

CH. BASTIN

Les leucémies lymphoïdes chroniques ; la diversité des cas et leur évolution

Les cahiers de l'analyse des données, tome 1, n° 4 (1976),
p. 419-440

http://www.numdam.org/item?id=CAD_1976__1_4_419_0

© Les cahiers de l'analyse des données, Dunod, 1976, tous droits réservés.

L'accès aux archives de la revue « Les cahiers de l'analyse des données » implique l'accord avec les conditions générales d'utilisation (<http://www.numdam.org/conditions>). Toute utilisation commerciale ou impression systématique est constitutive d'une infraction pénale. Toute copie ou impression de ce fichier doit contenir la présente mention de copyright.

NUMDAM

Article numérisé dans le cadre du programme
Numérisation de documents anciens mathématiques

<http://www.numdam.org/>

LES LEUCÉMIES LYMPHOÏDES CHRONIQUES; LA DIVERSITÉ DES CAS ET LEUR ÉVOLUTION :

[LEUCÉMIE, LLC]

par Ch. Bastin ⁽¹⁾
données recueillies par J. D. Rain ⁽²⁾
analysées avec la collaboration de
M. Arnaud, Y. El Borgi, N. Idriss
et J. Tamby ⁽³⁾
interprétées sous la direction de
L. Degos et N. Fenigold ⁽⁴⁾

1. Introduction

La Leucémie Lymphoïde Chronique (L.L.C.) se caractérise par un accroissement du taux de cellules lymphocytaires matures dans le sang et la moëlle osseuse. Les lymphocytes sont une variété de globules blancs dont la fonction essentielle est de produire des anticorps. Leur prolifération apporte dans leur fonction immunologique des perturbations variées en importance et en qualité : ils peuvent ne plus produire d'anticorps ou, au contraire, produire des autoanticorps contre des éléments vitaux de l'individu : globules rouges ou plaquettes,...

Cette maladie est très hétérogène : parmi les malades atteints de L.L.C. on trouve aussi bien des sujets ne présentant aucun symptôme, que des sujets sévèrement atteints d'adénopathie (atteinte des ganglions lymphatiques) - par envahissement lymphocytaire -, de splénomégalie - grand accroissement de la rate dont une des fonctions est la production des lymphocytes -, d'anémie - déficience en globules rouges - ou de thrombopénie - déficience en plaquettes -.

Les délais de survie après le diagnostic sont également très variables : certains malades ne nécessitent aucun traitement pendant plusieurs années, tandis que d'autres voient leur état empirer rapidement en dépit de tout essai de traitement chimiothérapique.

Certains critères précis définissent cependant la maladie :

Un sujet est atteint de L.L.C. s'il présente au moins deux des trois symptômes suivants :

- plus de 4.000 lymphocytes par mm^3 de sang périphérique ; et que dans la moëlle osseuse lors d'un seul examen, plus de 25% de la population de cellules observée (polynucléaire, érythroblaste, myélocytes etc..) est constituée par les lymphocytes.

- plus de 4.000 lymphocytes par mm^3 de sang périphérique à trois reprises en moins de trois mois.

- infiltration des lymphocytes dans la moëlle osseuse ; infiltration reconnue par un examen histologique.

(1) Assistante à l'Université P. & M. Curie, Paris.

(2) Hématologie, Service du Prof. J. Bernard H. Saint-Louis, Paris ; maintenant à l'Université d'Abidjan.

(3) Etudiants de 3° cycle à l'Université P. & M. Curie, Paris

(4) Hôpital Saint-Louis, Paris.

Certaines études sur cette maladie ont déjà été entreprises (1), mais chaque fois il s'agissait de données rétrospectives (rassemblées après le décès ou le départ du malade) et par conséquent hétérogènes et incomplètes.

2. *Présentations des données*

Les données ont été constituées en vue de la présente étude par J.D. RAIN, du service d'Hématologie du Professeur Jean BERNARD à l'Hôpital Saint Louis à Paris. Elles sont aussi homogènes et complètes que cela est possible pour des données médicales : les mêmes examens étant pratiqués sur à peu près tous les malades étudiés et par la même équipe médicale. D'autre part chaque sujet est suivi tout au long de sa maladie.

Un premier questionnaire très complet est rempli au moment du diagnostic ; puis plusieurs questionnaires plus succincts sont remplis au cours de l'évolution de la leucémie. Les données comprennent des individus toujours vivants au moment du traitement statistique (c'est à dire début 1975), des individus décédés de causes diverses et des individus décédés sûrement des suites de la leucémie.

L'étude statistique de ces données a été faite en collaboration, d'une part avec un groupe d'étudiants de l'ISUP, d'autre part avec Laurent DEGOS et Nicole FEINGOLD de l'Hôpital Saint Louis.

