

Lymphocytes et vous?...



Lymphocytez vous!



Nat
Mikles

ASSOCIATION
SiLLC

La découverte de la LLC	p.5
Le diagnostic	p.12
Le bilan initial	p.16
La surveillance	p.20
La Maladie de Waldenström	p.22
L'hématopoïèse	p.28
Un peu de génétique	p.36
Le bilan préthérapeutique	p.47
Les traitements	p.48

Lymphocytez-vous!





CHAPITRE 1

LA DÉCOUVERTE DE LA LLC, LA LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

VINCENT CONSULTE
SON MÉDECIN, PUIS
UN HÉMATOLOGUE.

Docteur, j'ai
des boules...

LES CERVICAUX &
SUS-CLAVICULAIRES



Ne vous en faites
pas, le sont des
ganglions,
tout le monde en a.

LES AXILLAIRES
LES INGUINAUX

Les GANGLIONS sont reliés au RÉSEAU LYMPHATIQUE qui parcourt votre corps !!!



Il y en a environ 800, et ils sont concentrés dans les zones que nous avons palpées !!!

J'ai aussi palpé votre foie et votre rate car ils sont reliés au réseau.

RÉSEAU SANGUIN

RÉSEAU LYMPHATIQUE

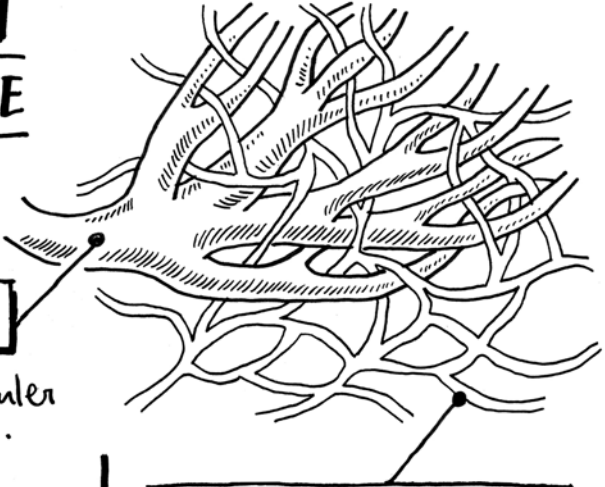
Allons voir ça de plus près !!!

LE RÉSEAU SANGUIN

Permet au sang de circuler dans tous nos organes.

ON Y TROUVE:

-  DES GLOBULES ROUGES pour l'apport d'oxygène
-  DES PLAQUETTES pour la coagulation
-  DES GLOBULES BLANCS dont LES LYMPHOCYTES qui sont les défenses immunitaires de l'organisme.

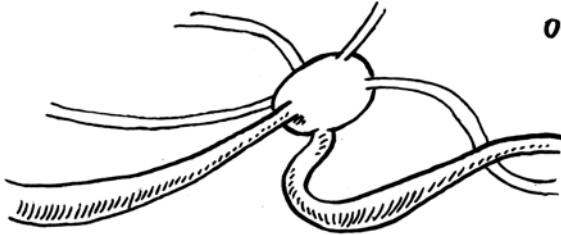


LE RÉSEAU LYMPHATIQUE

Où circule un liquide, LA LYMPHE, et parallèle au réseau sanguin et permet de drainer et d'épurer tout l'organisme.

LES SENTINELLES

LES GANGLIONS sont des petites structures situées sur le RÉSEAU LYMPHATIQUE où les cellules de l'immunité vont pouvoir rencontrer les corps étrangers et les éliminer



Les particules étrangères pénètrent par la lymphe

MIAM!

GRRR

Allez les gars, pas de quartier!

Les Lymphocytes pénètrent par le sang

Les Lymphocytes se multiplient et aident d'autres cellules à détruire les germes:

Les Lymphocytes traversent la paroi du vaisseau pour entrer dans le ganglion

C'est pour cela que lors d'une infection locale, le ganglion le plus proche gonfle, puis dégonfle lorsque l'infection est jugulée.

LA LLC

Notre organisme produit le nombre nécessaire de cellules pour remplacer celles qui meurent.

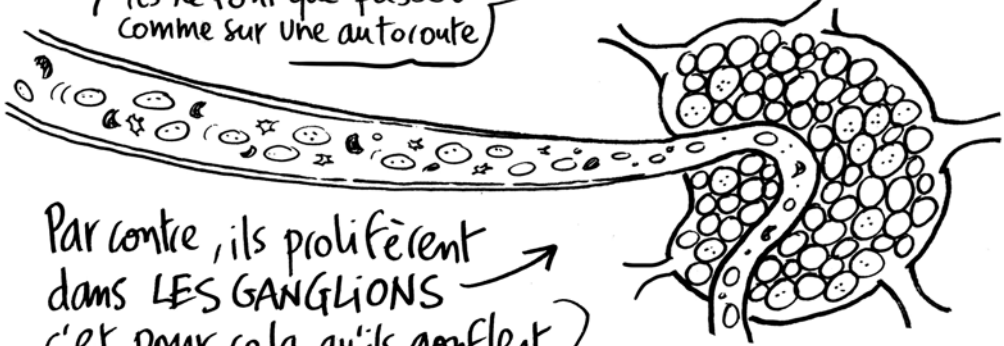


Dans la LLC, les cellules ne meurent pas suffisamment, et les nouvelles continuent à naître, donc ELLES S'ACCUMULENT.

Les Lymphocytes ne se multiplient pas dans le sang, ils ne font que passer comme sur une autoroute

L'augmentation de leur nombre dans le sang s'appelle une LEUCÉMIE

GLOBULES BLANCS SANG



Par contre, ils prolifèrent dans LES GANGLIONS c'est pour cela qu'ils gonflent lorsque la maladie est plus active.

Si les ganglions augmentent trop en volume, le traitement devient nécessaire. Le traitement n'est pas urgent dans la majorité des cas.



C'est au cours de la surveillance que la décision du traitement pourra être prise !!!

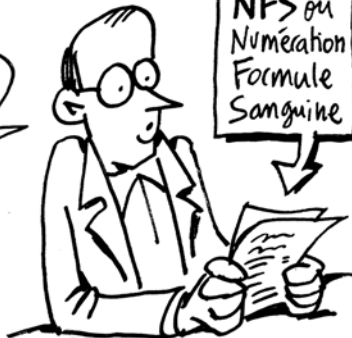
VINCENT A DÉCOUVERT SA LLC
SUR LA PRÉSENCE
DE GANGLIONS...



... MAIS DANS
LA MAJORITÉ DES
CAS LA LLC EST
DÉCOUVERTE LORS
D'UNE PRISE DE
SANG FAITE À UNE
AUTRE OCCASION.

C'EST LE CAS
DE HERVÉ.

La prise de sang
effectuée à votre
travail indique
que vous avez
trop de globules
blancs...



LES GLOBULES BLANCS SONT COMPOSÉS DE :

POLYNUCLÉAIRES
NEUTROPHILES



Ce sont les "enzymes
gloutons" de l'organisme:
ils avalent tous les
agents infectieux.

LYMPHOCYTES



Ils détruisent les cellules
en fabriquant des anticorps
ou en sécrétant des
molécules.

ON RETROUVE AUSSI, EN NOMBRE MOINS IMPORTANT...

DES POLYNUCLÉAIRES ÉOSINOPHILES



Ils sont glouteux comme les neutrophiles, mais eux avalent les parasites.

DES MONOCYTES



Ils aident à faire le ménage des cellules détruites.

Dans la LLC, le plus souvent, la NFS montre comme seule anomalie une augmentation des lymphocytes dans le sang.



On parle d'"hyperlymphocytose" lorsqu'il y en a plus de $4000/mm^3$ (ou $4G/L$). Dans la LLC, il y en a souvent beaucoup plus.

Polynucléaires neutrophiles	4
+	
Lymphocytes	20
+	
Polynucléaires éosinophiles	0,4
+	
Monocytes	0,6
<hr/>	
TOTAL	25 G/L

(comme les leucocytes, ou globules blancs) sont constitués de la somme de différents types de globules blancs, lorsque le nombre de lymphocytes est élevé, le nombre de leucocytes est aussi élevé.

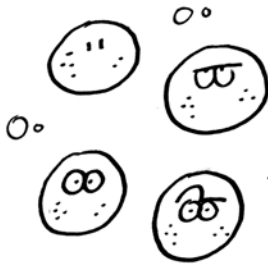
≠ au lieu de $< 10 G/L$

Mais je ne me sens pas malade! Qu'est-ce qui peut provoquer une augmentation de mes lymphocytes?

Est-ce que c'est grave?



Les lymphocytes sont une famille de cellules...
Chaque type de lymphocyte a une fonction différente.



Il existe plusieurs raisons d'avoir une augmentation des lymphocytes.



Il faut faire des examens pour mieux les caractériser.

Mais il n'y a pas d'urgence dans votre cas!!!



Votre examen clinique est normal et tous les autres globules de la NFS le sont également.

CHAPITRE 2

LE DIAGNOSTIC

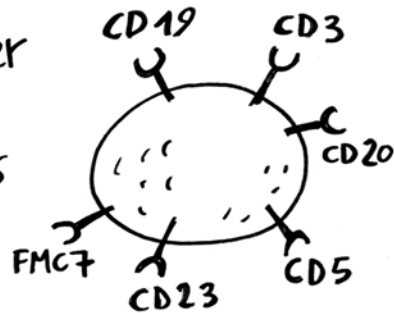
Pour Vincent chez qui ont été découverts les ganglions, comme pour Hervé qui a une augmentation des lymphocytes



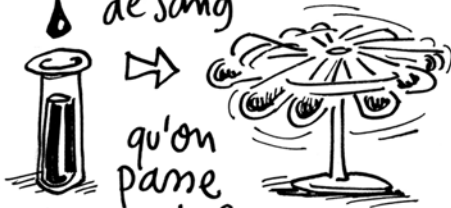
... c'est

L'IMMUNOPHÉNOTYPAGE

SANGUIN qui permet d'identifier différents types de lymphocytes en s'intéressant aux marqueurs (ou antigènes) présents à leur surface ...



#1 On fait une prise de sang



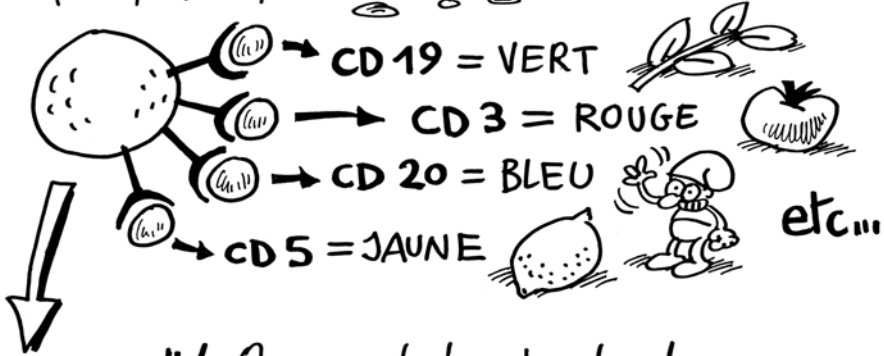
qu'on passe à la centrifugesse

#2 On récupère les globules blancs et on y ajoute des anticorps marqués



avec des fluorochromes.

#3 le FLUOROCROME est une substance qui teinte les anticorps. Ils vont se coller aux antigènes, et colorer différemment chaque lymphocyte de LLC.



#4 On passe les lymphocytes dans un CYTOMÈTRE DE FLUX, un tuyau très fin de la taille d'un lymphocyte ...



... où un laser va compter chaque cellule grâce à la fluorescence émise et repérer jusqu'à 10 couleurs différentes →

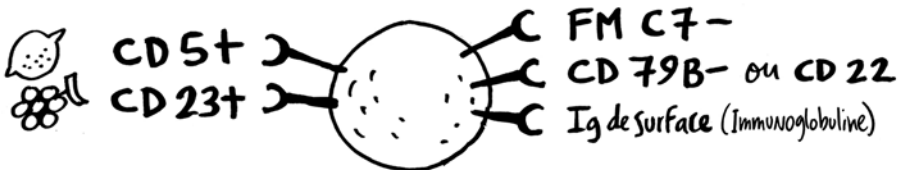


La présence ou non de 5 marqueurs spécifiques va déterminer la présence ou non de cellules malades.

Ces marqueurs sont en trop.

ou

Ces marqueurs sont absents ou diminués





C'est ainsi que l'on obtient "LE SCORE DE MATUTES", un chiffre supérieur ou égal à 4 indique une LLC.

