une pièce sécrétoire. Le rôle des Ig A sérique est mal défini.

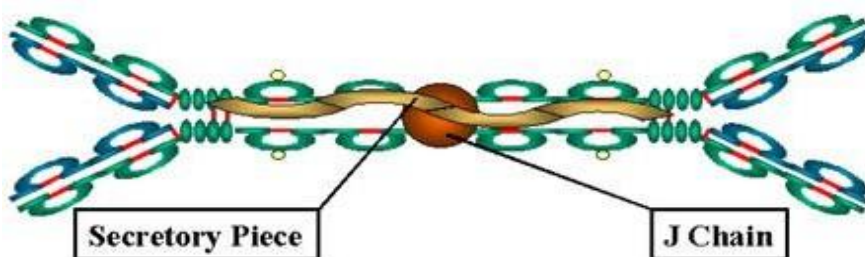


Figure n° 05 : Schéma structurel des Ig A <sup>(4)</sup>

## - Ig D

Peu connues par rapport à leur fonction, elles possèdent une grande région charnière et trois domaines constants dans leurs chaînes lourdes « delta ».

## - Ig E

Leurs chaînes lourdes « epsilon » sont composées de quatre domaines constants. Les Ig E rentrent dans les mécanismes d'hypersensibilité immédiate ainsi que dans les réponses immunitaires à certains parasites.

- Valeurs normales des immunoglobulines sériques

Immunoglobulines	Concentration sérique normale
IgG	6 – 15 g/L
IgA	1 – 3,8 g/L
IgA1	0,7 – 3,8 g/L
IgA2	0,1 – 1,4 g/L
IgM	0,55 – 3,5 g/L
IgD	20 – 50 µg/L
IgE	0 – 100 ng/L

Tableau n° I : Concentrations normales en immunoglobulines chez l'adulte.

## I.4 .3- Synthèse des immunoglobulines

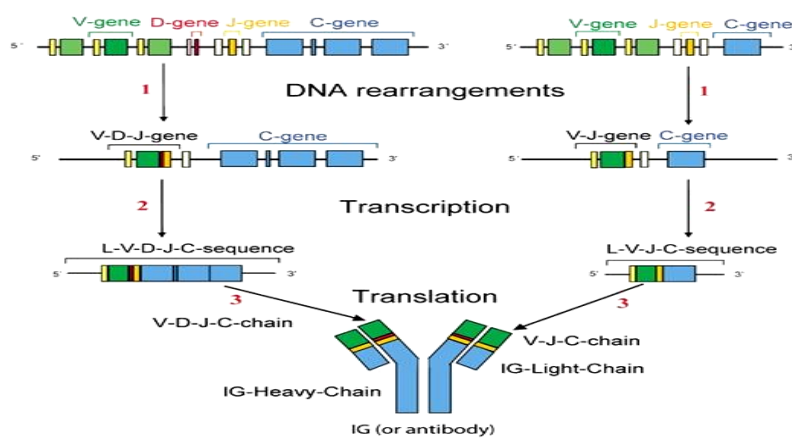
La synthèse des immunoglobulines et leur diversité est régie par des gènes.

### - Pour la chaîne légère kappa

Il y'a deux segments géniques codant pour la région variable. Les Segments VK codent la grande partie de la région variable et segments JK (Au nombre de cinq) qui codent la jonction avec la région constante et le restant de la région variable. Pour la région constante, seul exon CK suffit .Au cours de la différenciation des lymphocytes B au niveau de la moelle osseuse, plusieurs réarrangements ont lieu avant la transcription du gène. Tout d'abord, un VK et un JK se rapprochent afin de créer le segment génique qui code pour la région variable. Le gène de la chaîne légère est ainsi obtenu puis est transcrit pour donner l'ARN messager qui sera traduit en protéine.

### - Pour la chaîne légère lambda

Il s'agit du même principe de différenciation : à chaque JI est associé un exon CI. Enfin, la chaîne lourde possède un troisième segment génique ce qui entraîne, avant la



transcription, deux rapprochements : celui d'un segment Dh et d'un segment Jh puis celui Vh avec DhJh .<sup>(4)</sup>

Figure n° 06 : Schéma des étapes nécessaires à la production d'immunoglobulines<sup>(4)</sup>

#### **I.4 .4- Catabolisme des immunoglobulines sériques**

Les IgG ont une demi-vie de trois semaines mais il existe des variations interindividuelles et parmi les différentes sous-classes par exemple, les IgG3 sont dégradées plus rapidement du fait de leurs sensibilités aux protéases. Les IgA sont dégradées plus rapidement que les IgG, mais leurs synthèse quotidienne est importante. <sup>(4)</sup>

#### **I.4 .5- Dosage des immunoglobulines**

L'électrophorèse des protides sériques permet de doser les gammaglobulines. Cet examen de biologie courante (prélèvement sanguin, au niveau du pli du coude le plus souvent) permet l'approche quantitative des différents composants protéiques du sérum (albumine, alpha1 et alpha2 globulines, beta1 et beta2 globulines, gamma globuline).

Elle oriente vers les examens complémentaires nécessaires (immunofixation et/ou dosages spécifiques des protéines, bilan hématologique, exploration rénale ou digestive)<sup>(4)</sup>.

- Immunofixation

L'immunofixation, test immunologique réalisé sur les protéines sériques ou urinaires, permet de poser le diagnostic de dysglobulinémie monoclonale. Elle confirme la clonalité du pic visualisé sur l'électrophorèse en déterminant l'isotype de la chaîne lourde (G, A, M, D) et/ou de la chaîne légère [kappa ( $\kappa$ ) ou lambda ( $\lambda$ )

- Dosage pondéral des immunoglobulines

Le dosage pondéral en néphélométrie des isotypes d'immunoglobulines (IgG, IgA et IgM) permet de quantifier la diminution des immunoglobulines polyclonales dites « normales ».

En revanche, en raison de l'imprécision de la méthode néphélométrique, il est recommandé de contrôler l'évolution du taux de l'immunoglobuline monoclonale par la mesure du pic sur l'électrophorèse des protéines sériques (EDP).

- L'électrophorèse des protéines

L'électrophorèse s'effectue sur du sérum et non du plasma contenant du fibrinogène.

- Technique :

Les deux techniques utilisées en pratique médicale actuellement sont l'électrophorèse sur gel d'agarose et l'électrophorèse capillaire.

- \* Electrophorèse en gel d'agarose :

L'électrophorèse en gel d'agarose est une méthode de séparation de particules chargées électriquement par migration différentielle sous l'action d'un champ électrique. Dans un milieu

donné, il y a séparation des particules selon leur charge Q. Pour des charges Q identiques, elle s'effectue en fonction de la taille des protéines.

D'un point de vue technique, elle consiste en une succession d'étapes : il faut d'abord déposer l'échantillon dans un tampon qui est un gel à pH = 8,6, du côté de la cathode. L'application d'un courant à 200V pendant 40 minutes dans une chambre thermostaté provoque la migration des protéines. Ces dernières étant chargées négativement, elles migrent vers la borne (+) ou anode. L'étape suivante est la fixation et la coloration du gel, puis une étape d'intégration ou de détermination du profil électrophorétique par lecture de la coloration des différentes bandes par un spectrophotomètre.

\* Electrophorèse capillaire :

L'électrophorèse capillaire est une technique de séparation électrocinétique dans un capillaire de Silice fondue, protégée par une gaine d'Aluminium.

Sa réalisation technique débute par le dépôt de l'échantillon dans un tampon à pH = 10.

L'utilisation d'un courant à 700V provoque une migration contrôlée par un effet thermoélectrique à 35,5°C (évitant la précipitation de certaines cryoglobulines).

La séparation des protéines est rapide et avec une très bonne résolution. La détection est effectuée par un système optique : une lampe au deutérium. L'ordre de migration est inversé par rapport à l'électrophorèse sur gel, mais l'intégration informatique permet de conserver l'ordre traditionnel afin d'homogénéiser les résultats .Les avantages de cette technique sont une analyse plus rapide des résultats et une excellente résolution et reproductibilité.

- Analyse des résultats :

Quelle que soit la technique utilisée par le laboratoire, l'aspect visuel rendu est celui présenté en Figure 7 avec 6 fractions : l'albumine, la fraction Alpha 1 ( $\alpha$ 1 glycoprotéine acide ou orosomucoïde et  $\alpha$ 1 anti-trypsine), la fraction Alpha 2 (Céruleoplasmine, Haptoglobine et  $\alpha$ 2macroglobuline), la fraction Bêta 1 (Hémopexine et Transferrine), la fraction Bêta2 (Complément et IgA) et la fraction Gamma (IgM, IgG, IgD, IgE).

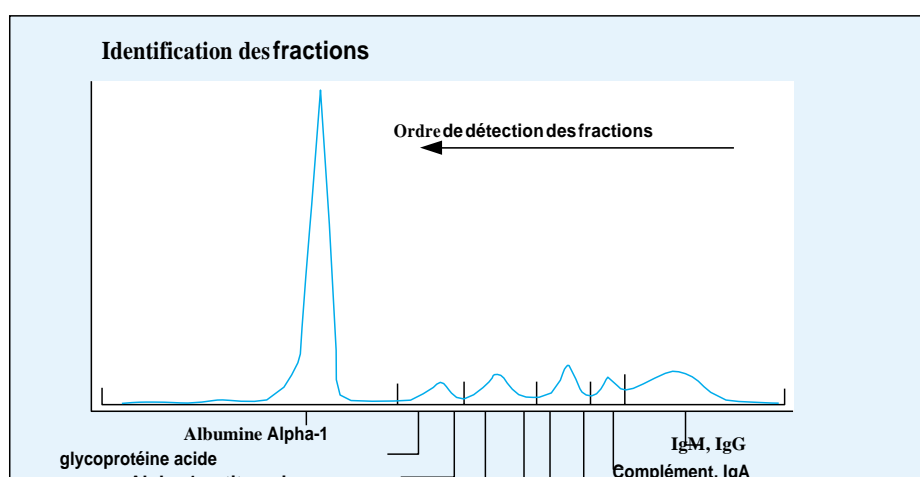


Figure n°07 : profil électrophorétique normal <sup>(5)</sup>

Les normes sont différentes et spécifiques à chaque laboratoire, le Tableau I représente un exemple de valeurs pouvant être considérées comme normales pour un individu ayant 70g/L de protides totaux.