Il s'agit de 102 malades (60 hommes et 42 femmes) dont le diagnostic de leucémie lymphoïde chronique remonte au plus à 1966. Certains sujets ayant été perdus de vue, l'étude de l'évolution de la maladie n'a pu être pratiquée que sur 90 individus parmi les 102.

En plus de l'âge du sujet, le questionnaire comprend les variables relevant :

- de l'examen clinique du malade : état des ganglions, de la rate, du foie, des poumons ; amaigrissement et signes généraux.
- d'examens complémentaires : lymphographie (examen radiologique après injection d'un produit opacifiant les ganglions entourant l'aorte) ;
- examen du sang ;
- ponction de moëlle ;
- biopsie médullaire (extraction d'un morceau de la crête iliaque) ;
- examen de la lignée myéloïde (à partir de la biopsie médullaire, examen de certaines cellules vitales de la moëlle : les érythroblastes dont dérivent les globules rouges, les mégacaryocytes dont dérivent les plaquettes, les cellules jeunes précurseurs des polynucléaires) ;
- biopsie ganglionnaire ;
- cytochimie du sang et de la moëlle (méthode de coloration de lames après étalement des cellules pour mettre en évidence certains enzymes et constituants cellulaires,

(1) - RAI K.R., SAURITSHY A., CRONKITA E.P. et al : *Clinical staging of chronic Lymphocytic Leukemia Blood* 46 : 219-234, 1975

ZIPPIN C. and CUTLER S.J. : *Survival in chronic lymphocytic leukemia Blood* 42 : 367-376, 1973

BOGGS D., SOFFERMAN S., WINTROBE M., CARTWRIGHT G. : *Factors influencing the duration of survival of patients with C.L.L. A. J. Med.* 40 : 243-254, 1966

notamment la coloration de SCHIFF (réaction caractéristique des aldéhydes), servant à montrer certains sucres) ;

- étude de l'immunité (tests sur la présence des anticorps).

Certaines variables sont caractéristiques de la L.L.C. ; d'autres sont moins importantes. Certains renseignements sont quantitatifs, d'autres qualitatifs. D'autre part, pour des raisons principalement de santé, tous les examens ne sont pas pratiqués sur tous les sujets.

3. Méthodes

Face à de telles données, nous avons choisi de les traiter par l'analyse des correspondances. Pour cela, nous avons d'abord construit les histogrammes de chaque variable afin de rendre toutes les variables qualitatives en en partageant en classes consécutives l'intervalle de variation. Au vu de l'histogramme et après discussion avec les médecins, nous avons déterminé un codage qualitatif de chaque variable. Les modalités de chaque variable sont exclusives mais ne recouvrent pas l'ensemble des sujets dans la mesure où, pour ne pas trop accroître le nombre des paramètres nous avons omis, pour chaque examen, la modalité correspondant à l'examen non pratiqué. Vu le grand nombre des variables comparé au nombre des sujets, nous avons comme objectif de réduire le nombre des classes sans perdre d'informations. Les variables les plus importantes sont subdivisées le plus finement ; d'autres jugées moins fondamentales sont mises en éléments supplémentaires, c'est à dire qu'elles n'interviennent pas dans la détermination des facteurs mais figurent sur les diagrammes.

Ceci aboutit, pour le questionnaire initial, à un tableau de données 0,1 de 102 individus et 91 modalités dont 24 en éléments supplémentaires (cf en annexe § 6.1, la liste des paramètres).

Dans l'étude de l'évolution de la maladie, nous n'avons disposé que de 90 dossiers. Pour chaque malade il y a de 2 à 9 questionnaires établis en général à un an d'intervalle. Les questionnaires évolutifs étant plus succincts que celui au moment du diagnostic, nous n'avons retenu que les variables figurant dans ceux-là. La subdivision en classes des variables est quelquefois affinée. Il y a alors 16 variables dont 2 en éléments supplémentaires ; soit 42 modalités dont 4 en éléments supplémentaires (cf annexe § 6.2). Le tableau à analyser est obtenu en juxtaposant les questionnaires de tous les malades à tous les stades d'évolution. On obtient un tableau 392x42 dont chaque ligne décrit un état d'un malade observé à l'un ou l'autre des stades de son évolution.

Remarque

Nous avons fait une analyse en juxtaposant les tableaux dans l'autre sens, c'est à dire en mettant sur chaque ligne deux descriptions successives afférent à un même sujet, afin d'étudier l'évolution des caractères ; mais cela ne nous a pas apporté de résultats saillants.

4. Résultats

4.1 Etude de la maladie au moment du diagnostic

Analyse du tableau de correspondance construit à partir du bilan initial sur les 102 individus. Les résultats les plus caractéristiques sont donnés par la projection des caractères et des individus sur les trois premiers axes.