LE MYÉLOGRAMME (ponction médullaire au niveau du sternum) n'est pas utile pour la LLC. C'est L'IMMUNOPHÉNOTYPAGE qui est l'examen clé du diagnostic.



Enfin, cet examen permet d'estimer la quantité de lymphocytes anormaux présent dans le sang lorsqu'il y en a plus de $5000/mm^3$ et qu'ils présentent à la fois des marqueurs CD19 et CD5.



Toutes ces informations permettent d'établir un diagnostic précis et un suivi efficace de la maladie.

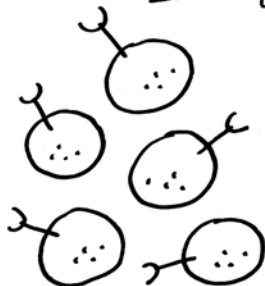


Vous avez tous deux un score de Matutes à 5/5, autrement dit, une LLC.



Au cours de l'immunophénotypage, on peut rajouter d'autres marqueurs qui vont renseigner sur l'activité des cellules et leur capacité à se multiplier.

C'est le cas d'un marqueur, le CD 38.



Dans les ganglions de Vincent, les cellules expriment le CD 38.

Les cellules de Hervé ne l'expriment pas.



Comment fait-on pour reconnaître les lymphocytes de LLC sur la numération?



On ne peut pas car quelle que soit leur fonction, et qu'ils soient normaux ou leucémiques, les lymphocytes ont tous le même aspect au microscope...

On peut seulement remarquer des OMBRES DE GUMPRECHT...



... ce sont des cellules éclatées car leur membrane est plus fragile que celle des lymphocytes normaux. Cela ne permet pas un diagnostic de certitude et cela n'a pas non plus de signification défavorable

Et maintenant, qu'est-ce qu'on fait?



Je vais avoir d'autres examens?
Est-ce que je vais être traité?

CHAPITRE 3

LE BILAN INITIAL

La LLC a été classée en 3 stades: A, B et C par le professeur Binet dans les années 80.

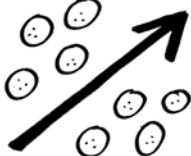
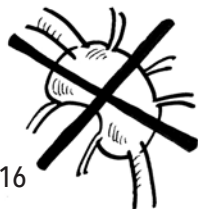
À l'époque, il n'existait pas beaucoup d'examen biologiques pour prévoir si la maladie allait évoluer ou non. On se basait uniquement là-dessus pour savoir si un traitement devait débiter ou non.



Actuellement, les examens biologiques spécialisés permettent de moduler cette décision. Les stades reposent sur l'examen clinique (palpation des ganglions, du foie et de la rate) ainsi que la NFS.

Hervé n'a pas de ganglions et sa NFS ne montre qu'une augmentation des lymphocytes.

IL EST EN STADE A



16

Vincent a des ganglions

dans le cou, sous les aisselles et dans les creux inguinaux.

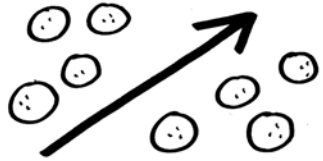
C'est ce qu'on appelle LES 3 AIREs GANGLIONNAIREs






On regarde aussi si **LE FOIE** et **LA RATE** ont augmenté de volume. Chez Vincent, le médecin a aussi palpé ce qu'il a appelé "UNE POINTE DE RATE" lorsqu'il a respiré profondément. Palper la rate signifie qu'elle a grossi même si Vincent ne la ressent pas.

La NFS ne montre qu'une augmentation des lymphocytes, il n'y a pas d'anomalies de globules.



VINCENT EST EN STADE B

LE STADE C correspond à une diminution des globules rouges et/ou des plaquettes.


Baisse de l'hémoglobine ($< 10 \text{ g/dL}$)
= **ANÉMIE**




Diminution des plaquettes ($< 100 \text{ G/L}$)
= **THROMBOPÉNIE**

C'est ce que l'on appelle une **CYTOPÉNIE**

En effet, les éléments du sang (globules rouges, plaquettes, et globules blancs) sont produits dans

LA MOËLLE OSSEUSE :
c'est l'usine de fabrication.



Parfois, les lymphocytes peuvent proliférer comme des mauvaises herbes dans un jardin (c'est le cas de la LLC et la Maladie de Waldenström), étouffant globules rouges et plaquettes...

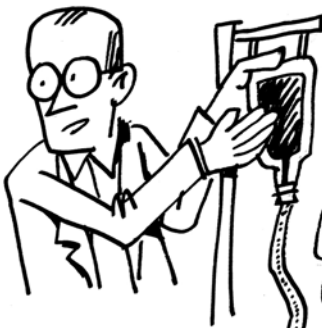
ANTICORPS
produit par
un globule
blanc



Dans d'autres cas, les cellules sont produites normalement mais ce sont des anticorps qui les détruisent.

Pour les globules rouges, on parle d'ANÉMIE HÉMOLYTIQUE.

Mais alors,
que va-t-il
se passer
si j'ai de
L'ANÉMIE?



Je vais pouvoir
vous transfuser
si besoin, et vous
donner le traitement
adapté en fonction
de la cause de
la CYTOPÉNIE.



Si j'ai bien compris, ma moëlle osseuse, "mon usine", peut parfois tomber en panne?

Oui, c'est ça ...

"Et d'autres fois, il peut y avoir des anticorps qui détruisent mes globules rouges et mes plaquettes, ..."



Absolument, mais pour le moment, vous n'avez pas besoin de traitement, et vous n'en aurez peut-être jamais besoin. En effet,

tant que la LLC est en

STADEA, elle ne

va pas agresser l'organisme. Elle peut rester en

STADEA indéfiniment,

Moins de la moitié des patients dans ce cas auront un jour besoin d'un traitement de la LLC.



Quant à vous Vincent, il vous faut un traitement mais ce n'est pas urgent. D'autres examens sont nécessaires pour déterminer lequel vous proposer.

CHAPITRE 4

LA SURVEILLANCE

HERVÉ RESSORT DE SA CONSULTATION SANS AUCUNE PRESCRIPTION MAIS IL A DES QUESTIONS ...

{ Est-ce que c'est héréditaire? }

{ Pourquoi j'ai la LLC? }

{ Est-ce que je peux manger comme avant? }

{ Mes enfants doivent-ils faire des examens? }

{ A quoi dois-je faire attention? }

{ Est-ce que je peux mener une vie normale? }

{ Est-ce que je peux être vacciné? }

{ Que dois-je faire si je suis malade? }

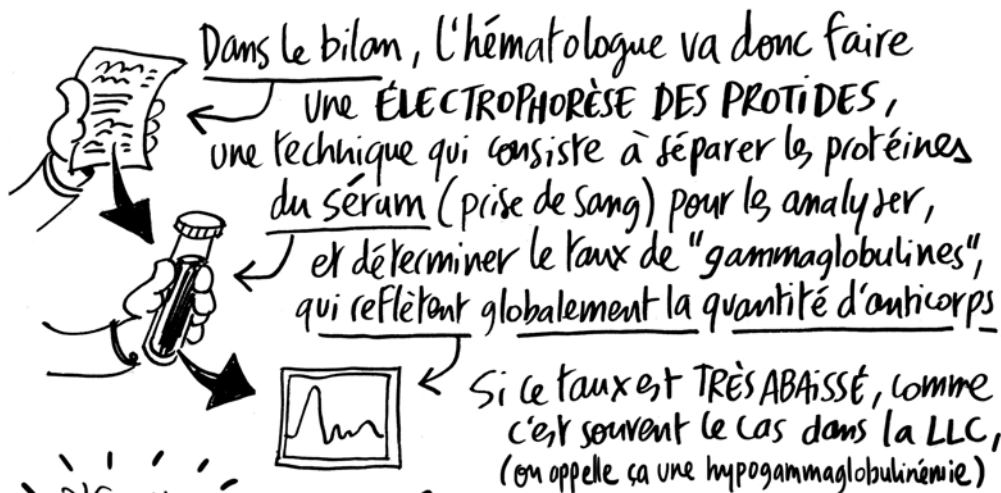


Il consulte son hématalogue tous les 6 mois.

Le point de surveillance concerne les infections.

Dans la LLC, il y a un excès de lymphocytes leucémiques, et certains lymphocytes normaux sont diminués, notamment ceux qui produisent

des ANTICORPS pour se défendre contre les germes.



IL FAUDRA ÊTRE VIGILANT AU RISQUE INFECTIEUX.

Hervé doit se vacciner
 contre LA GRIPPE tous les ans
 et aussi, de préférence,
 contre LE PNEUMOCOQUE
 qui est responsable d'une bonne partie
 des infections ORL et pulmonaires de l'hiver.

Et si vous avez de LA FIÈVRE,
 allez voir votre médecin
 traitant sans attendre pour
 voir si des antibiotiques
 sont nécessaires !!!



Vous l'avez compris, vos défenses
 contre les infections ne sont pas au top !!! mais
 vous pouvez mener une vie parfaitement normale!
 Mangez ce que vous voulez, et faites du sport !!!
 et nous n'avons pas besoin de tester vos enfants.

CHAPITRE 5

LA MALADIE DE WALDENSTROM

DANS LA SALLE D'ATTENTE DU MÉDECIN, HERVÉ RENCONTRE GEORGES. ILS COMPARENT LEURS RÉSULTATS D'ÉLECTROPHORÈSE.

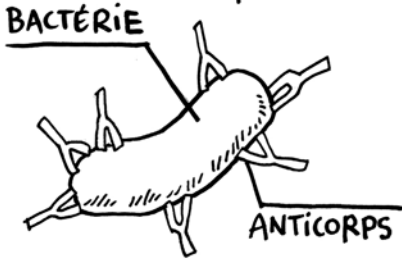


En ce qui vous concerne Georges, nous nous intéressons à un type d'anticorps en particulier. Laissez-moi vous expliquer.

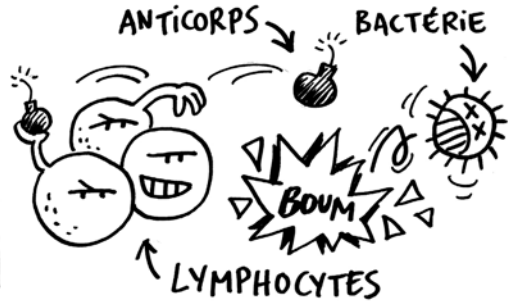
LES ANTICORPS, ou immunoglobulines, sont des protéines complexes qui détectent et neutralisent les agents

pathogènes qui s'infiltrent dans l'organisme.

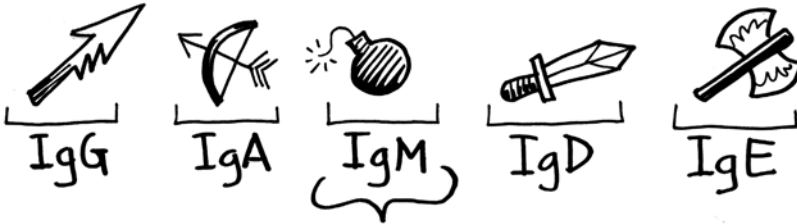
En médecine, ça
Ressemble un peu à ça :



Mais on peut aussi
voir ça comme ça :



Il existe plusieurs types d'anticorps adaptés
aux différents types de virus et bactéries.



L'IMMUNOGLOBULINE M est produite par ...