PROTEINES		Taux g/L
Protéines totales		60 - 85
Albumine		35 - 50
$\alpha$ 1-globulines	$\alpha$ 1-antitrypsine, orosomucoïde	2 - 4
$\alpha$ 2-globulines	$\alpha$ 2-macroglobulines, haptoglobine, céruléoplasmine	4,9 - 9
$\beta$ 1-globulines	transferrine, hémopexine	3,2 - 6
$\beta$ 2-globulines	C3-C4, IgA	1,6 - 6
$\gamma$ -globulines	IgM, IgG, IgD, IgE	7 - 17

Tableau n°II : Valeurs physiologiques d'une EPS capillaire pour une valeur moyenne de protides totaux à 70g/L.

Le laboratoire rend au médecin les résultats de l'électrophorèse prescrite sous la forme suivante :

- Technique utilisée
- Profil électrophorétique représenté par le tracé
- Nombre de protides totaux
- Pourcentage des différentes fractions et valeur absolue.
- Commentaire interprétatif du biologiste
- Normes utilisées par le laboratoire.

## **I.5- Hypogammabulinémie**

### **I.5.1- Définition**

L'Hypogammaglobulinémie correspond à une baisse du taux des gammaglobulines. Par conséquent cette hypogammaglobulinémie aboutit à une diminution des résistances immunitaires, plus ou moins sévère<sup>(5)</sup>

### **I.5.2- Etiologies**

La découverte d'une hypogammaglobulinémie doit faire évoquer les situations suivantes :

- Hypogammaglobulinémie physiologique chez le nourrisson (son taux augmente jusqu'à atteindre un « taux adulte » vers l'adolescence)
- Déficit immunitaire B primitif :
  - hypogammaglobulinémie constitutionnelle
  - agammaglobulinémie (maladie de Bruton) donnant des tableaux d'infections récidivantes dès la naissance.
- Déficit immunitaire acquis :
  - Infections virales (rougeole, rubéole, HSV, EBV, CMV...)
  - Pertes excessives rénales, digestives ou cutanées
  - Prises de traitements : corticoïdes, immunosuppresseurs, chimiothérapies ou radiothérapie.
  - Déficit immunitaire B secondaire : syndrome lymphoprolifératif (LLC, lymphome) ou myélome (en particulier le myélome à chaînes légères).<sup>(5)</sup>

## **II. Leucémie lymphoïde chronique**

### **II.1- Définition**

La LLC est une hémopathie maligne chronique caractérisée par la prolifération et l'accumulation lente et progressive de petits lymphocytes B matures CD5+ au niveau des tissus lymphoïdes primaires et secondaires, tels que la moelle osseuse, le sang, la rate, le foie et les ganglions (Herishanu and Polliack 2005).

Il s'agit d'une accumulation anormale de la lignée lymphoïde avec un taux anormalement élevé de lymphocytes dans le sang. Les lymphocytes atteints sont des lymphocytes de type B, peu différents des cellules normales. <sup>(6)</sup>

### **II.2- Epidémiologie**

L'incidence de la LLC est d'environ 3 à 6 nouveaux cas pour 100 000 habitants et par an dans les pays occidentaux. C'est la plus fréquente des leucémies, de l'adulte (30%). La LLC survient



principalement chez les patients âgés, l'âge médian au diagnostic est de 72 ans. Une prédominance masculine est retrouvée de façon constante (1,5 à 2 hommes pour une femme). En Algérie l'incidence annuelle moyenne de la LLC est estimée à 0,72 cas /100000 habitants. Cette faible incidence est expliquée par le jeune âge de la population et un diagnostic tardif (Dali et al, 2015).

### **II.3- Physiopathologie**

La LLC est caractérisée par la prolifération médullaire et l'accumulation des lymphocytes B matures de morphologie normale qui coexpriment l'antigène des lymphocytes T (CD5) et les antigènes des lymphocytes B (CD19, CD20 et CD23). L'expression d'immunoglobulines (Ig) de surface, de CD20 et de CD79b est faible par rapport à ceux des lymphocytes B normaux. L'activation du B Cell Receptor (BCR) et de sa voie de signalisation joue un rôle dans l'expansion, la prolifération et la survie des cellules tumorales de LLC. Les cellules tumorales interagissent avec les cellules du microenvironnement comme les cellules stromales médullaires (BMSC) et les cellules nurse-like (CNL), formant une niche évitant aux cellules de LLC de subir l'apoptose<sup>(6)</sup>

- **Protéine 53 (p53) et apoptose**

Suite à un dommage de l'ADN, l'activation de p53 est nécessaire pour l'apoptose, cette voie requiert l'activation du Bax, IGF-BP3 par p53 et aussi l'induction de gène PIG3 impliqué dans la production d'espèces réactives d'oxygène (ROS) contribue à la mort programmée. La p53 entre dans la régulation du point de contrôle entre G1 et S et l'autre point de G2 et M .

- **Origine des cellules leucémiques**

Il a été démontré que la région variable de la chaîne lourde (IgHV) des BCR stratifie les patients atteints de LLC en 2 sous-groupes présentant des résultats cliniques significativement différents, et se distinguant par le fait que les cellules LLC expriment les gènes de région IGHV muté ou non muté, reflétant le stade de différenciation des LB normaux dont elles sont issues. (Fabbri et Dalla-Favera, 2016).

Les cellules LLC qui expriment IgHV non muté (IgHV-UM) proviennent d'une cellule B non différenciée dans les centres germinatifs ou dérivé d'une cellule B naïve. (Hamblinet al, 1999)

Les cellules LLC avec IgHV muté (IgHV-M) proviennent d'un LB post -germinal, exprimant une Ig de surface qui subit une hypermutation somatique (HMS) et dans certains cas une commutation isotypique. (Damle et al, 1999) (Tobin et al, 2002)

Le sous type IgHV-M semble être associé à un bon pronostic tandis qu'IgHV-UM est associé à un mauvais pronostic

### **II.4- Diagnostic positif**

Survenant généralement après 50 ans, le début est souvent insidieux.

- Les circonstances de découverte

- ✓ L'hémogramme systématique est la circonstance de découverte la plus fréquente en Occident ; il objective une hyperlymphocytose.
- ✓ Le syndrome tumoral : poly adénopathies généralisées et symétriques, splénomégalie. Circonstance la plus fréquente en Algérie
- ✓ Une complication infectieuse révélatrice surtout dans les formes évoluées : zona, pneumopathie récidivante ...
- ✓ Plus rarement les conséquences d'une cytopénie : anémie, thrombopénie.
  - Les éléments du diagnostic
- ✓ Une hyperlymphocytose chronique est suffisante pour évoquer fortement le diagnostic Cette hyperlymphocytose est le plus souvent isolée, d'importance variable, toujours supérieure à 5 G/L, persistante au-delà de 8 semaines. Les lymphocytes sont le plus souvent d'aspect normal et monomorphes sur le frottis de sang. Les autres lignées sont normales, en dehors d'une complication (hémoglobine < 120 g/L dans 25% des cas et < 100 g/L dans 10% des cas, thrombopénie < 100 G/L dans 5-10% des cas).
- ✓ L'immunophénotypage des lymphocytes sanguins est l'examen clé réalisé par cytométrie de flux, il affirme la nature B (présence des antigènes CD19 et CD20) et la monotypie ou la monoclonalité des lymphocytes (expression d'une seule chaîne légère d'immunoglobuline de faible intensité) et l'antigène CD5 est présent (habituellement marqueur de lymphocytes T). L'immunophénotypage permet de calculer un score, le score de Matutes : un score supérieur ou égal à 4 affirme le diagnostic de LLC et élimine les autres syndromes lymphoprolifératifs B (SLPC B).
- ✓ Le myélogramme n'a pas d'intérêt pour affirmer la maladie. Il sera réalisé dans les cas de cytopénies (anémie, thrombopénie) pour en affirmer le caractère central ou périphérique.

## II.5- Classifications et marqueurs pronostiques

### II.5 .1- La classification de Rai

Stade	Caractéristiques
<b>0</b>	Lymphocytose seule
<b>I</b>	Lymphocytose avec adénopathies
<b>II</b>	Lymphocytose avec splénomégalie et \ou hépatomégalie avec ou sans lymphadénopathie
<b>III</b>	Lymphocytose avec anémie (hémoglobine < 110 G\L) avec ou sans lymphadénopathie ; splénomégalie ou hépatomégalie Hors anémie hémolytique auto immune

<b>IV</b>	Lymphocytose avec thrombopénie (Plaquette < 100 G\L) avec ou sans anémie et \ ou lymphadénopathie, splénomégalie ou hépatomégalie Hors thrombopénie auto immune
-----------	--

Tableau n° III : classification de RAI

## II.5 .2- Classification de Binet

Cinq aires ganglionnaires sont prises en compte pour la classification :

(1) Tête et cou (y compris l'anneau de Waldeyer) (2) Aisselle (3) Aine (4) Rate et foie

L'atteinte ganglionnaire (1 à 3) peut être indifféremment unilatérale ou bilatérale, seul l'examen clinique est accepté dans l'évaluation du syndrome tumoral.

<b>Stade</b>	<b>Critères de définition</b>
<b>A</b>	Lymphocytose, Taux d'hémoglobine > 10g\dl et numération de plaquettes > 100000/ $\mu$ l. Atteinte de moins de trois aires ganglionnaire
<b>B</b>	Lymphocytose, taux d'hémoglobine > 10g\dl et numération de plaquettes > 100000/ $\mu$ l. Atteinte de trois aire ganglionnaires ou plus
<b>C</b>	Lymphocytose, taux d'hémoglobine < 10g\dl ou numération des plaquettes < 100000/ $\mu$ l. Quel que soit le nombre d'aire lymphoïdes atteintes Hors anémie hémolytique ou thrombopénie auto immune

Tableau n°IV : classification de Binet

Ces deux classifications qui reposent sur un examen clinique et un hémogramme gardent toujours leur utilité quant à la stratification pronostique. Néanmoins pour le stade A de Binet ou 0 de Rai, elles ne distinguent pas les formes indolentes des stades à potentiel évolutif plus rapide et plus agressif, de ce fait ces deux classifications ne font plus partie des facteurs pronostiques et de nouveaux facteurs ont pris le relais afin de renforcer le pronostic

## II.5.3- Facteurs pronostiques biologiques

### II.5.3.1- $\beta$ 2micro globuline

La  $\beta$ 2-microglobuline joue un rôle dans les phénomènes d'immunité cellulaire. Ses principaux lieux de production sont les cellules T CD8, les lymphocytes B et les cellules tumorales, qui la libèrent dans le milieu extracellulaire. Par conséquent, le taux sérique de  $\beta$ 2-microglobuline reflète la masse tumorale. La valeur pronostique de la  $\beta$ 2-microglobuline dans la LLC a été démontrée dans de nombreuses études.