Les 4 premières valeurs propres valent $\lambda_1 = 0,14$, $\lambda_2 = 0,12$, $\lambda_3 = 0,11$, $\lambda_4 = 0,09$ et les pourcentages d'inertie sont respectivement 8%, 7%, 6%, 5%.

4.1.1 Examen du plan engendré par les axes 1 et 2

Dans ce plan se distinguent nettement trois axes fondamentaux qui permettront de définir différents stades ou différentes formes de la maladie (cf. figure 1). Ceci se retrouve dans l'étude des questionnaires d'évolution, confirmant ainsi ces résultats et les précisant.

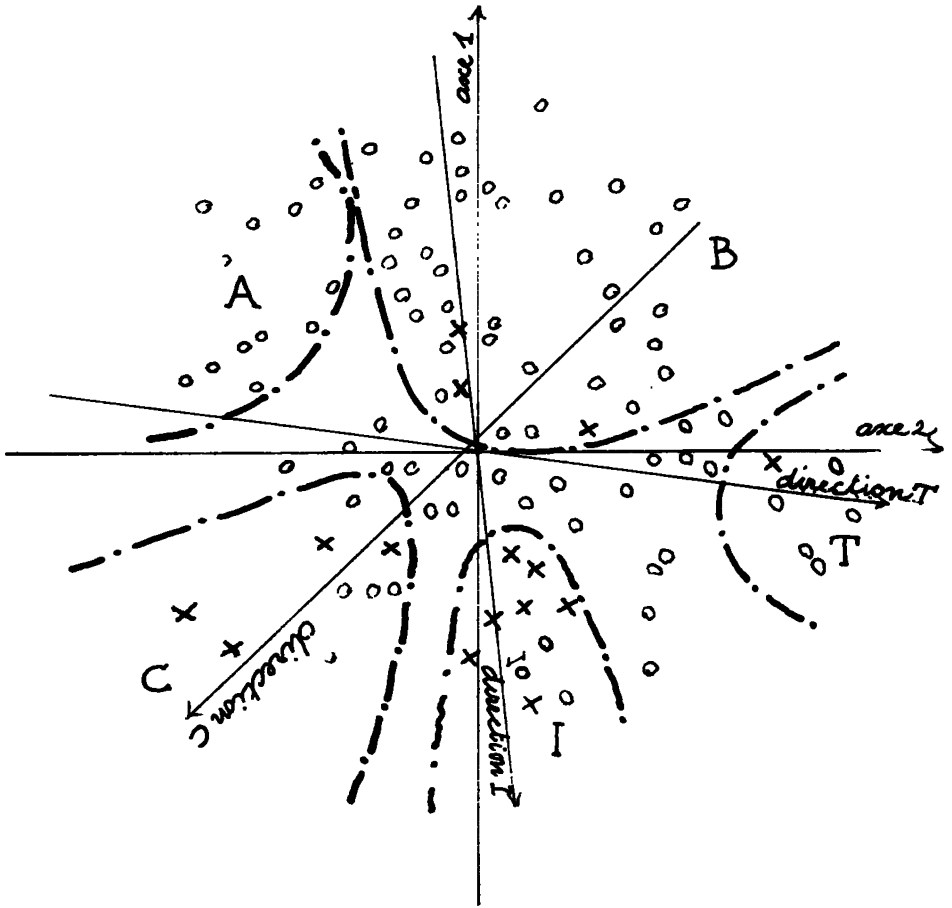


Figure 1.: analyse du tableau des 5 ans initiaux, $102 \times (67+24)$;
 102 malades \times 91 modalités (dont 24 en éléments supplémentaires).
 Plan des axes 1 et 2. Les symptômes s'organisent nettement suivant trois directions :

- I : infiltration des lymphocytes ;
- T : prolifération des ganglions ;
- C : atteinte cytotérique.

Quant aux sujets, pour la commodité de l'exposé, on a distingué quatre classes ou régions A, B, I, C. Sont marqués par (X) les sujets décédés des suites de la leucémie moins de trois ans après le diagnostic ; et par (o) ceux ayant survécu plus de trois ans.