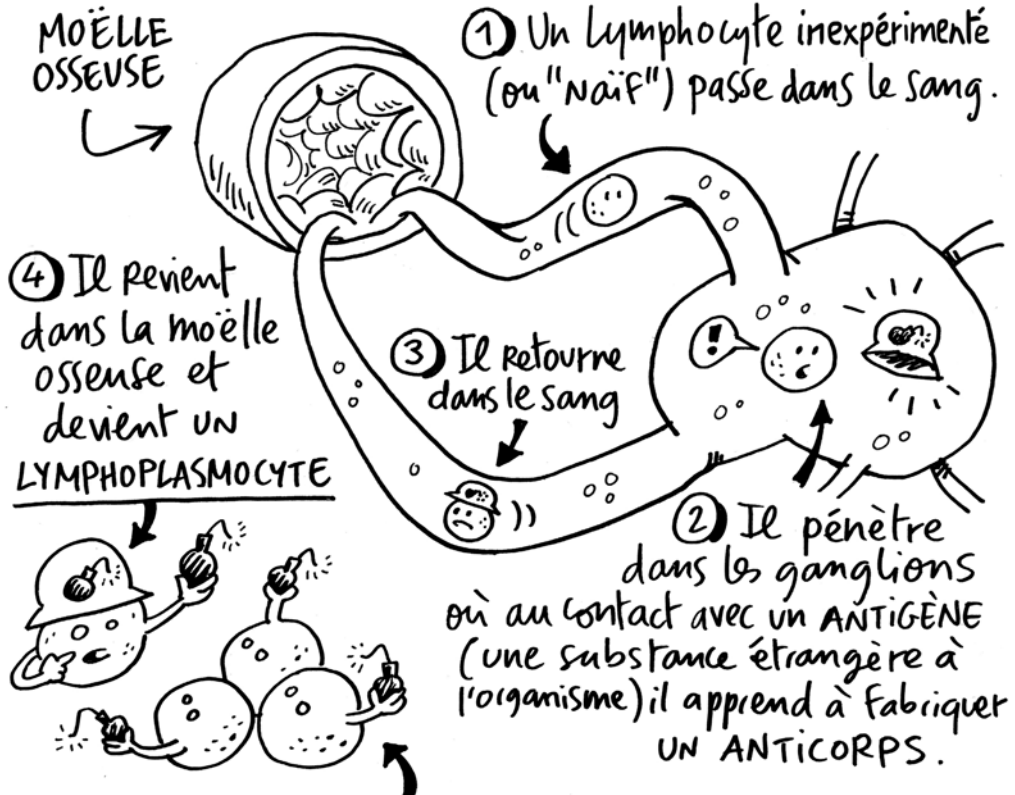


... DES PLASMOCYTES
issus de LYMPHO-
PLASMOCYTES
qui avaient été
des LYMPHOCYTES
qui provenaient
de LA MOËLLE
OSSEUSE ...

... car comme vous le savez, les éléments
du sang "naissent" dans la moëlle osseuse.
Au départ, un jeune lymphocyte est inexpérimenté,
mais il ne va pas tarder à se spécialiser ... 23

DIFFÉRENCIATION

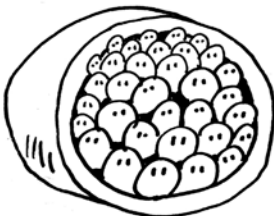
Voilà comment un LYMPHOCYTE devient un LYMPHOPLASMOCYTE :



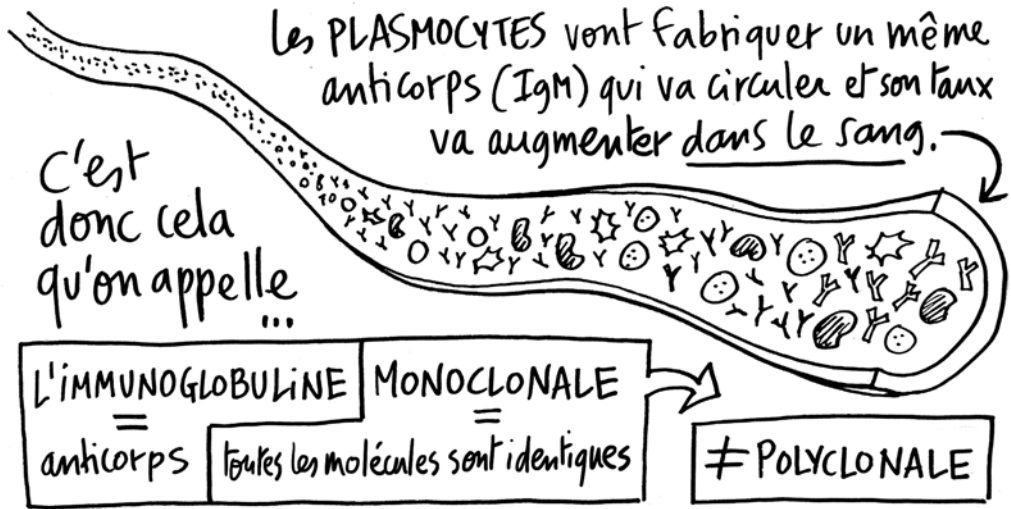
Il se multiplie pour créer des PLASMOCYTES qui fabriqueront et libéreront - entre autres - des anticorps de type Igm.

L.A.M.W.

La Maladie de Waldenström est la prolifération au niveau de la moëlle osseuse des...



- LYMPHOCYTES B
- LYMPHOPLASMOCYTES
- PLASMOCYTES issus d'un même clone.



SIMILITUDES ET DIFFÉRENCES

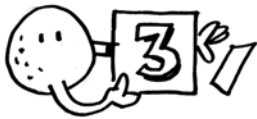
Comme dans la LLC, les lymphocytes sont en surnombre, mais il ya plusieurs grandes différences :



Les lymphocytes concernés par la M.W. sont principalement des (LYMPHO) PLASMOCYTES.



Ils restent dans la moëlle osseuse et donc il y en a peu dans le sang.



Ils produisent des anticorps d'un seul type (IgM) qui s'accumulent dans le sang.

C'est une maladie qui peut rester a-symptomatique : comme la LLC, pas besoin de traiter le patient s'il n'a pas de symptômes.



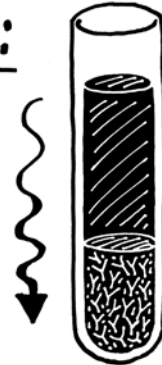
La M.W. a une évolution très lente, parfois 10 ans entre le moment où on la découvre et celui où elle nécessite un traitement. Une simple surveillance tous les 6 mois avec une prise de sang ou un examen clinique suffit.



LA DÉTECTER Trois tests cliniques et biologiques permettent de détecter la M.W.

#1: LA VITESSE DE SÉDIMENTATION:

On effectue une prise de sang et on observe à quelle vitesse un sédiment apparaît. En effet, la présence excessive d'anticorps, et donc de protéines, rend le sang plus visqueux.



#2: L'ÉLECTROPHORÈSE DES PROTÉINES:



est obtenu par une machine "chromatographique" qui classe et détermine la quantité de protéines présentes dans le sang, et donc un éventuel excédent d'IgM.

#3: LE MYÉLOGRAME: est un prélèvement de moëlle osseuse soit dans



l'os du sternum, soit dans l'iliaque postérieur, fait avec une aiguille spécifique qui permet de faire un petit trou dans l'os.



Le prélèvement dure environ 1 minute et, en principe, n'est pas plus douloureux qu'une prise de sang. L'échantillon est observé au microscope pour calculer la quantité de LYMPHOPLASMOCYTES.

LES TRAITEMENTS L'immunoglobuline monoclonale augmente le taux de protéines dans le sang et ralentit sa circulation. Cela peut causer des vertiges et des maux de tête. De plus, la prolifération des plasmocytes dans la moëlle osseuse fait diminuer les autres éléments du sang = risque d'anémie, fatigue, essoufflement, palpitations...

Un traitement par chimiothérapie ou immunothérapie est envisageable, mais il y a d'autres possibilités...



En effet, il existe un grand nombre de nouvelles molécules et de médicaments à associer et à adapter à chaque patient! 27

Je ne comprends pas bien pourquoi nous avons des maladies qui concernent tous les deux les lymphocytes, et que les examens montrent des résultats très différents.

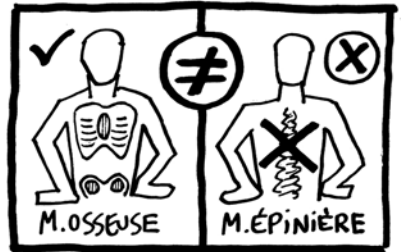
CHAPITRE 6

L'HEMATOPOÏÈSE

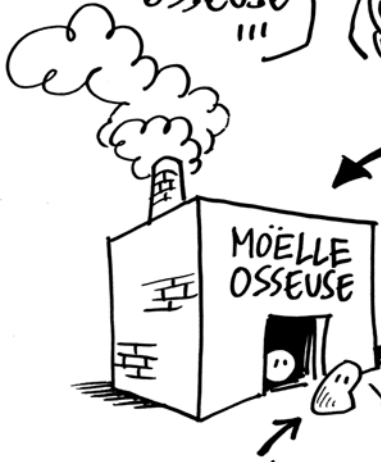


Allons donc plus loin dans la fabrication des éléments du sang...

L'usine qui fabrique tous ces globules, c'est LA MOËLLE OSSEUSE !!!



Attention! LA MOËLLE DES OS, pas la moëlle épinière!



Dans la moëlle osseuse, une seule cellule va se diviser et se différencier en grandissant pour devenir ...

des globules rouges, des plaquettes ou des leucocytes.

SYSTEME SANGUIN

Chacune de ces cellules est continuellement renouvelée

pour

Remplacer les cellules qui ont une durée de vie limitée



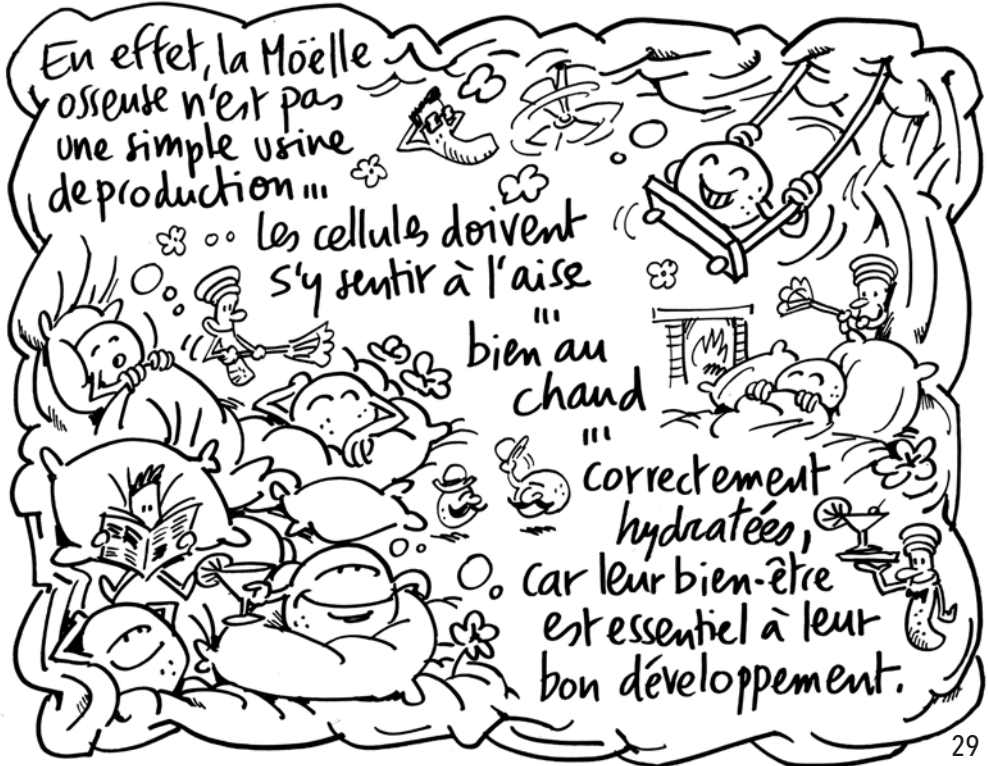
~120 jours pour un globule rouge

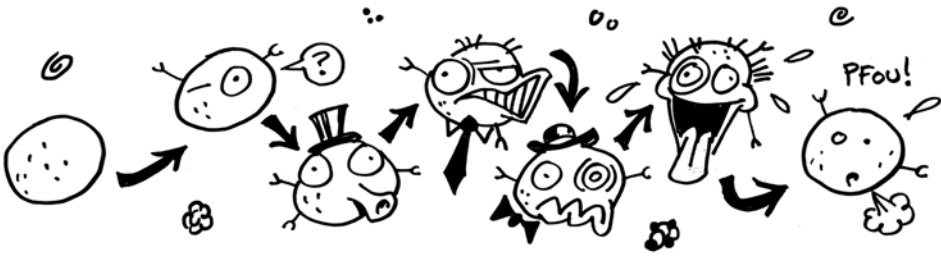
Compenser et s'adapter en cas de carence ou de maladie.