L'évaluation de la  $\beta$ 2-microglobuline à des fins pronostiques dans la LLC a cependant quelques inconvénients, notamment l'influence de la fonction rénale sur sa concentration <sup>(8)</sup>

### **II.5.3.2- CD 23 soluble**

Le CD23s est augmenté entre 3 et 500 fois dans les sérums de patients atteints de LLC par rapport aux sujets sains. Chez les patients diagnostiqués à un stade précoce de la maladie, un taux élevé de CD23s est associé à des médianes de survie globale et de survie sans progression raccourcies.

### **II.5.3. 3- Thymidine Kinase**

L'iso-enzyme TK1, représentant 95% de l'activité thymidine kinase, est présente dans les cellules en division alors qu'elle est absente dans les cellules quiescentes ; son niveau reflète de la prolifération cellulaire.

## **II.5.4- Facteurs pronostiques cytogénétiques**

Les aberrations chromosomiques sont de type déséquilibrées (des pertes ou des gains de matériel génétique) <sup>(8)</sup>

### **II.5.4.1- Délétion 13q**

La première anomalie cytogénétique et la plus commune, décrite dans les années 80.

La délétion 13q14 isolée est retrouvée dans 10 à 20% des cas par caryotype standard, car souvent cryptique ; elle est mieux détectée par FISH : 55 % à 64 % des cas (l'anomalie la plus fréquente); elle est associée à un pronostic favorable quand elle est isolée avec une médiane de survie de 133 mois (Dohner 2000)

### **II.5.4.2 - Trisomie 12**

Décrite dans 13 % à 25% des cas selon les séries, avec une survie raccourcie. Elle s'associe à une maladie progressive quand elle est associée à d'autres anomalies cytogénétiques.

### **II.5.4.3- Délétion11q22. 3 (del ATM)**

Retrouvée dans 10% à 20% des cas selon les séries. En combinant délétions et mutations, l'altération ATM atteint 25% des cas de LLC

Elle est associée à un âge plus jeune des patients (24% ont moins de 50 ans), syndrome tumoral périphérique, médiastinale et abdominale important (forme Bulky) et une forme avancée de la maladie (stade Rai avancé) . <sup>(09)</sup>

### **II.5.4.4- Délétion 17p13 (del P53)**

Retrouvée dans 7% à 10% des cas, une mutation de l'autre allèle existe dans 72% à 83% des cas (une altération de la P53 est souvent le résultat d'une inactivation des deux allèles). Les délétions 17p13 sont associées à une perte et/ou une mutation de la P53 (gène suppresseur de tumeur) dans 94% des cas. Elles ont un pronostic particulièrement défavorable.

### **II.5.4.5- Caryotype Complexe**

La présence d'au moins 3 anomalies chromosomiques définit le caryotype complexe, il est associé à un pronostic très défavorable. Les anomalies cytogénétiques complexes sont associées à

la del P53 dans 50% des cas.

## **II.6- Complications**

L'évolution de la LLC est très hétérogène. Les complications les plus fréquentes sont les infections, une aggravation des cytopénies par insuffisance médullaire ou par mécanisme auto-immun, les transformations et les cancers associés.<sup>(09)</sup>

### **II .6.1- Complications infectieuses**

De nombreux défauts du système immunitaire ont été constatés dans la LLC, au premier rang desquels l'hypogammaglobulinémie, responsable classiquement d'infections à répétition.

Les infections sont la principale cause de décès dans la LLC, et peuvent être un mode de révélation. Dont les plus fréquentes sont :

- Infections bactériennes à tropisme respiratoires (ORL, pulmonaire) essentiellement à *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* et *Staphylococcus aureus*
- Des infections urinaires à *Escherichia coli* sont rapportées.
- Les infections virales à *Herpes viridae* sont fréquentes notamment le zona avec des lésions étendues. En effet, les différents traitements de la LLC, notamment les analogues des purines aggravent le déficit immunitaire, ce qui justifie l'utilisation systématique d'une prophylaxie anti-herpes et anti-*Pneumocystis* jusqu'à 6 mois après la fin de la chimiothérapie.
- Les infections opportunistes (mycoses, pneumocystoses pulmonaires, Herpes chronique, pneumopathies à CMV) sont l'apanage des formes traitées par Fludarabine et/ou corticostéroïdes au long cours. Leur fréquence justifie un traitement prophylactique chez les malades traités par Fludarabine (Bactrim et Zelitrex ou Zovirax).
- Un réveil de tuberculose pulmonaire n'est pas rare ; surtout dans un pays d'endémie.<sup>(5)</sup>

### **II .6.2- Insuffisance médullaire**

L'infiltration massive de la moelle est responsable d'une anémie et d'une thrombopénie.<sup>(5)</sup>

### **II .6.3- Complications auto-immunes**

Les complications auto-immunes de l'ordre de 5 à 10%, sont une autre cause importante des cytopénies observées dans la LLC dont l'anémie hémolytique auto-immune (AHAI),

suivie par la thrombopénie auto-immune. Il peut également exister une érythroblastopénie et plus rarement une granulocytopenie auto-immune.<sup>(10)</sup>

### **II .6.4- Transformation**

### **II .6.4 .1- Le syndrome de Richter**

Le syndrome de Richter (SR) représente la transformation de la LLC en un lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC) ou plus rarement un lymphome de Hodgkin. Cette entité est de pronostic péjoratif même avec les thérapeutiques actuelles.<sup>(10)</sup>

### **II .6.4.2- Leucémie aigue**

Elle est rare (< 1 %) et se manifeste par une splénomégalie importante et une augmentation rapide des leucocytes avec un taux de prolymphocytes  $\geq 55$  %.<sup>(11)</sup>

### **II .6.4.3- Leucémie prolymphocytaire**

Elle est exceptionnelle d'emblée, elle survient plutôt comme complication d'une chimiothérapie de type alkylant en particulier le Chlorambucil.<sup>(11)</sup>

### **II .6.4.4- Les Cancers secondaires**

Le risque est accru soit après un traitement en particulier les alkylants. Les cancers associés les plus fréquents sont les mélanomes, les cancers du poumon, des voies respiratoires, de la cavité buccale et du pharynx, de la prostate, du rein et les lymphomes.<sup>(11)</sup>

## **II.7- Principes de traitement**

Le traitement spécifique par immunochimiothérapie est le traitement de choix actuel ; cependant la tendance qui se dégage aujourd'hui est le chemo-free depuis l'avènement des thérapies ciblées entraînant des résultats prometteurs.

Le traitement symptomatique est primordial ; il est centré sur les infections et des cytopénies

Le traitement des infections repose sur une double stratégie<sup>(5)</sup>

### **II.7 .1- Stratégie préventive**

En particulier chez les patients traités par les analogues de purines ou les thérapies ciblées anti-BCR ou anti-BCL2. Elle consiste généralement à donner du cotrimoxasol et de l'aciclovir en parallèle à une chimiothérapie et 6 mois après ; cette période peut être prolongée si le patient présente des infections opportunistes preuve d'une immunodépression profonde humorale ou cellulaire (CD4)

En cas d'hypogammaglobulinémie avec des infections à répétition ou profondes, une perfusion d'Ig polyvalente à raison d'une cure ou plusieurs peut être nécessaire pour juguler un épisode infectieux.

Les vaccins vivants atténués sont contre indiqués chez le patient LLC mais les autres vaccins comme le vaccin antigrippal ou anti-hépatite B et C, antipneumococcique, peuvent être proposés aux patients sans traitement ou en rémission post chimiothérapie. Cependant leur efficacité reste discutée.

### **II.7 .2- Stratégie curative**

Les prélèvements microbiologiques sont importants à faire pour savoir le panel de germes et

l'étendue de leurs sensibilités ou résistances. En effet, il est nécessaire de bien gérer une antibiothérapie ou un traitement anti-infectieux par pallier pour éviter des impasses de traitement chez le patient, vu le critère chronique de la LLC et le caractère répétitifs des infections.

Une attention particulière est à porter pour le Zona, vue l'étendue des lésions et parfois le caractère tardif de son apparition, plusieurs années après une rémission ; dans ce cas, il n'est pas inutile de reprendre un traitement antiviral préventif pendant 6 mois pour éviter une récurrence.

## **II.8- Les infections dans la leucémie lymphoïde chronique**

Les infections touchent de 25 à 90 % des patients LLC et le risque d'infection sévère est de 10% par patient et par an.

Elles sont récurrentes, elles peuvent être graves et représentent la première cause de mortalité ; elles sont responsables de plus de 50% des décès dans les stades B et C de la maladie.

Elles sont représentées par :

- Les infections bactériennes :
  - Pneumopathies communautaires à pneumocoques.
  - Infections ORL (sinusites, otites)
  - Un réveil de tuberculose pulmonaire n'est pas rare chez des malades âgés
  - Dans les cas les plus graves : septicémies.
- Les Infections virales (herpes, zona, varicelle)
- Les Infections opportunistes : notamment dans les traitements avec des analogues de purine ou avec l'anticorps anti CD52 (Alemtuzumab), dues à des agents infectieux comme Pneumocystis, candida, aspergillus, crypto coques, mycobactéries, listeria, nocardia, legionella ainsi qu'au CMV (cytomégalovirus).

Elles surviennent sur un terrain de :

- Déficit immunitaire humoral et cellulaire ; du fait de la maladie et aggravé par les thérapeutiques surtout fludarabine, pentostatine
- Neutropénie sévère surtout après chimiothérapie.