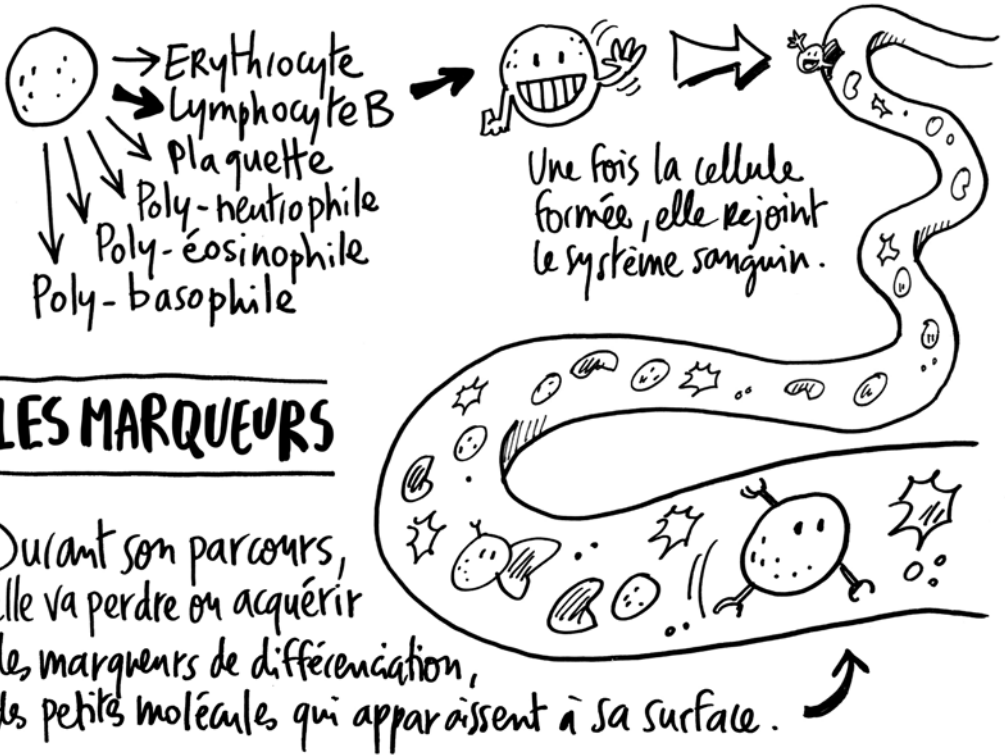
LE LOUNGE

Pour que tout puisse fonctionner correctement, les cellules doivent être dans une ambiance parfaite dans le MICRO-ENVIRONNEMENT.



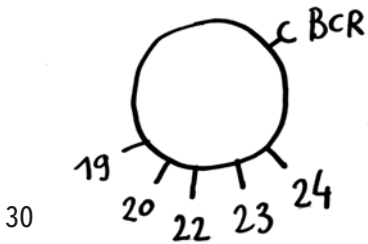


Chaque nouvelle cellule va passer par différents états au contact des cellules du micro-environnement et des protéines de communication.



LES MARQUEURS

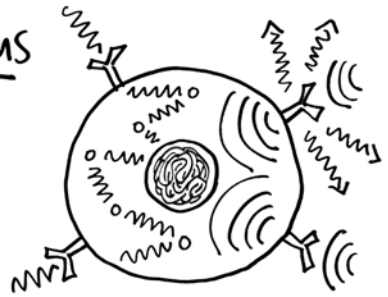
Durant son parcours, elle va perdre ou acquérir des marqueurs de différenciation, des petits molécules qui apparaissent à sa surface.



Le lymphocyte B en a plusieurs différents auxquels s'ajoute le BCR.

Ces marqueurs ont plusieurs fonctions

- Réguler chacune des cellules.
- Transmettre des signaux.
- Activer les voies de signalisation à l'intérieur des cellules.



DANS LALLC On retrouve un grand nombre de lymphocytes dans le sang et la MOËLLE OSSEUSE.



Comme des mauvaises herbes dans un jardin, la prolifération des lymphocytes étouffe l'hématopoïèse.

Ils empêchent les lymphocytes B normaux (ceux qui produisent des anticorps) de bien faire leur travail.



C'est la raison pour laquelle le taux d'immunoglobuline est diminué et qu'il ya un risque d'infection plus important. On voit cette diminution sur l'électrophorèse. 31

La diminution du nombre de cellules normales peut provoquer anémie, neutropénie, thrombopénie

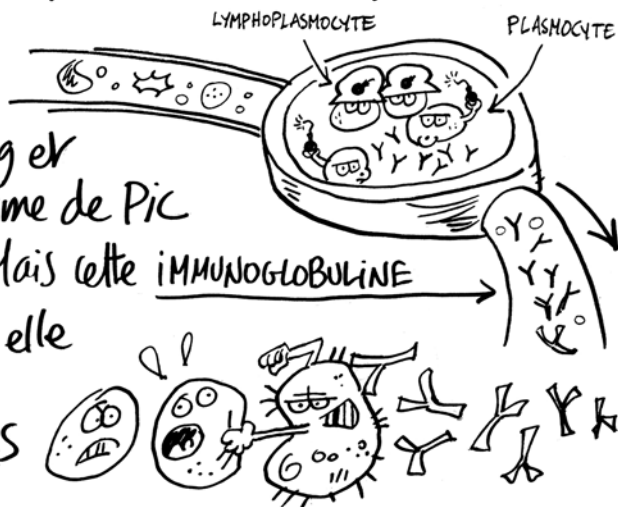


Lorsque les lymphocytes de LLC y sont en très grand nombre. Cela correspond au **STADE C** et nécessite alors un traitement.

DANS LA MW, les lymphocytes ne vont pas se promener dans le sang. Ils restent dans la MOËLLE OSEUSE et deviennent des cellules spécialisées dans la production d'immunoglobuline IgM.



L'immunoglobuline va partir dans le sang et sera visible sous forme de Pic à l'électrophorèse. Mais cette IMMUNOGLOBULINE étant MONOCLONALE, elle n'est pas efficace contre les infections



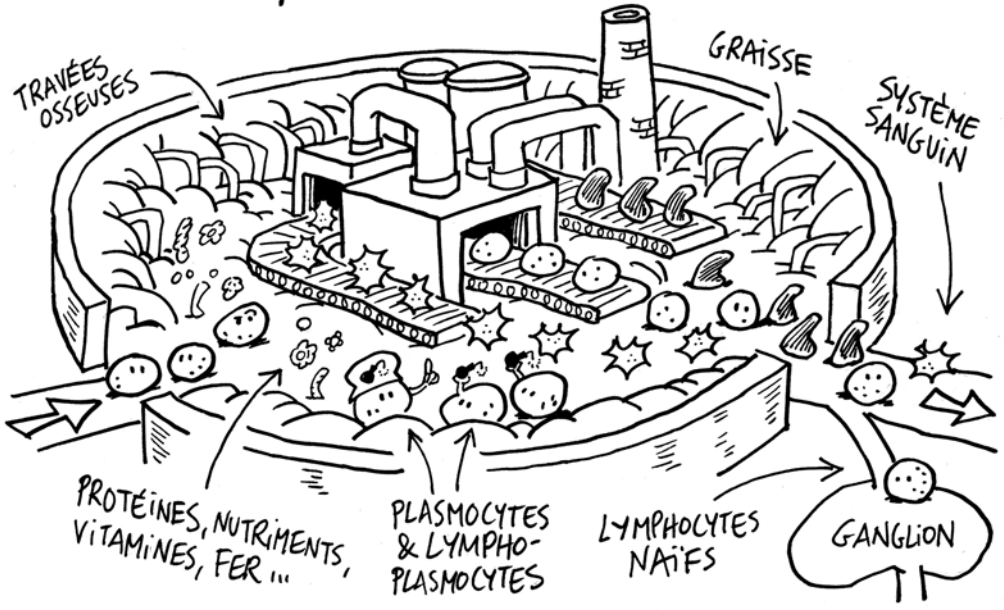
De plus, si les lymphocytes et les plasmocytes sont trop nombreux, ils vont là encore empêcher les globules normaux d'être produits dans la moëlle osseuse, d'où une diminution visible à la numération.



Mais alors, pourquoi moi, j'ai des ganglions ?



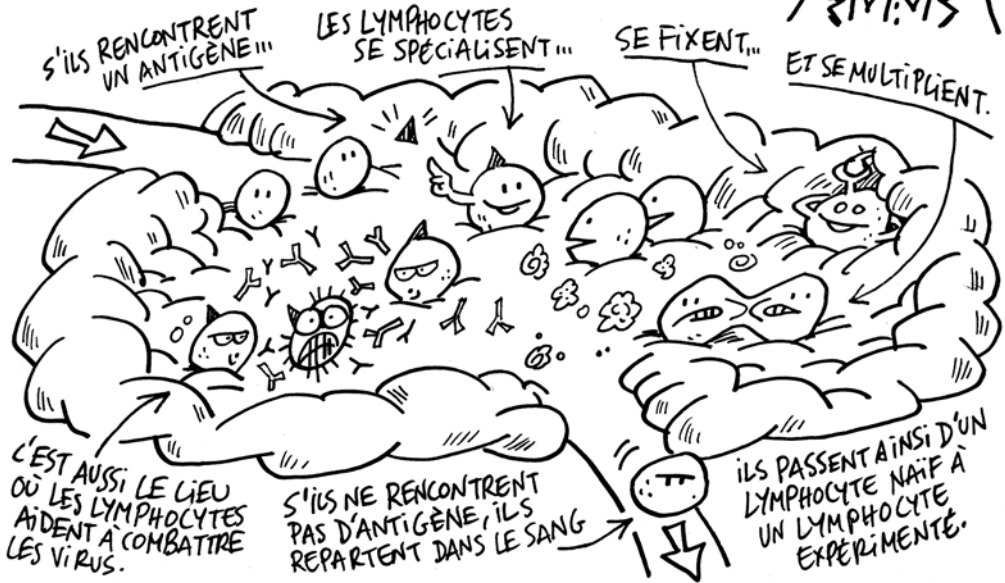
Dans la LLC, les lymphocytes initialement produits dans LA MOËLLE OSSEUSE résident dans cette niche "hématopoïétique" de façon augmentée.



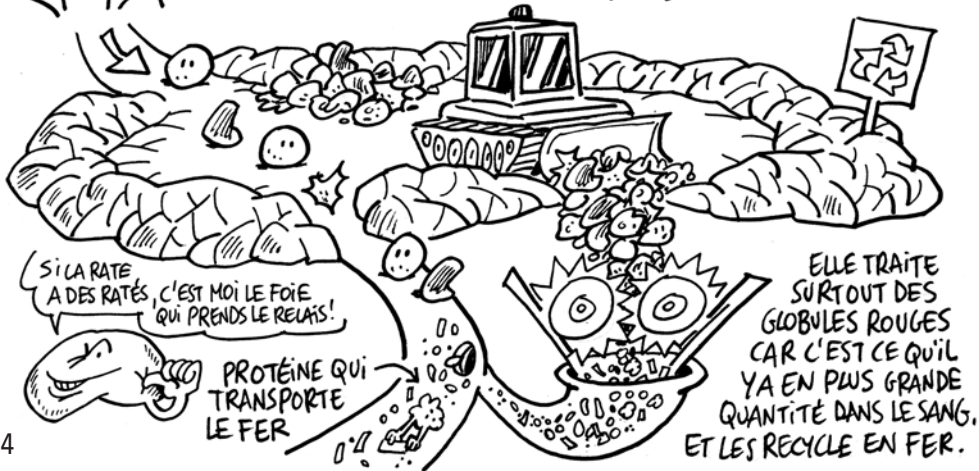
Néanmoins, ce n'est pas le milieu où ils préfèrent se multiplier... Les lymphocytes de LLC vont circuler dans l'organisme à travers le flux sanguin et accéder aux ganglions.



LE GANGLION est une niche "immunologique".
C'est le lieu où les lymphocytes vont être
stimulés, éduqués et vont pouvoir proliférer.



LA RATE est un organe relié au système lymphatique et sanguin. C'est le centre de traitement et de recyclage des déchets.



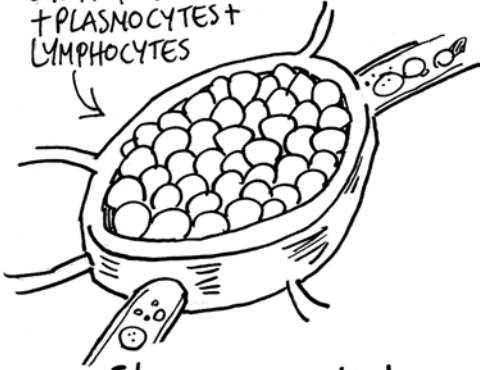
DANS LA

EN BREF

DANS LA LLC

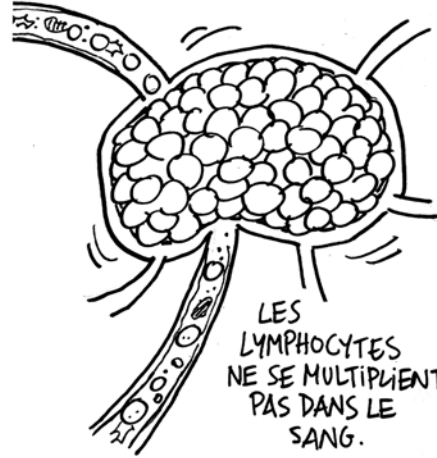
MALADIE DE WALDENSTRÖM

LYMPHOPLASMOCYTES
+ PLASMOCYTES +
LYMPHOCYTES



Il y a une production
excessive de plasmocytes,
qui s'accumulent dans
LA MOËLLE OSSEUSE,

conduisant à une baisse
du nombre des autres
cellules (anémie).



LES
LYMPHOCYTES
NE SE MULTIPLIENT
PAS DANS LE
SANG.

Il y a une production excessive
de lymphocytes, qui, en se fixant,
font grossir le GANGLION.

... et
LA RATE?



Elle peut parfois grossir
si il y a trop de cellules
de LLC. Dans ce cas, elle va occuper
plus d'espace et éliminer des plaquettes et des globules rouges.

Voilà pourquoi dans la LLC, les ganglions grossissent
et dans la MW, les plasmocytes, en se multipliant dans
la moëlle osseuse, gênent la production des cellules normales

CHAPITRE 7

UN PEU DE GÉNÉTIQUE

Docteur, cela fait maintenant
3 ans que je suis suivi...

Je transpire la nuit
et j'ai perdu 2 Kg...

Mes ganglions
ont grossi et
je me sens fatigué...

Il faut envisager
de débiter un
traitement...

Pour bien choisir
celui qui vous correspond
je vais faire un bilan
sanguin, ainsi
qu'un CARYOTYPE.



Je vais
notamment
déterminer
si vous n'avez pas
une délétion du
chromosome 17

On commence par
la prise de sang.



Ça vous dit quelque chose,
les gènes, l'ADN,
les Chromosomes?

Mmh... Vaguement.

L'ADN

L'ADN est une molécule présente dans toutes les cellules vivantes.

Elle contient toute l'information nécessaire au fonctionnement de l'organisme dans chaque cellule.

IL EST CONSTITUÉ DE 2 BRINS SE FAISANT FACE, FORMANT UNE DOUBLE HÉLICE.



CES TRÈS LONGS BRINS SONT REGROUPÉS EN CHROMOSOMES.

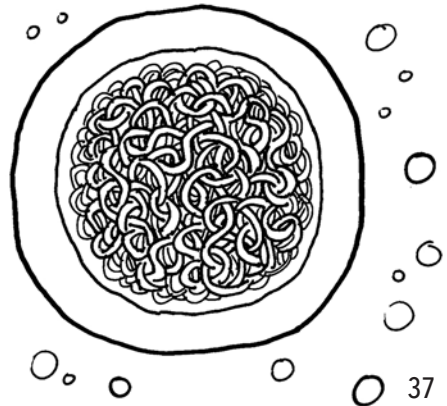
Il y en a 22 paires identiques 2 à 2 et numérotées de 1 à 22. À cela s'ajoute les chromosomes sexuels XX ou XY.



LA MITOSE

Nos cellules se renouvellent constamment en se dupliquant.

Les chromosomes se trouvent dans le noyau de cellules sous la forme de très longs filaments d'ADN, enroulés comme une pelote de laine

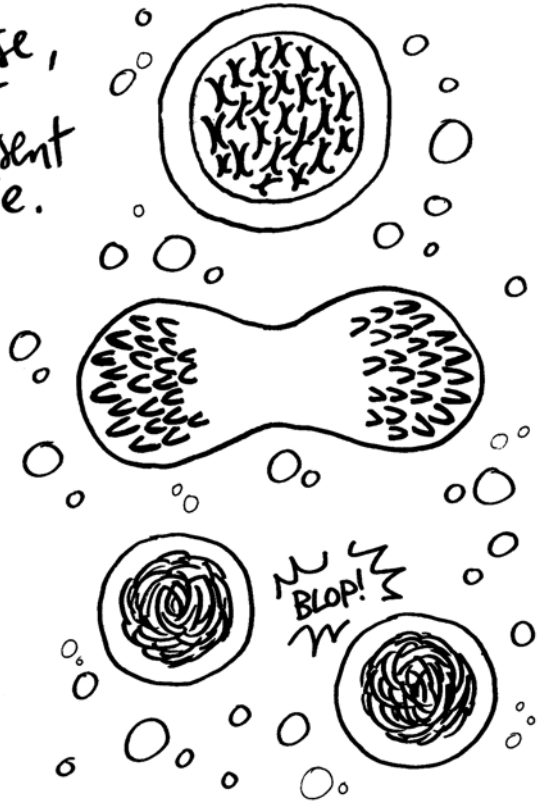


Avant de se diviser, la cellule "mère" doit multiplier par deux son ADN pour pouvoir donner naissance à deux cellules "filles" identiques : C'EST LA MITOSE.

① Lors de la métaphase, les chromosomes sont dupliqués et apparaissent sous forme compacte.

② Ils migrent aux deux pôles de la cellule.

③ Puis, en se divisant au milieu, ils donnent deux cellules filles identiques à la cellule mère.



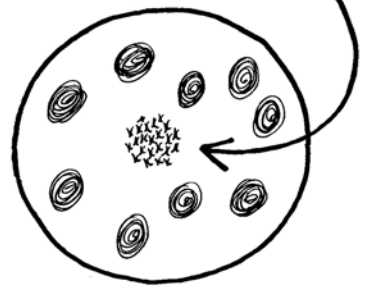
C'est au cours de la métaphase que les chromosomes vont être étudiés par LA CYTOGÉNÉTIQUE.

On mélange votre échantillon de sang à un liquide nutritif pendant trois jours

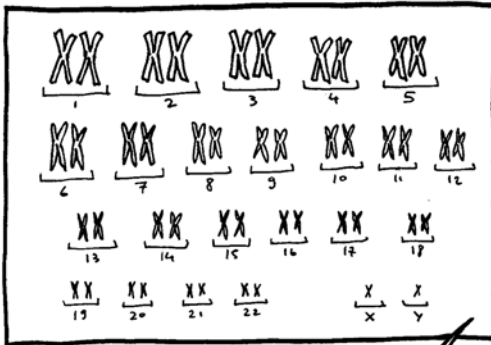
CERTAINES CELLULES SE DIVISENT



On stoppe brutalement le processus et on fait éclater les cellules. Les chromosomes des cellules en métaphase au moment de ce choc sont alors VISIBLES ET ANALYSABLES



LE CARYOTYPE



On prend une photo puis un logiciel classe les paires de chromosomes dans un tableau: LE CARYOTYPE avec lequel je peux les analyser et les comparer.



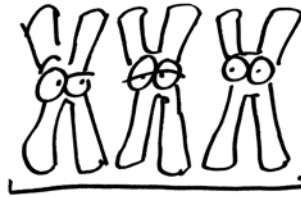
Il y a 22 paires de chromosomes identiques entre eux, numérotés de 1 (les plus grands) à 22 (les plus petits) + la paire de chromosomes sexuels XX chez la femme et XY chez l'homme.

LES ANOMALIES CHROMOSOMIQUES



Lors de la mitose, il peut arriver que certaines cellules ne se multiplient pas à l'identique. Certaines ont un "avantage à la survie" c'est à dire qu'elles sont plus fortes et qu'elles prolifèrent sans être régulées par l'organisme.

L'étude du Caryotype permet de cibler ces ANOMALIES GÉNÉTIQUES.

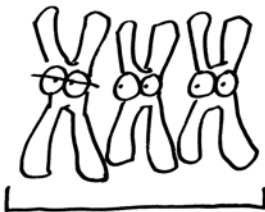


TRISOMIE
3 chromosomes au lieu de 2.



DÉLÉTION
Une partie du chromosome est manquante.

Dans le cas de la LLC on distingue 4 TYPES D'ANOMALIES:



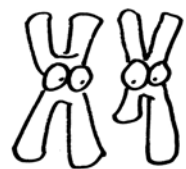
LA TRISOMIE 12



LA DÉLÉTION 13Q



LA DÉLÉTION 11Q



LA DÉLÉTION 17P

Cette dernière est particulière car les cellules porteuses de cette anomalie

NE SONT PAS SENSIBLES À LA FLUDARABINE

⚠ CES ANOMALIES SONT ACQUISES...



Elles sont présentes uniquement dans les lymphocytes de la LLC.



... ET NON CONGÉNITALES



Elles ne sont pas présentes dans toutes les cellules de l'organisme, depuis la naissance, comme avec la trisomie 21.

IL EXISTE D'AUTRES ANOMALIES ...

La translocation est la réparation anormale d'un chromosome cassé avec le fragment d'un autre chromosome.

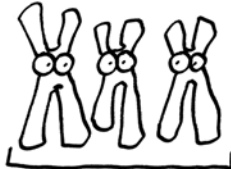


... MAIS ELLES SONT RARES DANS LA LLC.

DANS LA M.W. il existe aussi des anomalies chromosomiques que l'on peut retrouver dans les lymphoplasmoctes de la moëlle osseuse. Il s'agit notamment de ...



LA DÉLÉTION 6q



LA TRISOMIE 4



LA TRISOMIE 18



LA DÉLÉTION 17p
(comme dans la LLC)



Ces anomalies n'ont pas de conséquences sur l'évolution et le traitement de la M.W.

LES ANOMALIES GÉNÉTIQUES



En dehors de l'analyse des chromosomes, je voudrais vérifier qu'il n'y a pas une anomalie encore plus petite, **UNE MUTATION**, qui empêcherait une protéine, la **P53**, de fonctionner normalement. Cela ne se voit pas à l'analyse du caryotype: c'est de la **GÉNÉTIQUE**!

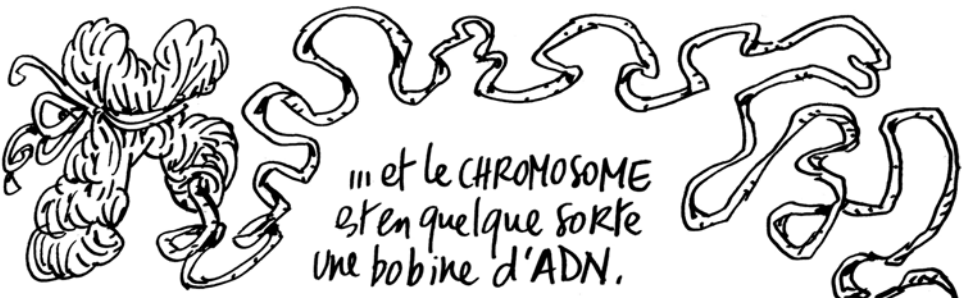
Alors qu'est-ce qu'une anomalie génétique?

C'est une anomalie qui se pose au niveau d'un gène, c'est-à-dire au niveau du brin d'ADN.



L'ADN

Nous avons vu que toutes les informations sont contenues dans L'ADN!!!



Lorsqu'il est débobié, L'ADN est constitué de deux brins se faisant face, formés d'une succession de NUCLÉOTIDES.



Il existe 4 NUCLÉOTIDES qui se répètent 2 à 2 :

A = Adénine
T = Thymine
G = Guanine
C = Cytosine

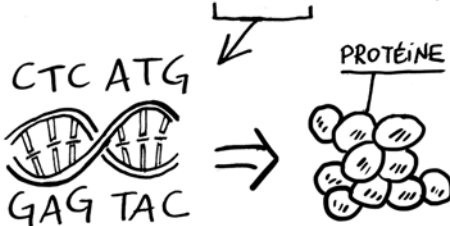
C'est un langage à 4 lettres

A G
| |
T C

Le 2^{ème} brin de la double hélice est une copie en miroir du 1^{er} brin] **A G C C T A A T**
T C G G A T T A

GÈNES ET CODE GÉNÉTIQUE

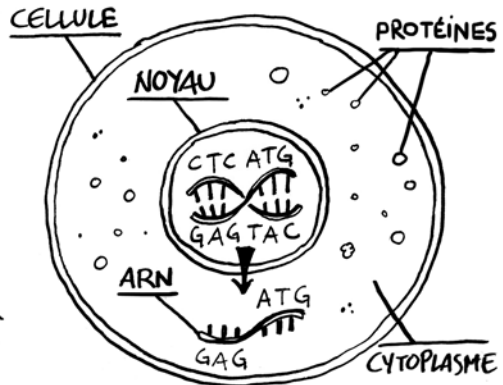
Les molécules d'ADN sont subdivisées en GÈNES.
 Il en existe 25000 différents.