Plusieurs autres facteurs interviennent dans la survenue des infections :

- Le stade de la maladie, variant suivant les différentes études de 26 à 33% chez les stades A de Binet et de 68 à 82 % dans les stades C.
- Elle dépend aussi du statut mutationnel IgVH des immunoglobulines, étant plus importante chez les patients non mutés classiquement de mauvais pronostic.
- Le nombre et le type de traitements suivis par les patients influent également sur la survenue et la gravité de ces infections. Chez les patients non traités, on observe surtout des infections bactériennes à germes encapsulés (Streptocoque Pneumoniae, Haemophilus influenzae, Streptococoques du groupe B, Neisseria meningitidis) affectant essentiellement les voies respiratoires et urinaires, ainsi que des infections virales (herpès, varicelle, zona). Sous traitement, on rencontre fréquemment des infections virales du même type (26% chez les patients sous fludarabine), des infections bactériennes à staphylocoques, à bacilles Gram négatif (Pseudomonas aeruginosa, Escherichia Coli, Klebsiella Pneumoniae...).

-L'expression du marqueur CD38 et certaines anomalies génétiques ont aussi un impact significatif sur la survenue d'infections potentiellement létales. <sup>(12)</sup>

### **III- Matériels et méthodes**

#### **III.1- Objectif**

La LLC est le terrain privilégié pour les infections du fait d'une immunodéficience cellulaire et humorale acquise.

L'objectif principal de notre travail est d'évaluer l'incidence des infections chez les patients présentant une hypogammaglobulinémie secondaire à une leucémie lymphoïde chronique.

#### **III.2- Type d'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive sur dossier de patients recrutés sur une période de deux ans (2016-2017)

#### **III.3- Patients : population d'étude**

Soixante patients ont été inclus dans cette étude ; Ces patients ont été suivis en consultation spécialisée au service Hématologie du Centre Anti Cancer (CAC) de Blida

Le diagnostic de LLC avait été établi sur la base d'une étude hématologique, cytologique et immunophénotypique.

Les paramètres suivants ont été considérés :

- Le sexe
- L'âge
- Les données de l'hémogramme
- Le score de Matutes
- Le stade clinique selon la classification de Binet
- Le taux de beta 2 microglobuline
- Le taux de Lacticoeshydrogénase (LDH)
- Le taux d'albumine
- Le taux des gammaglobulines
- Le traitement de chimiothérapie reçu
- Le nombre d'infections avant tout traitement de chimiothérapie
- Le nombre d'infections après traitement de chimiothérapie
- La localisation de l'infection



### III.4- Recueil des données (Annexe n°1)

#### Résultats

\* Répartition des patients selon le sexe : Fig n°1 ; (Annexe n°1)

- Hommes = 43
- Femmes = 17
- Sex ratio = 2,5

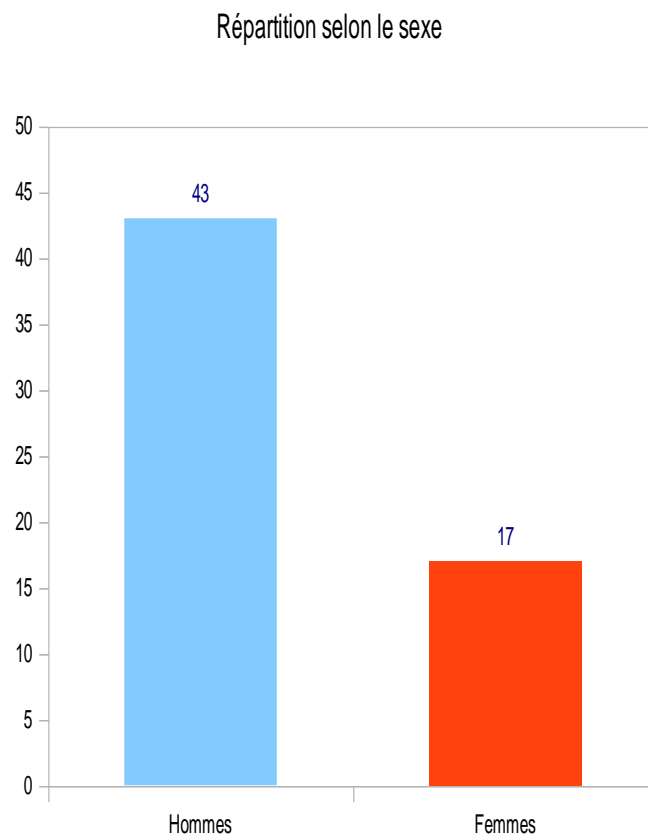


Figure n°10 : répartition de 60 patients selon le sexe

**\* Répartition des patients selon l'âge**

Age moyen : 66 ans (44-88)

Vingt-huit patients ont moins de 66 ans

Pic à 71-75 ans

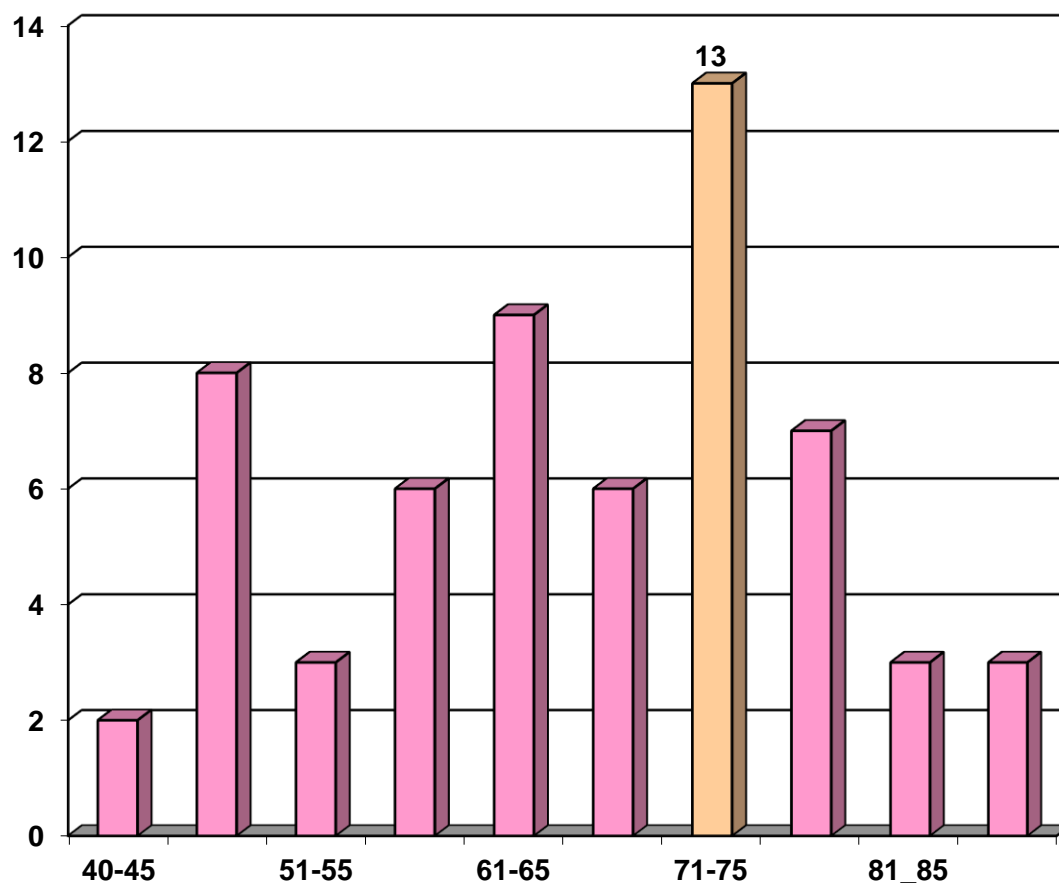


Figure n°11 : répartition de 60 patients selon la tranche d'âge

## VI. Résultats et interprétation

### VI.1 Caractéristiques biologique

Données de l'hémogramme :

Données hématologiques	
Globules blancs : x 10 <sup>3</sup>	115,1 (10-636)
Lymphocytes : x 10 <sup>3</sup>	88,3 (5,5-526)
Granulocytes : x 10 <sup>3</sup>	9,8 (0-40)
Hémoglobine : g / dl	11,9 (4,6-16,9)
Plaquettes : x 10 <sup>3</sup>	161 (54-449)

Tableau n°V : données de l'hémogramme

Score de Matutes :

<b>Score 3</b> : n = 7 cas (11,7%)
<b>Score 4</b> : n = 22 cas (36,7%)
<b>Score 5</b> : n = 31 (51,6%)

Tableau n°VI : Valeurs du score de Matutes

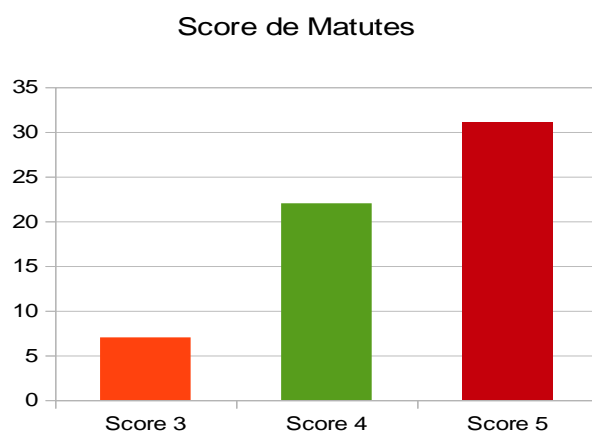


Figure n°12 : Répartition de 60 patients selon le score de Matutes

### VI.2- Répartition selon le stade de Binet

Stade de Binet	Nombre de cas	Pourcentage
----------------	---------------	-------------

<b>A</b>	07	11,7
<b>B</b>	28	46,7
<b>C</b>	25	41,6

Tableau n° VII : Répartition de 60 patients selon le stade de Binet

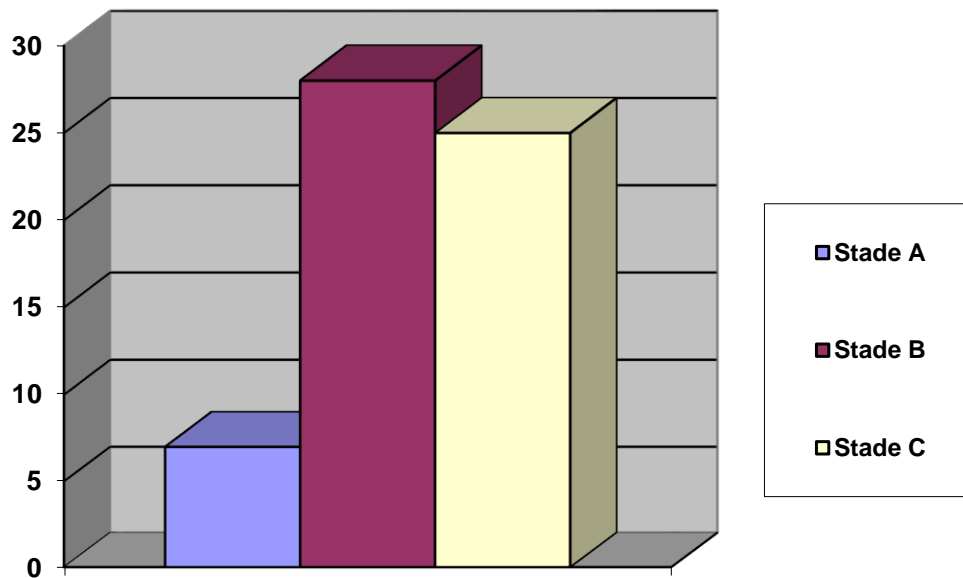


Figure n° 13 : répartition des patients selon le stade de Binet

### VI .3- Répartition selon le taux de béta 2 microglobuline

Beta 2 microglobuline	Nombre de cas	Pourcentage
-----------------------	---------------	-------------

≤ 3,5 mg	06	26
> 3,5 mg	17	74

Tableau n° VIII : Valeur de β2 microglobuline

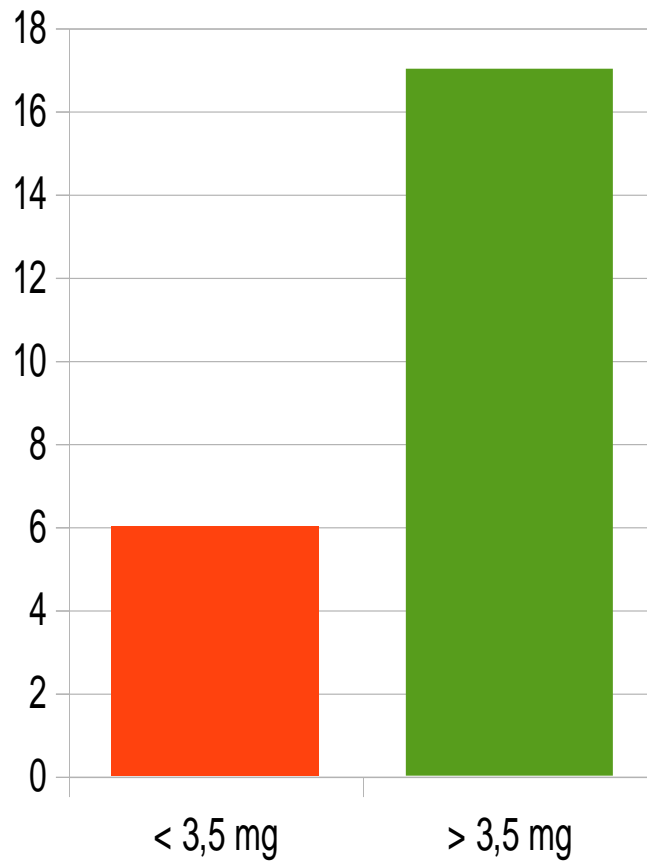


Figure n°14 : répartition des patients selon la valeur de β2 microglobuline (Annexe n°1)

#### VI .4- Répartition des patients selon le taux de LDH

LDH	Nombre de cas	Pourcentage
< 400 UI	28	58
> 400 UI	20	42

Tableau n°IX : Les valeurs des LDH

## Lacticodeshydrogénase : LDH

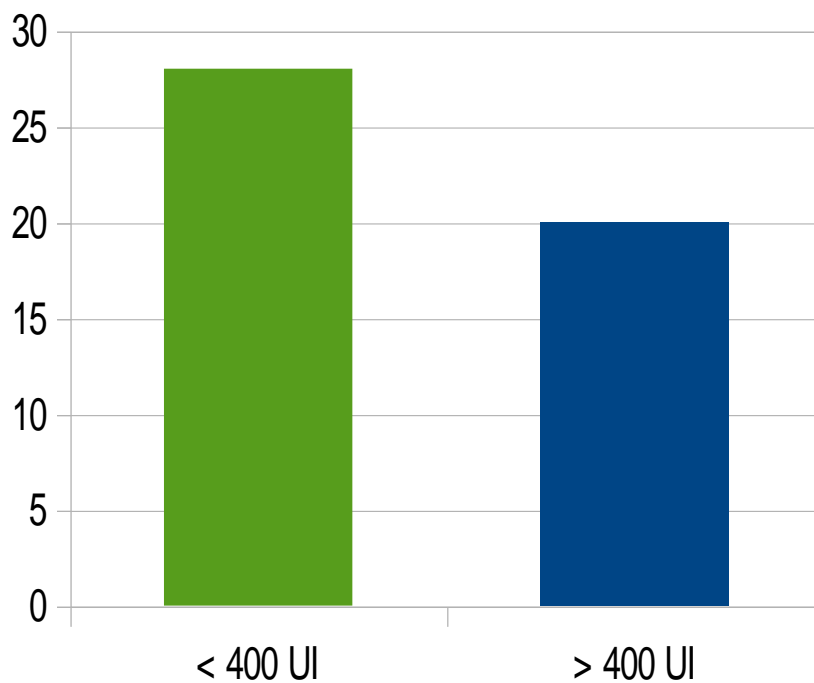


Figure n°15 : répartition des patients selon les LDH

### VI .5- Répartition des patients selon le taux d'albumine

Taux d'albumine	Nombre de cas	Pourcentage
< 36 g/l	08	16
> 36 g/l	42	84

Tableau n° X : le taux d'albumine

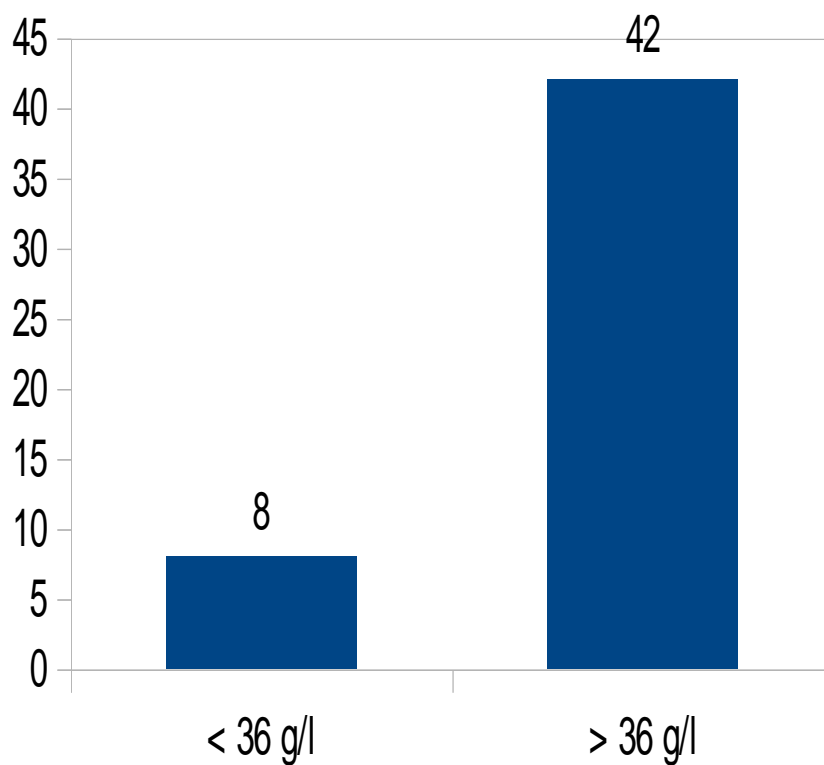


Figure n°16 : répartition des patients selon le taux d'albumine

### VI .6- Répartition des patients selon le taux de gammaglobulines

Gamma globulines	Nombre de cas	Pourcentage
< 8 g/l	11	21
> 8 g/l	41	79

Tableau n°XI : Le taux de gammaglobuline des patients

### Répartition des cas selon le taux de gammaglobulines

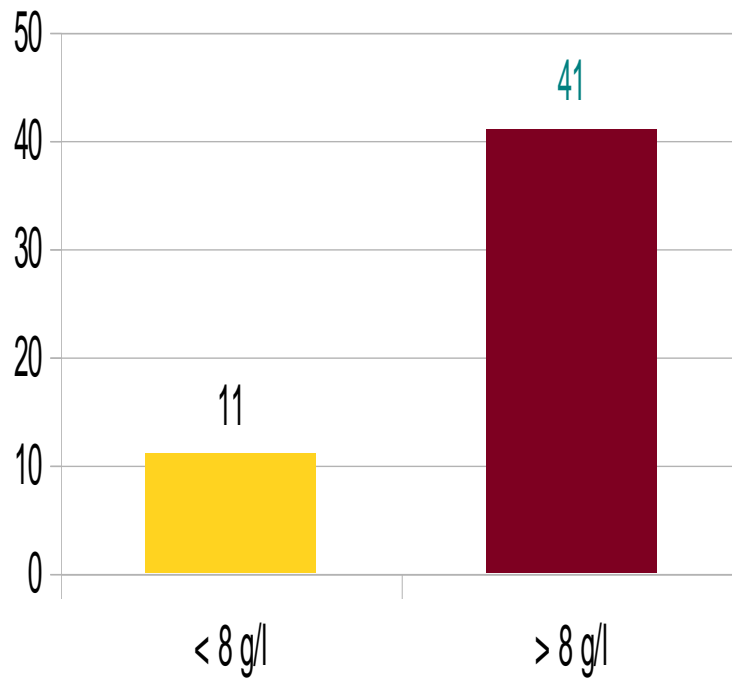


Figure n°17 : répartition des patients selon le taux de gammaglobulines

### VI .7- Répartition des patients selon les traitements reçus

Attitude thérapeutique	Nombre de cas	Pourcentage
Abstention	15	25
Chloraminophéne	12	20
Bendamustine	09	15
rituximab + Fluda+Endoxan (RFC)	24	40