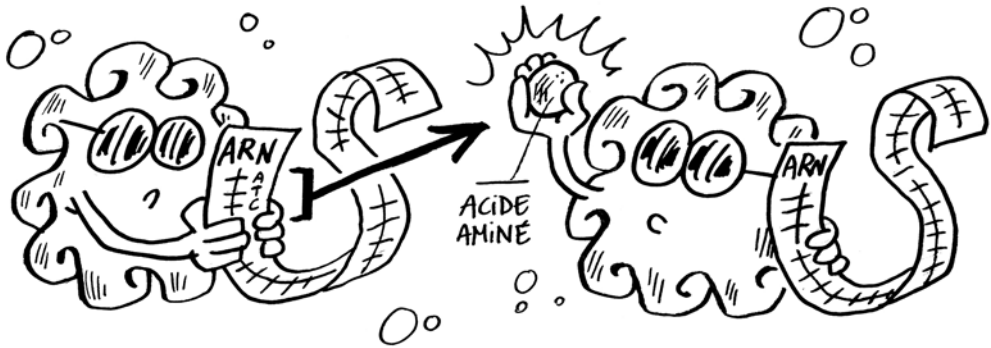


Chaque gène est "une recette" permettant de produire UNE PROTÉINE qui aura une fonction précise, dans la cellule.

Pour produire cette protéine, le gène va être copié sous la forme d'ARN.

L'ARN, qui est le messager, n'a qu'un brin, identique à l'un des brins d'ADN.





Une fois sorti du noyau, l'ARN est pris en charge par des RIBOSOMES, des protéines complexes qui vont le traduire en protéine. L'ARN est lu par série de 3 lettres appelés CODON. À chaque CODON lu, le RIBOSOME ajoute un acide aminé qui est l'unité de base des protéines.

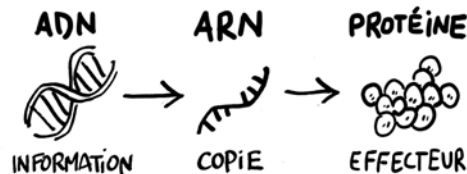
C'EST LE CODE GÉNÉTIQUE



Le CODON STOP désigne la fin de l'ARN.

Quand la lecture est terminée, les acides aminés forment une protéine qui correspond à la recette du gène.

LES MUTATIONS



Une mutation est l'anomalie d'une nucléotide (A, T, G, C) entraînant une anomalie d'expression du gène, et donc de la protéine.

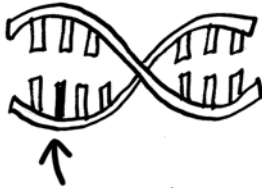
Une erreur d'une lettre dans le code peut déstabiliser toute la chaîne. Il existe 3 anomalies différentes:

LA MUTATION PONCTUELLE



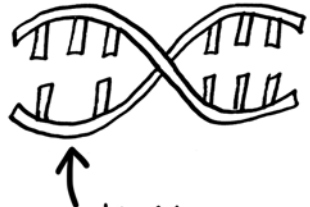
Un nucléotide est modifié, le CODON n'a pas la même signification.

L'INSERTION



Un nucléotide en +

LA DÉLÉTION



Un nucléotide en -

Cela aura pour effet de décaler d'un cran toute la chaîne au moment où elle est copiée (frameshift ou décalage du cadre de lecture).

Comme la lecture se fait 3 par 3, les codons lus seront donc différents et les acides aminés également.



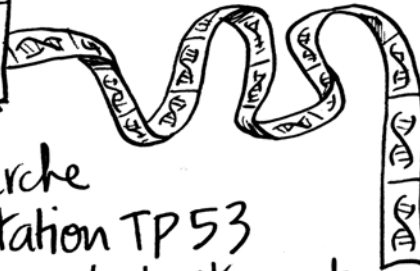
C'est ainsi que peuvent apparaître des protéines incomplètes ou anormales.

Dans la LLC, on recherche particulièrement

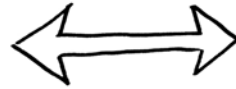
LA MUTATION TP53
 qui a des effets semblables à
 LA DÉLÉTION 17P.



Pour détecter la présence d'une mutation, on utilise des techniques de **BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**, où après avoir extrait et amplifié une séquence d'ADN, on va la



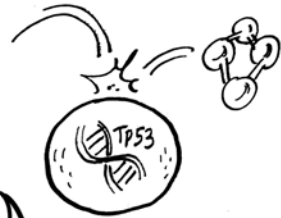
comparer à une séquence commune à tout le monde.



La recherche de la mutation TP53

précède tous les traitements car les cellules porteuses de cette anomalie

ne sont pas sensibles à la FLUDARABINE.



Dans la **MW**, suivant exactement le même principe, on recherche une mutation d'un gène appelé **MyD88**. Cette mutation est utile au diagnostic de la maladie et n'a pas de signification défavorable.



Elle est présente chez la majorité des patients et contribue au fait que les plasmocytes se multiplient tous seuls.

CHAPITRE 8

LE BILAN PRÉTHÉRAPEUTIQUE

AVANT DE COMMENCER LA CHIMIOTHÉRAPIE, IL FAUT FAIRE UN BILAN.

D'une part UN SCANNER qui permettra de voir les ganglions à l'intérieur du corps

En effet, il en existe également dans le thorax et l'abdomen,

et nous devons regarder avant le traitement s'ils ont grossi.



D'autre part, nous allons faire UNE PRISE DE SANG pour vérifier le bon fonctionnement du foie, des reins, etc... car la chimio va leur donner du travail.

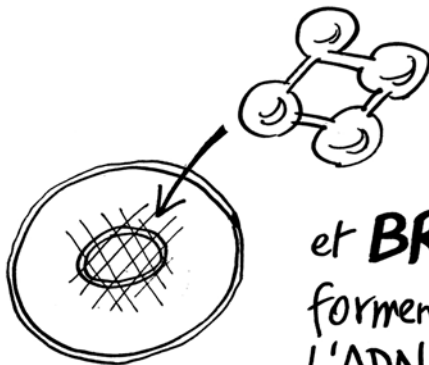
Et nous contrôlons qu'il n'y a pas d'infection, notamment de virus comme l'hépatite, car la chimio va diminuer pendant un certain temps vos défenses contre les infections.



CHAPITRE 9

LES TRAITEMENTS L'IMMUNOCHIMIOTHÉRAPIE

Vos examens montrent que vous avez une délétion du Chromosome 13q et cela n'a pas de signification défavorable. Il n'y a pas d'anomalie de TP53, vous pouvez donc recevoir une chimiothérapie associée à un anticorps dirigé contre vos cellules de LLC.



Les traitements

FCR (Fludarabine,
Cyclophosphamide et Rituximab)

et **BR** (Bendamustine et Rituximab)

forment des cassures dans
L'ADN présent dans le noyau

des cellules leucémiques, les empêchant de se dupliquer,
produire des protéines, bref de fonctionner correctement.

En ce qui concerne **LES EFFETS SECONDAIRES**, n'étant pas suffisamment sélectives sur les cellules, notamment avec les lymphocytes qui défendent l'organisme, la chimio va



vous rendre plus sensible aux infections pendant un certain temps, d'où l'importance de certains médicaments.

La chimio pouvant entraîner des nausées, on utilise maintenant des médicaments très efficaces pour empêcher cela.

Je tiens aussi à préciser que ces chimiothérapies ne font pas perdre les cheveux.

Le plus souvent, la chimio est associée à l'immunothérapie par anticorps pour une plus grande efficacité.



LES ANTICORPS MONOCLONAUX

Les cellules de LLC et de MW expriment une protéine nommée **CD20**



On fabrique donc des anticorps spécifiquement dirigés contre cette protéine.





Malgré cela, il peut arriver que vous ayez de LA FIÈVRE. Il faut tout de suite voir votre médecin qui vous prescrira des antibiotiques si nécessaire !!!



Sous chimio, il ne faut pas laisser traîner la fièvre.

Si l'infection est traitée rapidement, elle sera vite jugulée.

6 CURES DE FCR PLUS TARD: RESTONS VIGILANT.

Docteur, je me sens mieux!
Je n'ai plus de gangliens,
ma NFS est normale et mes
lymphocytes sont même trop bas!

le traitement a été efficace
mais la chimiothérapie ne fait pas
de différence entre les bons
et les mauvais lymphocytes...





Il faut vous
protéger des
germes qui voudraient
profiter de vos
manques de défenses
'''

Je vous prescris donc quelques médicaments!

 **LE ZELITREX** 
(ou VALCYCLOVIR)

 Pour éviter les virus
de la famille herpès

 **LE BACTRIM** 
(ou SULFAMÉTHOXAZOLE TRIMÉTOPRIME)

Pour éviter certains parasites
comme le pneumocytis.

Vous l'avez compris,
il faut rester très
vigilant si vous vous
sentez fébrile...



Dans ce cas,
consultez très
rapidement votre
médecin.

LA MALADIE RÉSIDUELLE

CELA FAIT 3 MOIS QUE VINCENT A FINI SON DERNIER TRAITEMENT ET SON MÉDECIN DOIT VOIR S'IL RESTE DE LA "MALADIE RÉSIDUELLE".

Docteur, on m'a proposé de passer un examen de maladie résiduelle dans le cadre d'un protocole. En quoi ça consiste?

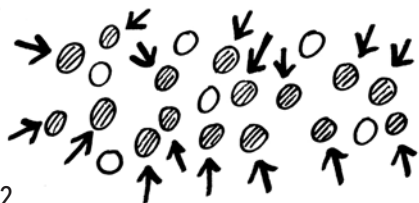


LA MRD

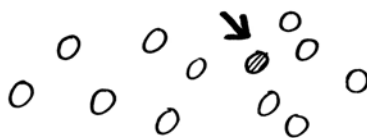
ou Minimal Residual Disease consiste à détecter de façon précise s'il reste des traces de maladie dans le sang ou la moëlle osseuse après un traitement.

En gros, c'est comme chercher une aiguille dans une botte de foin.

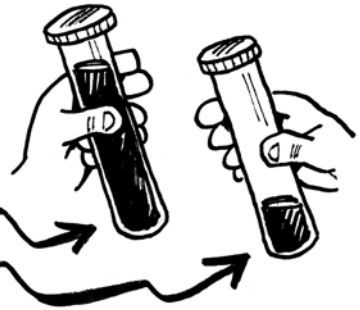
AVANT le traitement, on identifie les caractéristiques des cellules pathologiques...



... ce qui permettra de les différencier des cellules saines lors de l'examen effectué **APRÈS** le traitement.



APRÈS traitement, LA SENSIBILITÉ
du test dépendra de la quantité de
sang qui sera prélevée et étudiée car
on a plus de chance de trouver
quelque chose **LÀ DEDANS**
QU'ICI



TECHNIQUE

La MRD est effectuée en utilisant
LA CYTOMÉTRIE EN FLUX

aussi utilisée pour le diagnostic de la LLC
comme nous l'avons vu précédemment.



↳ Ce sont les antigènes présents
à la surface des lymphocytes
qui nous intéressent. Dans
La LLC, certains de ces marqueurs
sont en trop ou ont été perdus.



↳ On ajoute aux lymphocytes
des anticorps colorés.

Je fais ça bien,
net, sans bavure.



Chaque lymphocyte va
émettre une fluorescence bien particulière
que le **CYTOMÈTRE EN FLUX** va pouvoir
identifier. On pourra ainsi retrouver 1 cellule sur plus de
100.000 cellules. Dans le cas de la MW, on sait l'efficacité
du traitement sur le pic IgM à l'électrophorèse.

UTILITÉS ET SUBTILITÉS

Les résultats de ces examens permettent d'évaluer l'efficacité du traitement.

Si la maladie résiduelle est INDÉTECTABLE, c'est une excellente réponse!

Copie blanche = 20/20!



Cette méthode est très sensible, la maladie peut donc rester détectable à un très faible taux.



Moins il y en a, mieux c'est!

Ouiste!

La surveillance après traitement se fait sur l'examen clinique et la numération formule sanguine.

La maladie résiduelle n'est suivie que dans les protocoles thérapeutiques. Dans certains protocoles, le résultat peut conduire à proposer un traitement complémentaire.



LES INHIBITEURS DE SIGNALISATION

DANS LA SALLE D'ATTENTE, VINCENT RENCONTRE JACQUELINE.



J'ai aussi une LLC mais mon bilan indique une mutation de cette fameuse TP53 !!!

L'hématologue m'a parlé d'un traitement par comprimés.

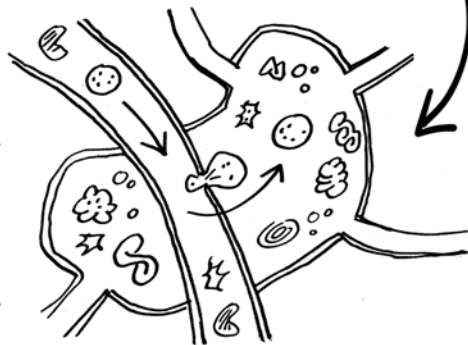
Est-ce que c'est aussi efficace que les perfusions?