Tableau n°XII : Les différents traitements reçus



## VI.8- Nombre d'infections avant et après traitement

Période	Nombre d'infections	Pourcentage
Avant traitement	13 / 60	21,7
Après traitement par chimiothérapie	29/45	64,5 (p= 0,00002)

Tableau n° VIII : nombre d'infection subit par les patients avant et après traitement

## VI.9- Nombre d'infections par type de traitement

- \* Abstention : 4 / 15 (26,6%)
- \* Chloraminophène : 6 / 12 (50%)
- \* Bendamustine : 5 / 9 (55,5%)
- \* RFC : 14 / 24 (58,3%)

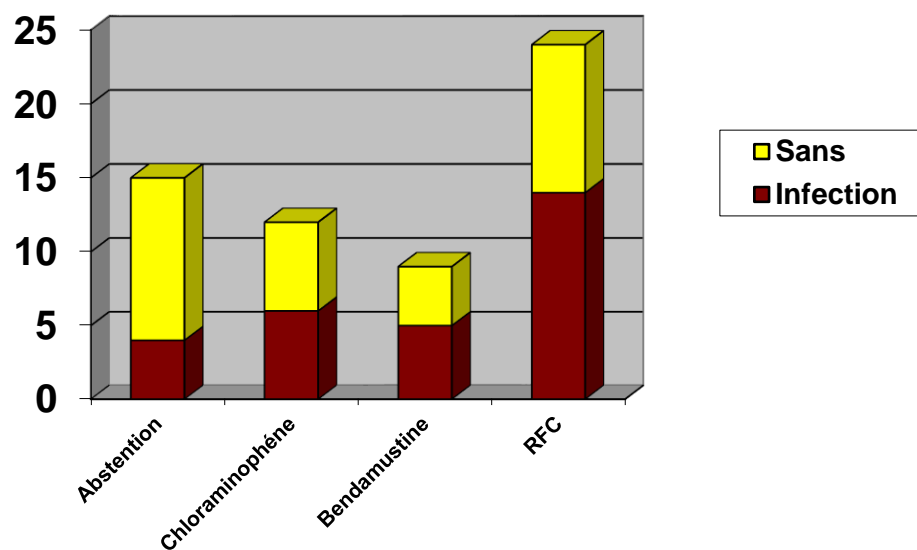


Figure n° 18 : répartition de nombre d'infection en fonction du traitement reçu

## VI.10-Localisations de l'infection

- \* Infection unifocale : 19 cas
- \* Infection multifocale : 10 cas

### Type d'infection

- Pulmonaire : 19 cas (44,2%)
- Digestive : 08 cas (18,6%)
- Urinaire : 5 cas (11,6%)
- ORL : 5 cas (11,6%)
- Cutanée : 4 cas (9,3%)
- Oculaire : 01 cas (2,3%)
- Osseuse : 01 cas (2,3%)

Tableau n°XIV : Localisations des infections

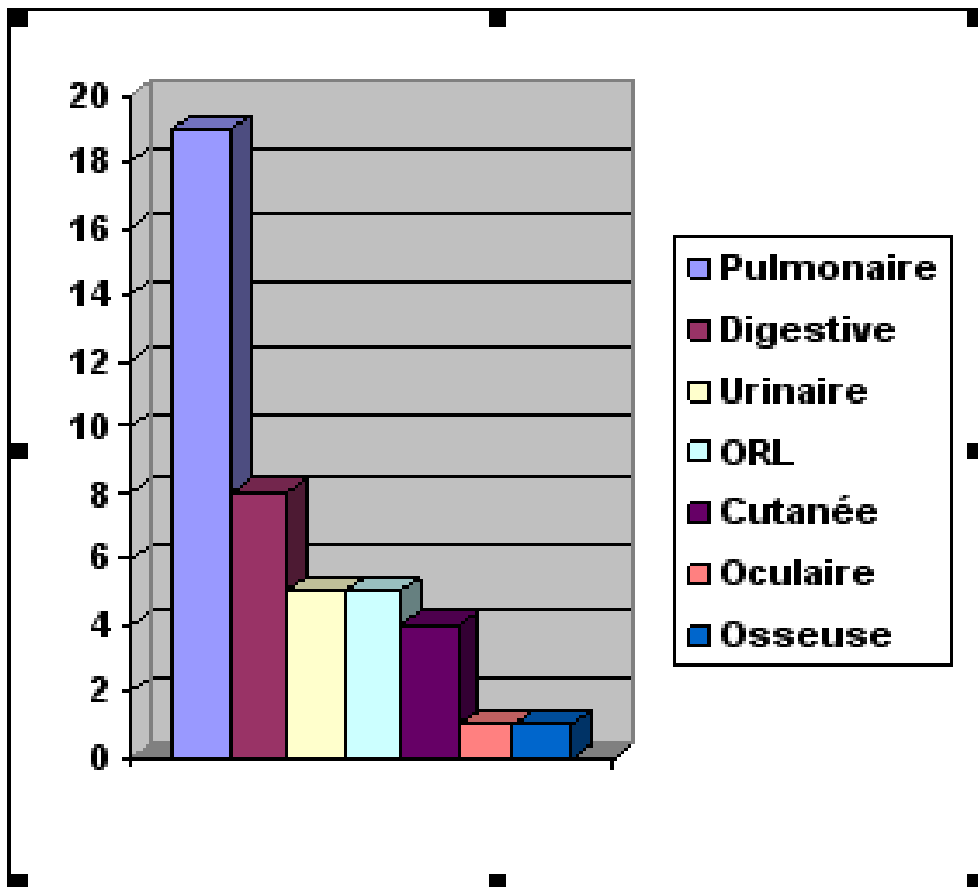


Figure n°19 : représentation de la localisation des infections

- 
- 
- **Hypogammaglobulinémie et infection**

Cinquante-deux patients (52) ont eu un dosage des gammaglobulines sériques au moment du diagnostic.

Parmi eux :

Sur 11 patients en hypogammaglobulinémie, 8 ont présenté un ou plusieurs épisodes

infectieux (72,7%).

Les 8 patients ont présenté 29 épisodes infectieux soit en moyenne 3,6 infections / patient

Sur 41 patients sans hypogammaglobulinémie, 21 ont présenté un ou plusieurs épisodes infectieux sur (51,2%) ( $p = 0,35$ )

Ces 21 patients ont présenté 57 épisodes infectieux soit en moyenne 1,4 infection / patient.

## **VI.11- Discussion**

### **• Sur l'âge**

L'âge moyen des patients de cette étude (66 ans) est inférieur à celui des occidentaux ; en effet dans les études faites dans ces pays, l'âge moyen est de 72 ans <sup>(9)</sup>, cela est certainement lié à la structure actuelle de la population Algérienne qui est plus jeune.

Sur la courbe de répartition des cas selon les tranches d'âge, on relève une tendance à un rapprochement de ce qui est observé en occident (pic de fréquence = 71-75 ans) lié probablement à l'amélioration de l'espérance de vie en Algérie.

Près de la moitié de cette cohorte de patients (47%) est âgée de moins de 66 ans, offrant la possibilité d'une autogreffe ou d'une allogreffe aux patients réfractaires aux traitements médicaux,

### **• Sur le sexe**

Dans pratiquement toutes les études internationales, la prédominance masculine est soulignée dans la LLC.

La prédominance masculine (Sex ratio = 2,5) nette dans cette étude rejoint ce qui est décrit dans la littérature <sup>(7)</sup>.

### **• Sur le score de Matutes**

Le score de Matutes a été établi en considérant plusieurs antigènes de surface des lymphocytes :

CD5, CD23, CD22 ou CD79b, Ig de surface, et en affectant selon le niveau de positivité ou de négativité un score à chaque antigène.

Pour affirmer une LLC le score total doit être de 5 ou 4. Les LLC atypiques présentent un score égal à 3 ; des scores inférieurs à 3 excluent une LLC (correspondent à des lymphomes non hodgkiniens leucémisés)

Dans notre étude, 88% des patients ont été scoré à 4 ou 5.

Près de 12% des cas de LLC de cette étude est scoré à 3, traduisant des formes atypiques de cette maladie, ce qui rejoint les données de la littérature <sup>(10)</sup>.

### **• Sur la classification clinique de Binet**

Dans les séries occidentales, la majorité des patients est au stade A ; cette situation est due

essentiellement au diagnostic précoce de la maladie du fait de capacités médicales conséquentes et probablement du rôle important de la médecine du travail qui permet le dépistage très tôt de cette maladie. Ces patients habituellement non traités d'emblée ont une survie globale proche de celle de la population normale du même âge. Ils présentent peu de facteurs de risque, notamment infectieux.

A l'opposé, les patients au stade B et surtout C sont évolutifs et nécessitent dans la majorité des cas un traitement spécifique à base Fludarabine et ou d'immunothérapie (anti CD 20). Ces traitements comme cela a souvent été rapporté majorent le risque infectieux.

Dans notre étude, la majorité des patients est classée aux stades évolués de la maladie B et C (88,5%), témoignant surtout d'un délai diagnostique très long, les patients ne consultant que tardivement et aussi d'une couverture médicale spécialisée encore insuffisante dans notre pays.

- **Sur les facteurs pronostiques biologiques**

Une augmentation de la Beta 2 microglobuline (74% des cas) <sup>(12)</sup> et des LDH (42% des cas) reflètent le caractère fortement tumoral de mauvais pronostic de cette cohorte de patients.

- **Sur l'incidence des infections avant tout traitement par chimiothérapie**

Il est actuellement bien établi que les infections sont la principale cause de morbidité et de mortalité chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique<sup>(13)</sup>. Plusieurs facteurs de risque participent au développement des infections dont l'âge des patients, le stade avancé de la maladie, la neutropénie, l'existence d'une hypogammaglobulinémie <sup>(14,15)</sup>

Les patients âgés (> 65 ans) du fait de comorbidités associées à la LLC présentent un risque infectieux plus important. Concernant le stade de la maladie, les patients au stade A ont un risque infectieux variant de 26% à 33% alors que ceux au stade C ont selon le statut thérapeutique un risque infectieux variant de 68% à 82%.

Cette grande sensibilité aux infections est surtout liée au déficit immunitaire secondaire à la Leucémie Lymphoïde Chronique qui se traduit par une hypogammaglobulinémie (déficit de production d'immunoglobulines anticorps) et un déficit des fonctions des lymphocytes T (immunité cellulaire).