En quoi ce traitement diffère de la chimiothérapie?



ANTIGÈNE & BCR Les lymphocytes circulent dans le sang et passent dans des veinules qui les mènent aux **GANGLIONS**.

Plusieurs sortes de cellules résident à l'intérieur des ganglions et forment un tissu appelé **MICROENVIRONNEMENT**.



Le microenvironnement est favorable à la croissance des cellules de LLC. Celles-ci portent à leur surface un récepteur appelé **BCR** qui lui permet de reconnaître certains **ANTIGÈNES**.

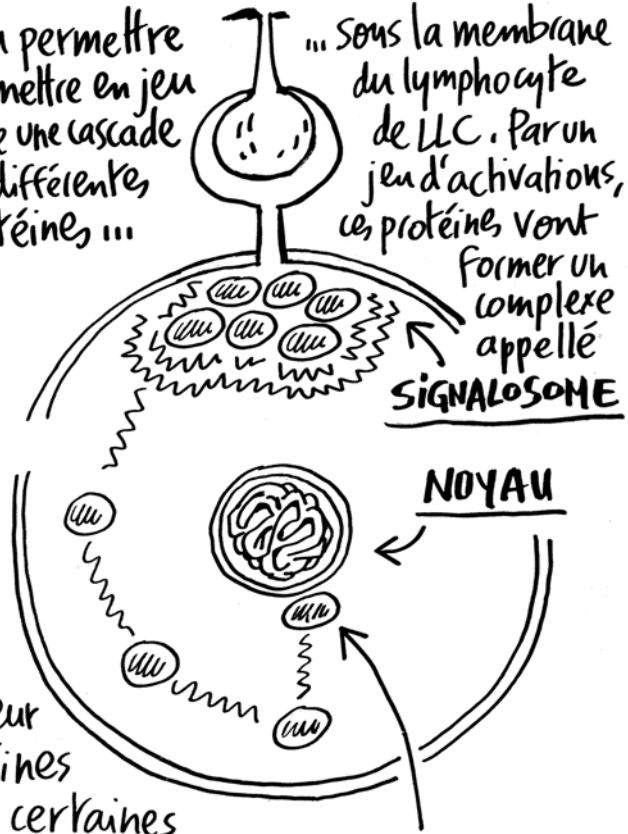


La fixation du **BCR** sur l'**ANTIGÈNE**...



... va permettre de mettre en jeu toute une cascade de différentes protéines...

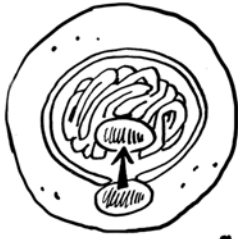
... sous la membrane du lymphocyte de LLC. Par un jeu d'activations, ces protéines vont former un complexe appelé



SIGNAUX

Le signal va se transmettre à l'intérieur de la cellule, de protéines en protéines, jusqu'à certaines

56 proches du noyau appelées FACTEURS DE TRANSCRIPTION.



Ces facteurs vont traverser la membrane du noyau de la cellule, se fixer sur l'ADN et donner des ordres.

AINSI, LES CELLULES DE LLC VONT :



D'une part se fixer et rester dans le ganglion.

D'autre part se multiplier et proliférer "



" dans le ganglion.

C'est ainsi que chez certaines personnes

LES GANGLIONS GONFLENT



Chez les patients dont la LLC ne progresse pas,

LES CELLULES NE SE FIXENT PAS ET REPARTENT DANS LE SANG.



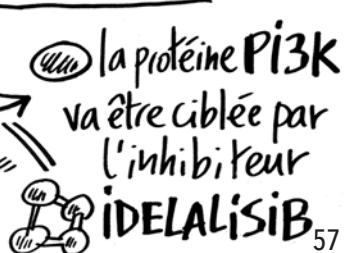
LES INHIBITEURS DE SIGNALISATION

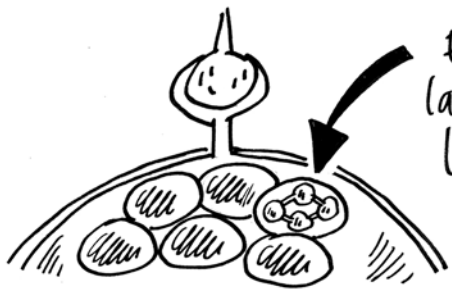
les cellules de LLC sont actuellement ciblées par de nouveaux médicaments qui vont agir sur une des protéines du SIGNALOSOME.

La protéine **BTK** va être ciblée par l'inhibiteur **IBRUTINIB**

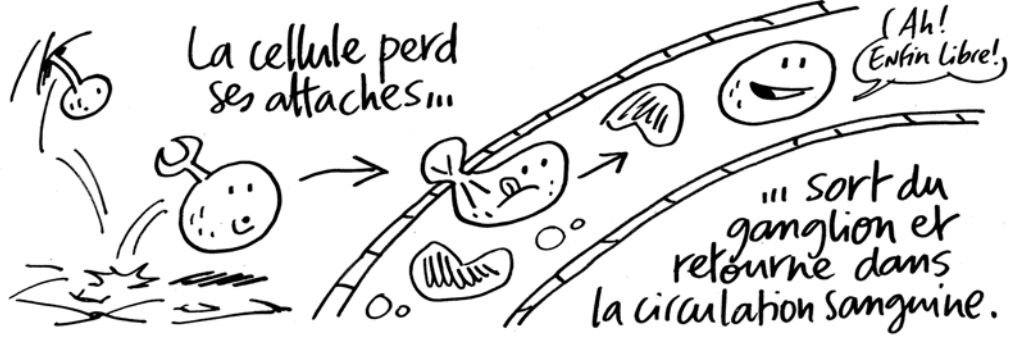


la protéine **PI3K** va être ciblée par l'inhibiteur **IDELALISIB**

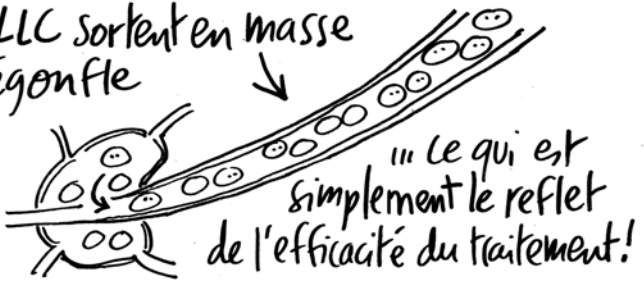




En se fixant sur une des protéines, la transmission du signal est bloquée. La cellule arrête de fabriquer les constituants nécessaires à sa prolifération.



Ainsi, les cellules de LLC sortent en masse du ganglion qui dégonfle rapidement. Elles se retrouvent en grand nombre dans le sang...



AVANTAGES

Les cellules de LLC vont ainsi (progressivement mourir et être éliminées, ...)



Ces nouveaux traitements sont très efficaces, y compris chez les patients dont les cellules ont des anomalies qui entraînent une résistance aux chimiothérapies classiques comme les anomalies du chromosome 17.

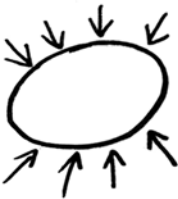
LES NOUVEAUX TRAITEMENTS

Nous allons faire le point ! Est-ce que vous avez bien compris les différents modes d'action pour traiter la LLC et MW ?



#1 LA CHIMIOTHÉRAPIE

cible la machine de division cellulaire en cassant l'ADN situé dans le noyau.



#2 L'IMMUNOTHÉRAPIE &

LES ANTICORPS MONOCLONAUX.

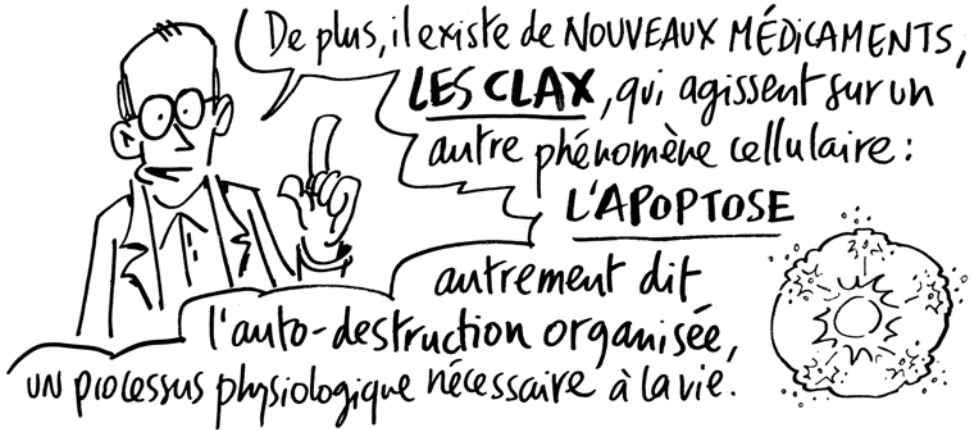
agissent directement à la surface des cellules pour les détruire.



#3 LES INHIBITEURS DE SIGNALISATION

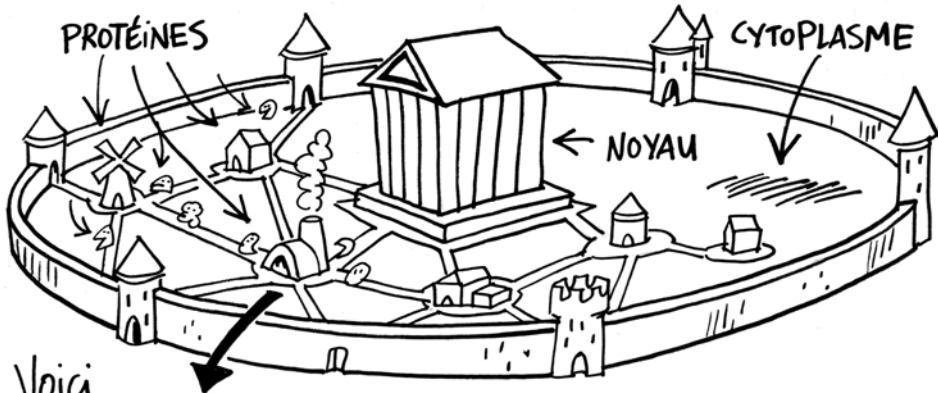
bloquent les signaux qui sont transmis dans le cytoplasme, de protéines en protéines, jusqu'au noyau.

De plus, il existe de NOUVEAUX MÉDICAMENTS, **LES CLAX**, qui agissent sur un autre phénomène cellulaire : **L'APOPTOSE** autrement dit l'auto-destruction organisée, un processus physiologique nécessaire à la vie.



LA FORTERESSE

Pour comprendre le fonctionnement de ces médicaments, comparons une cellule à une ville fortifiée.



Voici UNE MITOCHONDRIE : Tout comme les autres centres névralgiques de la cellule (ou organes cellulaires, organelles), elle transmet des signaux. De plus...

- ① Cette centrale énergétique participe à la digestion des nutriments et à leur transformation en ATP (Adenosine Triphosphate produit par phosphorylation) autrement dit en ENERGIE.



② Elle renferme UN POISON CELLULAIRE, qui, s'il est libéré, va activer des protéines spécifiques, LES CASPASES qui vont découper l'ADN de la cellule.

C'est cette destruction que l'on appelle L'APOTOSE.



Une fois que la cellule est détruite, les reins vont filtrer tout ça et réinjecter ce qui reste dans le sang.

Mais si la quantité de cellules tuées est trop importante, on parle de syndrome de Lyse tumorale, avec un risque rénal & cardiaque.



Ce processus de destruction est naturel mais il peut être déclenché, avec précaution, par... LES CLAX!

LES PORTES

Le fameux poison est situé dans une membrane entourée de "BCL2": Ce sont des PORTES.



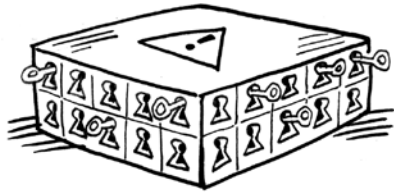
CERTAINES S'OUVRENT

D'AUTRES RESTENT FERMÉES

BAX }
BAK } !

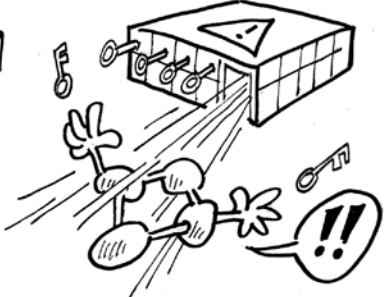
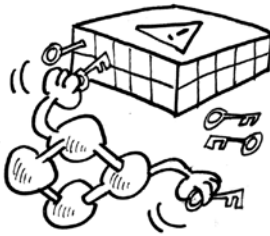
BCLXL A1
BCLW BCL2
etc...