Elle est aussi liée à l'importance de l'envahissement médullaire par la population lymphocytaire tumorale responsable de cytopénies dont une neutropénie à l'origine de complications infectieuses bactériennes très sévères.

Dans notre étude, l'infection a touché près d'un patient sur cinq (21,7%) avant tout traitement de chimiothérapie.

- **Sur l'incidence des infections après traitement par chimiothérapie**

Différents traitements spécifiques de la leucémie lymphoïde chronique par chimiothérapie notamment à base de fludarabine et ou par immunothérapie <sup>(16)</sup> sont souvent prescrits dans cette affection. Il rentrent dans des protocoles comportant plusieurs cycles d'immuno+ chimiothérapie à l'origine d'infections parfois très sévères <sup>(17)</sup>.

La Fludarabine est l'antimitotique qui a été le plus utilisé dans la prise en charge de la LLC en raison de son efficacité avérée.

Dans notre étude, la proportion d'infections est de 64,5 % chez les patients traités ( $p = 0,00002$ ) traduisant un impact très important de la chimiothérapie sur le risque infectieux comme cela a été relevé dans de très nombreuses études dans la littérature <sup>(17)</sup>

- **Sur le type d'infection avant et après traitement spécifique de la LLC**

Dans la littérature, ces types d'infections ont été comparés entre patients LLC en abstention thérapeutique (non traités) et ceux recevant différentes thérapies. Chez les patients non traités, on observe surtout des infections bactériennes à germes encapsulés (*Streptococcus Pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus* du groupe B, *Neisseria meningitidis*) affectant essentiellement les voies respiratoires et urinaires, ainsi que des infections virales (herpès, varicelle, zona) <sup>(17)</sup>

Sous traitement, on rencontre fréquemment des infections virales du même type (26% chez les patients sous fludarabine), des infections bactériennes à staphylocoques, à bacilles Gram négatif (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia Coli*, *Klebsiella Pneumoniae*...). On détecte aussi des infections opportunistes, notamment dans les traitements avec des analogues de purine ou avec l'anticorps alemtuzumab (Campath), dues à des agents infectieux comme *pneumocystis*, *candida*, *aspergillus*, *cryptocoques*, *mycobactéries*, *listeria*, *nocardia*, *legionella* ainsi qu'au CMV (cytomégalovirus).

Dans notre étude, les infections étaient surtout unifocales et dans la majorité des cas de localisation pulmonaire, moins fréquemment digestives, oto-rhino-laryngologiques, urinaires et cutanées.

Elles ont été surtout notées après traitement spécifique de la LLC.

Le type de microorganisme responsable n'a pas été précisé.

- **Impact du taux de gammaglobulines sur le risque infectieux**

La LLC est caractérisée par un déficit immunitaire qui peut être d'origine humorale (déficit de production d'immunoglobulines ou hypogammaglobulinémie) et/ou cellulaire.

Des résultats contradictoires ont été obtenus pour savoir si l'hypogammaglobulinémie, fréquemment rencontrée chez les patients, était corrélée ou non à la survie globale. Elle ne l'est pas, au stade A, dans une très récente étude portant sur plus de 1000 patients. Globalement 85%

des patients sont atteints d'au moins un déficit dans une classe d'immunoglobuline (Ig), les plus fréquentes étant les IgM (50-60%), puis les IgA (25 à 30%) et les IgG (25-30%), l'impact du déficit en sous-classes d'Ig étant encore mal établi. L'hypogammaglobulinémie est corrélée à la durée et au stade de la maladie ainsi qu'à d'éventuels traitements antérieurs. Son lien avec le risque infectieux, semble bien établi, même s'il a été remis en cause par une étude récente. Il est en effet difficile d'établir une corrélation entre une diminution observée du taux sérique d'une classe ou sous-classe d'Ig et la susceptibilité à un agent infectieux donné. En effet, on sait que les diverses Ig ont des capacités variées à fixer/activer le complément (complexe de molécules chargées d'éliminer l'agent pathogène) et à se fixer sur les différents types de récepteurs pour le fragment Fc constant des Ig (FcR) exprimés sur les cellules du système immunitaire, d'où des différences dans la stimulation des fonctions effectrices de ces cellules. Par ailleurs, la nature antigénique de ces agents infectieux peut conduire à une réponse anticorps résultant en la stimulation préférentielle de l'une ou l'autre classe ou sous-classe d'Ig. On peut donc concevoir que, malgré un taux sérique normal d'une Ig donnée, il existe un déficit spécifique de synthèse lors de la réponse antigénique à un agent infectieux. Par ailleurs, l'hypogammaglobulinémie n'explique à elle seule le risque infectieux dans la LLC. En effet il existe plusieurs anomalies quantitatives et qualitatives de l'immunité cellulaire exercée par les lymphocytes T (rapport du nombre de lymphocytes T CD4 par rapport à celui des lymphocytes T CD8 diminué chez 80% des patients LLC). Ces deux sous-types exercent des fonctions différentes au sein du système immunitaire et la diminution du ratio du nombre CD4/CD8 est corrélée au temps de survie sans progression de la maladie. Dans notre étude, près d'un cinquième (21%) des patients présentent au moment du diagnostic de LLC, une hypogammaglobulinémie. Les patients en hypogammaglobulinémie ont un risque infectieux plus élevé (72,7% vs 51,2%) et développent plus d'accidents infectieux (3,6 infections / patient vs 1,4 infections/patient pour les patients sans hypogammaglobulinémie). La différence n'est cependant pas significative du fait probablement de l'effectif analysé trop petit.

- **Quelle est la conduite à tenir devant ce risque infectieux ?**

Elle doit être basée essentiellement sur des mesures préventives (x )

Plusieurs mesures peuvent être adoptées :

- Substitution en immunoglobulines par voie veineuse en cas d'hypogammaglobulinémie et d'infections récurrentes. En pratique, il est conseillé de traiter les patients présentant à la fois une hypogammaglobulinémie consécutive (taux d'Ig < 5-6 g/l) et développant des infections bactériennes sévères ou à répétition, notamment après échec d'une antibioprofylaxie classique. L'objectif vise à remonter le taux d'Ig dans le sang à 8 g/l avec une surveillance

tous les 3 mois et d'augmenter éventuellement la dose en cas de survenue d'infection

Ce traitement réduit les risques d'infections bactériennes, améliorant ainsi la qualité de vie des patients, mais ne semble pas apporter de bénéfice quant à la survie globale.

- Vaccination, contre les agents infectieux les plus courants. Elle doit s'effectuer avec des vaccins inactivés, les vaccins vivants atténués étant contre-indiqués (fièvre jaune, rougeole, rubéole, oreillons, varicelle, tétanos oral...). Les plus courants sont les vaccins anti-pneumococcique, antihaemophilus et anti-grippal. Il faut souligner que l'efficacité vaccinale est sensiblement réduite chez les patients LLC par rapport à des sujets sains.
- Prophylaxie anti-microbienne : une antibioprofylaxie à large spectre n'est pas généralement recommandée, sauf peut-être dans le cas d'exacerbation d'une dilatation des bronches avec l'azithromycine.
- La prophylaxie anti-virale ciblera surtout les infections par HSV/HZV (virus de l'herpès et de la varicelle/zona), CMV (cytomégalovirus) et HBV (hépatite B).

## **VI.12. Conclusion**

Cette étude préliminaire a révélé un risque infectieux nettement plus élevé dans la population des patients atteints de LLC et traités par chimiothérapie.

Ce risque est multifactoriel : lié au stade évolué de la maladie, à la neutropénie secondaire chimio-induite, à la déplétion lymphocytaire en CD4 aggravée par la chimiothérapie et à l'hypogammaglobulinémie.

L'impact négatif de l'hypogammaglobulinémie isolément prise en situation d'infection n'est pas confirmé, même si la tendance sur le plan fréquence est nette ; une étude plus élargie est nécessaire pour définitivement statuer sur ce point.

## **RESUME**

### **Hypogammaglobulinémie dans la leucémie lymphoïde chronique.**

La Leucémie Lymphoïde Chronique est caractérisée par la prolifération et l'accumulation de lymphocytes B matures au niveau des compartiments médullaires avec passage vers le sang et les autres organes lymphoïdes.

Les complications associées à la LLC sont fréquentes et majoritairement d'ordre immunitaire au premier rang desquels l'hypogammaglobulinémie, responsable classiquement d'infections à répétition.

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'incidence des infections chez les patients présentant une hypogammaglobulinémie secondaire à une leucémie lymphoïde chronique (LLC), sur soixante patients qui ont été suivis en consultation spécialisée au service Hématologie du Centre Anti Cancer (CAC) de Blida.

Ce travail est une étude rétrospective descriptive sur dossier de patients diagnostiqués au service Hématologie du Centre Anti Cancer (CAC) de Blida de 2016 à 2017.

Pour chaque malade, le taux des gammaglobulines, le traitement de chimiothérapie reçu, le nombre d'infections avant tout traitement de chimiothérapie, le nombre d'infections après traitement de chimiothérapie et la localisation de l'infection ont été précisés.

L'âge moyen était de 66 ans (44-88). Le sexe masculin était prédominant : sex-ratio de 2,5.

La majorité des patients est classée aux stades évolués de la maladie B et C (88,5%), témoignant surtout d'un délai diagnostique très long, les patients ne consultant que tardivement.

L'infection touche 21,7% avant tout traitement de chimiothérapie.

Elle est de 64,5 % chez les patients traités ( $p= 0,00002$ ) traduisant un impact très important de la chimiothérapie sur le risque infectieux.

Au moment du diagnostic, 21% des patients présentent une hypogammaglobulinémie.



Les patients en hypogammaglobulinémie ont un risque infectieux plus élevé (72,7% vs 51,2%) et développent plus d'accidents infectieux (3,6 infections / patient vs 1,4 infections/patient pour les patients sans hypogammaglobulinémie).

Ce risque est multifactoriel : lié au stade évolué de la maladie, à la neutropénie secondaire chimio-induite, à la déplétion lymphocytaire en CD4 aggravée par la chimiothérapie et à l'hypogammaglobulinémie.