En temps normal, il n'y a pas beaucoup de BCL2 et la cellule peut s'autodétruire normalement.



Mais dans la LLC, les cellules cancéreuses en ont énormément, et toutes les clés sont coincées.

LES CLAX ont la faculté de déloger les clés ... qui peuvent servir à ouvrir les portes BAX ou BAK.



La suite, vous l'avez compris, mène à la destruction de la cellule cancéreuse.



Les **CLAX** sont de nouveaux traitements qui présentent de nombreux avantages : en plus d'être très efficaces, ils peuvent être associés aux autres modes d'action ou être prescrits quand l'**IBRUTINIB** n'est pas efficace ou contre-indiqué.



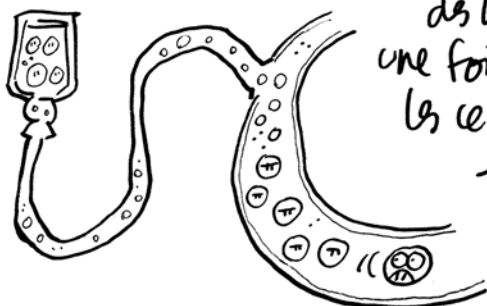
(Wow! Épatant!) Et ce n'est pas tout!



Il existe une toute nouvelle procédure qui sera utilisée dans la LLC chez les patients dont la maladie a progressée malgré les traitements!

LES CAR-T-CELLS

On fabrique à partir de lymphocytes de votre organisme des lymphocytes tueurs qui, une fois injectés, vont détruire les cellules leucémiques...



TOUS CES NOUVEAUX TRAITEMENTS, C'EST ENCOURAGEANT! 63

AUJOURD'HUI ET DEMAIN...

VINCENT, JACQUELINE, HERVÉ ET GEORGES ÉCHANGENT SOUVENT SUR LE BLOG DE LA SILLC...



Vincent a fini son traitement depuis 18 mois, il va très bien et il ne prend plus aucun médicament...



Hervé n'a pas de problème de santé, ses lymphocytes montent doucement mais n'ayant pas de ganglions, il n'a pas besoin de traitement...



Jacqueline veille à bien prendre ses comprimés de ZYDELIG tous les jours. Elle a trouvé son rythme et elle est très heureuse ainsi.



Georges lui aussi va très bien. Après avoir reçu son traitement, il est parti en voyage pour se changer les idées!



Nous sommes en rémission complète sans être définitivement guéris, mais c'est encourageant de voir qu'il existe de nouveaux traitements!

J'ai parlé à quelqu'un qui a reçu un traitement par FCR il y a 10 ans et qui est toujours en pleine forme...

Moi j'ai vu sur internet des patients américains qui recevaient un traitement par **IBRUTINIB** depuis plus de 5 ans et qui allaient parfaitement bien!



Grâce au travail des professionnels
de la santé et de la collaboration
de tous les acteurs : patients, usagers,
médecins, chercheurs... des progrès
sont faits tous les jours, et vous,
lecteur attentif,
en bénéficierez!



QUIZZ

1) Est-ce que tout le monde a des ganglions en dehors de toute maladie ?

- a. Oui
- b. Non

2) Concernant les leucocytes :

- a. Ce sont l'ensemble des globules blancs
- b. Les polynucléaires sont les leucocytes
- c. Les lymphocytes sont des leucocytes
- d. Les plaquettes sont des leucocytes
- e. Les monocytes sont des leucocytes

3) Les lymphocytes circulent :

- a. dans le sang
- b. dans les ganglions
- c. dans la rate
- d. dans la moelle osseuse

4) Les ombres de Gumprecht sont des globules rouges éclatés.

- a. Oui
- b. Non

5) Les examens nécessaires pour faire le diagnostic de LLC sont :

- a. La NFS
- b. L'immunophénotypage
- c. Le myélogramme

6) La LLC est classée en 3 stades. Le stade C correspond à une augmentation de volume des ganglions dans plusieurs endroits.

- a. Oui
- b. Non

7) Lorsque l'on est atteint d'une LLC il faut se vacciner contre la grippe.

- a. Oui
- b. Non
- c. Ça dépend des cas

8) L'électrophorèse des protéides permet de voir :

- a. Un taux de gammaglobuline diminué dans la LLC
- b. Un pic dans la maladie de Waldenström

9) Les IgM dans la maladie de Waldenström sont produites par :

- a. des polynucléaires
- b. des plaquettes
- c. Des lymphoplasmocytes

10) Les plasmocytes se situent :

- a. Dans la moelle osseuse
- b. Dans le sang
- c. Dans les ganglions

11) Dans la maladie de Waldenström :

- a. L'IgM est monoclonale
- b. L'IgM est polyclonale
- c. Des IgM différentes sont produites par les plasmocytes et les lymphoplasmocytes

12) L'usine de fabrication des globules (rouges, blancs et plaquettes) est :

- a. Le sang
- b. La moelle osseuse
- c. Les ganglions
- d. La moelle épinière

13) Dans la moelle osseuse, il existe un microenvironnement qui permet aux cellules :

- a. de se multiplier
- b. de se différencier pour devenir des globules rouges, des plaquettes ou des leucocytes

14) Quelles propositions sont vraies ?

- a. Les lymphocytes de LLC se multiplient dans le sang
- b. Les plasmocytes de la maladie de Waldenström circulent dans le sang
- c. Les lymphocytes de LLC sont présents dans la moelle osseuse
- d. Les lymphocytes de LLC sont présents dans les ganglions
- e. Les plasmocytes de la maladie de Waldenström gênent la production de cellules normales dans la moelle

15) A propos de la rate :

- a. La rate est l'usine de destruction des globules vieillissants
- b. La rate est connectée au réseau sanguin et lymphatique
- c. La rate peut augmenter de volume dans la LLC
- d. Elle permet de recycler le fer des globules rouges

16) Le caryotype réalisé dans la LLC et la maladie de Waldenström permet de détecter :

- a. Des anomalies acquises présentes uniquement dans les cellules malades
- b. Si la maladie est héréditaire

17) Le caryotype permet de détecter :

- a. Des trisomies
- b. Des délétions chromosomiques
- c. Des mutations
- d. Des translocations chromosomiques

18) Quelle anomalie entraîne une résistance des cellules à la chimiothérapie (Fludarabine) ?

- a. La délétion 13q
- b. La délétion 11q
- c. La délétion 17p

19) Le code génétique :

- a. Permet de copier l'ADN en ARN
- b. Permet de copier l'ADN en protéine
- c. Permet de traduire l'ARN en protéine

20) Comment peut-on détecter une mutation ?

- a. Par l'immunophénotypage
- b. Par le caryotype
- c. Par le séquençage de l'ADN

21) Quel bilan fait-on habituellement avant de débuter une chimiothérapie dans la LLC ?

- a. Un scanner
- b. Un myélogramme
- c. Un bilan infectieux
- d. Un bilan hépatique

22) La chimiothérapie utilisée dans la LLC et la maladie de Waldenström :

- a. Fait toujours perdre les cheveux
- b. Peut entraîner des nausées
- c. Donne de la fièvre
- d. Peut rendre plus sensible aux infections

23) La maladie résiduelle :

- a. S'évalue sur le nombre de cellules de LLC identifiées par immunophénotypage
- b. Sur l'électrophorèse dans la maladie de Waldenstrom

24) Les inhibiteurs de signalisation :

- a. Se présentent sous la forme de comprimés
- b. Ils sont actifs chez des patients résistants à la chimiothérapie
- c. Ils sont indiqués lorsqu'il existe une mutation de TP53

25) Le mécanisme d'action des médicaments :

- a. La chimiothérapie casse l'ADN des cellules
- b. Les clax détachent les cellules du ganglion
- c. Les inhibiteurs de signalisation s'attaquent à la machinerie de l'apoptose
- d. Les anticorps monoclonaux se fixent sur les cellules à détruire

REPONSES

1) Réponse a. oui tout le monde a des ganglions mais à l'état normal ils sont tout petits et on ne les sent pas à la palpation.

2) Réponses a, b, c, e. Les plaquettes servent à la coagulation.

3) Réponses a, b, c, d.

4) Réponse b. Non, ce sont des lymphocytes de la LLC. Leur membrane est plus fragile et certains éclatent à l'étalement du sang sur la lame.

5) Réponses a, b. On suspecte le diagnostic sur l'augmentation des lymphocytes sur la NFS et on affirme le diagnostic sur l'immunophénotypage.

6) Non c'est le stade B. Dans le stade C, il y a soit une anémie soit une diminution de plaquettes, qu'il y ait des ganglions ou non .

7) Réponse a. oui dans tous les cas. C'est très important car avec la LLC on est plus sensible aux infections.

8) Réponses a, b.

9) Réponse c.

10) Réponse a. Les plasmocytes résident dans la moelle osseuse et ne circulent pas.

11) Réponse a.

12) Réponse b. Tous les globules sont fabriqués dans la moelle osseuse. Les lymphocytes qui ont été produits dans la moelle osseuse jusqu' au stade mature peuvent ensuite se multiplier dans les ganglions.

13) Réponses a, b.

14) Réponses c, d, e.

15) Réponses a, b, c, d.

16) Réponse a. Le caryotype dans la LLC et la maladie de Waldenstrom concerne uniquement les cellules de la maladie et non les cellules saines. Par ailleurs il n'y a pas d'anomalie chromosomique héréditaire connue dans ces maladies.

17) Réponses a, b, d. Les mutations se situent au niveau de la séquence de l'ADN. Elles sont trop petites pour être vues sur des chromosomes.

18) Réponse c. La délétion 17p implique un gène TP53 qui est important pour que les cellules soient sensibles à la chimiothérapie. Dans le cas de la délétion 17p le gène ne fonctionne pas et les cellules malades ne sont pas tuées par la chimiothérapie.

19) Réponse c. L'ARN est une copie exacte d'un brin d'ADN qui sort du noyau. C'est ARN qui va ensuite être

traduit en protéine grâce au code génétique qui traduit chaque triplet de bases en un acide aminé. La séquence des acides aminés constitue la protéine qui correspond à la « recette » inscrite dans l'ADN.

20) Réponse c. Seul le séquençage de l'ADN permet de voir la mutation. L'immunophénotypage identifie des marqueurs sur les cellules et le caryotype des anomalies des chromosomes.

21) Réponses a, c, d. Le myélogramme est inutile avant traitement.

22) Réponses b, c, d. Ce type de chimiothérapie ne fait pas perdre les cheveux. Elle peut entraîner des nausées qui sont bien jugulées par les traitements actuels. Elle ne donne pas de fièvre, la fièvre est le signe d'une infection qu'il faut traiter.

23) Réponses a, b.

24) Réponses a, b, c.

25) Réponses a, d. Les clax (comme le Venetoclax) sont les médicaments qui restaurent l'apoptose qui est défectueuse dans la LLC. Les inhibiteurs de signalisation interrompent les signaux de survie que les cellules reçoivent dans les ganglions et leur permet d'en être chassées.

Grâce à cette BD, nous souhaitons apporter au lecteur quelques réponses aux énigmes qui entourent le lymphocyte en voyageant à travers les fascinantes machineries intérieures qui nous constituent. Avec un style tout en simplicité, les dessins de Nat Mikles nous ont permis de révéler ce monde complexe de manière ludique et didactique.

Nous remercions toutes celles et ceux qui ont apporté savoir et exigence à ce projet: Florence Cymbalista, Véronique Leblond, Anne-Sophie Michallet, Vincent Camus, Guillaume Cartron, Michel Goudard, Xavier Troussard et Loïc Ysebaert. Plusieurs parmi eux sont des experts qui coopèrent au sein du groupe **FILLO**, spécialisé dans la recherche dans les domaines des leucémies.

Nous remercions aussi le laboratoire **GILEAD** et le laboratoire **JANSSEN** pour leur confiance et dont le soutien institutionnel a permis la réalisation de cet ouvrage.

S'il y a une ambition que nous avons tous portée, c'est d'inviter le lecteur, le malade, ses proches, à en savoir un peu plus, à mieux appréhender sa maladie et l'accompagner sur le chemin parfois complexe des examens pour lui faire découvrir les progrès très importants de la thérapeutique.

Christian Puppinck

L'association **SILLC** (*Association de Soutien et d'Information à la Leucémie Lymphoïde Chronique et la maladie de Waldenström*) est ouverte aux patients, à leur famille, à leurs proches ainsi qu'aux professionnels de santé.



Achévé d'imprimer à Paris, mars 2018.