L'impact négatif de l'hypogammaglobulinémie isolément prise en situation d'infection n'est pas confirmé, une étude plus élargie est nécessaire pour définitivement statuer sur ce point.

## **RESUME**

### **Hypogammaglobulinémie dans la leucémie lymphoïde chronique.**

La Leucémie Lymphoïde Chronique est caractérisée par la prolifération et l'accumulation de lymphocytes B matures au niveau des compartiments médullaires avec passage vers le sang et les autres organes lymphoïdes.

Les complications associées à la LLC sont fréquentes et majoritairement d'ordre immunitaire au premier rang desquels l'hypogammaglobulinémie, responsable classiquement d'infections à répétition.

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'incidence des infections chez les patients présentant une hypogammaglobulinémie secondaire à une leucémie lymphoïde chronique (LLC), sur soixante patients qui ont été suivis en consultation spécialisée au service Hématologie du Centre Anti Cancer (CAC) de Blida.

Ce travail est une étude rétrospective descriptive sur dossier de patients diagnostiqués au service Hématologie du Centre Anti Cancer (CAC) de Blida de 2016 à 2017.

Pour chaque malade, le taux des gammaglobulines, le traitement de chimiothérapie reçu, le nombre d'infections avant tout traitement de chimiothérapie, le nombre d'infections après traitement de chimiothérapie et la localisation de l'infection ont été précisés.

L'âge moyen était de 66 ans (44-88). Le sexe masculin était prédominant : sex-ratio de 2,5.

La majorité des patients est classée aux stades évolués de la maladie B et C (88,5%), témoignant surtout d'un délai diagnostique très long, les patients ne consultant que tardivement.

L'infection touche 21,7% avant tout traitement de chimiothérapie.

Elle est de 64,5 % chez les patients traités ( $p= 0,00002$ ) traduisant un impact très important de la chimiothérapie sur le risque infectieux.

Au moment du diagnostic, 21% des patients présentent une hypogammaglobulinémie.

Les patients en hypogammaglobulinémie ont un risque infectieux plus élevé (72,7% vs 51,2%) et développent plus d'accidents infectieux (3,6 infections / patient vs 1,4 infections/patient pour les patients sans hypogammaglobulinémie).

Ce risque est multifactoriel : lié au stade évolué de la maladie, à la neutropénie secondaire chimio-induite, à la déplétion lymphocytaire en CD4 aggravée par la chimiothérapie et à l'hypogammaglobulinémie.

L'impact négatif de l'hypogammaglobulinémie isolément prise en situation d'infection n'est pas confirmé, une étude plus élargie est nécessaire pour définitivement statuer sur ce point.

## **Abstract**

Chronic Lymphocytic Leukemia is characterized by the proliferation and accumulation of mature B lymphocytes at the level of the medullary compartments with passage to the blood and other lymphoid organs. The complications associated with CLL are frequent and mostly of immune order, foremost among which is hypogammaglobulinemia, which is classically responsible for repeated infections.

The main objective of this work is to assess the incidence of infections in patients with hypogammaglobulinemia secondary to chronic lymphocytic leukemia (CLL), on sixty patients who were followed in specialized consultation in the Hematology Anti Cancer Center (CAC) of Blida.

This retrospective descriptive study of patients diagnosed in Hematology department of the Anti Cancer Center (CAC) of Blida from 2016 to 2017. For each patient, the level of gamma globulins, the chemotherapy treatment received, the number of infections before any chemotherapy treatment, the number of infections after chemotherapy treatment and the localization of the infection were specified.

The average age was 66 (44-88). The male sex was predominant: sex ratio of 2.5.

The majority of patients are classified in the advanced stages of disease B and C (88.5%), testifying especially of a very long diagnostic delay, the patients consulting only tardily.

The infection affects 21.7% before any chemotherapy treatment.

It is 64.5% in treated patients ( $p = 0.00002$ ), reflecting a very important impact of chemotherapy on the risk of infection.

At the time of diagnosis, 21% of patients have hypogammaglobulinemia.

Patients with hypogammaglobulinemia have a higher risk of infection (72.7% vs 51.2%) and develop more infectious accidents (3.6 infections / patient vs. 1.4 infections / patient for patients without hypogammaglobulinemia).

This risk is multifactorial: related to the advanced stage of the disease, secondary chemoinduced neutropenia, lymphocyte depletion in CD4 exacerbated by chemotherapy, and hypogammaglobulinemia

**key words** : Chronic Lymphocytic Leukemia, hypogammaglobulinemia, infections

## ملخص

يتميز سرطان الدم اللمفاوي المزمن بانتشار وتراكم الخلايا اللمفاوية الناضجة (ب) على مستوى الأجزاء النخاعية من خلال مرورها بالدم والأعضاء اللمفاوية الأخرى، ويرتبط بسرطان الدم اللمفاوي المزمن مضاعفات متكررة تصيب معظمها الجهاز المناعي، وأهمها نقص غاما غلوبولين في الدم والذي يعتبر المسؤول الكلاسيكي عن العدوى مرارا وتكرارا.

الهدف من هذا العمل هو تقييم معدل حدوث الإلتهابات في المرضى الذين يعانون من سرطان الدم اللمفاوي المزمن ونقص غاما غلوبولين الدم.

قمنا بدراسة على ستون مريضا تمت متابعتهم في استشارة متخصصة في أمراض الدم بمركز مكافحة السرطان في المركز الإستشفائي بالبلدية للفترة الممتدة من 2016/2017، وتم تحديد كل من مستوى غاما غلوبولين، والعلاج، وعدد الإصابات قبل أي علاج كيميائي، وبعد العلاج الكيميائي المتلقى.

وكان متوسط العمر 66 سنة (44-88)، ونسبة جنس الذكور هي الغالبة بنسبة 2,5 ، وصنف أغلبية المرضى في المراحل المتقدمة من المرض (88,5% C و B

فكانت نسبة الإصابة بالعدوى 21,7% قبل أي علاج كيميائي و64,5% لدى المرضى الذين تم معالجتهم (ع=0,00002) مما يعكس أثر العلاج في وقت التشخيص، ويعاني 21% من المرضى من نقص غاما غلوبولين الدم من مخاطر أكبر للإصابة (72,7% مقابل تطوير المزيد من الحوادث المعدية مقابل 51,2%)، وقابلية تطوير المزيد من الحوادث المعدية (3,6 العدوى / المريض مقابل 1,4).

يتعلق هذا الخطر متعدد العوامل بالمرحلة المتقدمة من المرض، قلة العدلات الناتجة عن التسمم الثانوي، CD4 ونضوب الخلايا الليمفاوية الذي نفاقم بسبب العلاج الكيميائي ونقص غاما غلوبولين الدم.

الكلمات المفتاحية: سرطان الدم اللمفاوي المزمن، غاما غلوبولين ، عدوى.

## Références bibliographique

- (1) Emilie Gross, thèse, impact des composants cellulaires de leucémie lymphoïde chronique dans les rechute post thérapeutique, l'Université Toulouse III - Paul Sabatier, octobre 2010 ,
- (2) Manuel d'hématologie doin éditeur 8,place de l'Odéon 7500-Aout 1984- Robert Zittoun,AlainBernadou, Meyer Samana Professeurs à l'UEF Broussais Hotel-Dieu Paris
- (3) <https://facmed.univ-rennes1.fr/resped/hemato/CC/CD/cd/fr/dossiers/hpoiesef/sheetsf.htm> . Consulter le 15-4-2019.
- (4)Héry Delphine, Mémoire de fin d'étude, impact des immunosuppresseurs sur l'hypogammaglobulinémie , faculté Anger, université 2014 , pages 22 –37.
- (5) Marie Minville, Mémoire de fin d'étude, prescription d'une électrophorèse de protéines sériques à propos de 295 examens réalisé au laboratoire de biologie médical, université de Baurdeau, 2019,
- (6) [https://www.sillc-asso.org/613\\_p\\_29712/la-leucemie-lymphoide-chronique.html](https://www.sillc-asso.org/613_p_29712/la-leucemie-lymphoide-chronique.html)consulter le 1-04-2019
- (7) Taoussi Souad, Mémoire de fin d'étude, évaluation des examens immunologique et cytologique a visée diagnostique et pronostique dans leucémie lymphoïde chronique,2012 ,
- (8). Stéphanie Guidez, Mémoire de fin d'étude, Impact des anticorps anti-CD20 sur l'incidence des cancers secondaires chez les patients suivis pour leucémie lymphoïde chronique, 2015,
- (9) Min Chen, Mémoire de fin d'étude, effets de stimulation des cellules de leucémie lymphoïde chronique via TLR7-TLR9 , 2013,
- (10) [www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/module10/laurent/163\\_LLC](http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/module10/laurent/163_LLC). consulter le 13-03-2019.
- (11)<http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/62-enseignement-de-lhematologie-cellulaire-les-principales-maladies-hematologiques/pathologie-lymphoide/121-leucemie-lymphoide-chronique-llc> . Consulter le 12-06-2019.
- (12)Dr Thérèse Aurran-Schleinitzcongre de la société française d hématologies ;centre Paoli Calmette de Marseille
- (13) Rai KR, Freter CE, Mercier RJ, Cooper MR, Mitchell BS, Stadtmauer EA, et al. Alemtuzumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients who also had received fludarabine. J Clin Oncol 2002;20:3891-7.
- (14) . Lundin J, Kimby E, Bjorkholm M, Broliden PA, Celsing F, Hjalmar V, et al. Phase II trial of subcutaneous anti-CD52 monoclonal antibody alemtuzumab (Campath-1H) as first-line treatment for patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia (BCLL). Blood 2002;100:768-73.
- (15) Laurenti L, Piccioni P, Tarnani M, Chiusolo P, Piccirillo N, Rumi C, et al. Immune recovery after low-dose Campath therapy in a group of pretreated patients affected by B-cell chronic lymphocytic leukemia. Leukemia 2005;19:153-4.
- (16) Cortelezzi, A, Pasquini MC, Sarina B, Bertani G, Grifoni F, Colombi M, et al. A pilot study of low-dose subcutaneous alemtuzumab therapy for patients with hemotherapy-refractory chronic lymphocytic leukemia. Haematologica 2005;90:410-2.

<sup>(17)</sup> Communication par le Dr Thérèse Aurran-Schleinitz (Centre Paoli Calmette, Marseille)  
Congrès de la SFH 2014