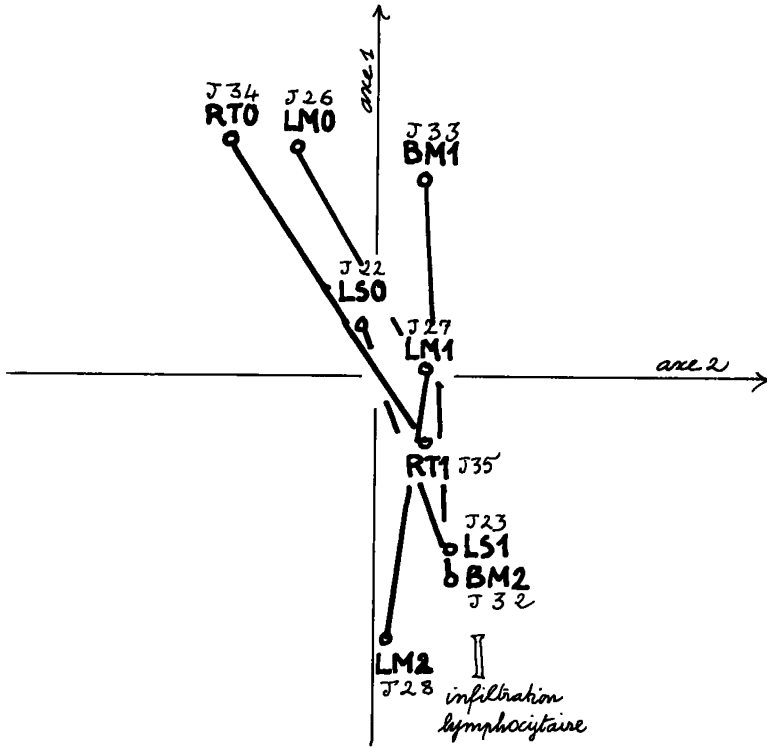


Figure 2: Analyse du tableau des bilans initiaux $102 \times (67 + 24)$,
 102 malades \times 91 modalités (dont 24 en éléments supplémentaires).
 Principales variables associées à la direction d'infiltration lym-
 phocytaire.

Nombre de lymphocytes dans le sang:

J22: inférieur à $50000/\text{mm}^3$; J23: supérieur à $50000/\text{mm}^3$.

Pourcentage de lymphocytes dans la moelle osseuse:

J26: $< 53\%$; J27: de 53% à 80% ; J28: $> 80\%$

Biopsie médullaire:

J32: infiltration diffuse; J33: infiltration nodulaire

Richesse en tissu myéloïde:

J34: normale; J35: aplasie ou hypoplasie

Au n° de chaque modalité est adjoindé une abréviation (J22:LS0)

- Presque confondu avec le premier axe d'inertie, un axe de gravité ou d'infiltration lymphocytaire (cf. figure 2). C'est en effet la direction dans laquelle s'inscrivent les modalités de chacune des variables fondamentales suivantes, dans le sens de gravité décroissante par rapport au premier axe d'inertie :

- nombre de lymphocytes dans le sang

J 22 inférieur à 50.000 mm^3 ; J 23 supérieur à 50.000 mm^3

- pourcentage de lymphocytes dans la moëlle en ponction :

J 26 inférieur à 53%

J 27 compris entre 53% et 80%

J 28 supérieur à 80%

- biopsie médullaire

J 33 infiltration nodulaire ; J 32 infiltration diffuse

Les modalités d'autres variables s'inscrivent aussi dans cette direction :

Richesse en tissu myéloïde

J 34 normale

J 35 aplasie ou hypoplasie, c'est à dire destruction totale ou partielle de la lignée myéloïde.

Pourcentage dans le sang de cellules colorées par le P.A.S. (Réactif de Schiff) :

J 49 normal ; J 48 insuffisant

Pourcentage de cellules colorées par le P.A.S. dans la moëlle

J 51 normal ; J 50 insuffisant

Vitesse de sédimentation

J 90 normale ; J 91 trop rapide

Hépatomégalie

J 10 inférieur à 12 cm ; J 11 supérieur à 12 cm

Tous ces examens sont donc étroitement corrélés. Puisque certains sont douloureux comme la biopsie médullaire, ils peuvent être éventuellement omis et remplacés par d'autres parmi les précités.

- Dans une direction intermédiaire entre le deuxième axe et la deuxième bissectrice, s'inscrit la prolifération ganglionnaire (cf. figure 3) ; les modalités de l'examen clinique des ganglions s'échelonnent dans le sens d'une prolifération croissante par rapport au deuxième axe :

J 4 ganglions de diamètre inférieur à 0,5 cm

J 5 ganglions de diamètre supérieur à 0,5 cm dans quelques territoires

J 6 ganglions généralisés

J 7 ganglions tumoraux ou de diamètre supérieur à 5 cm

Sont très corrélées avec cet examen, les variables suivantes :

- lymphographie

J 17 normale ; J 21 aspect limité

J 18 L.L.C. I, c'est à dire avec des ganglions hypertrophiés

J 19 L.L.C. II, c'est à dire avec un aspect lacunaire

J 20 L.L.C. de type sarcome

- biopsie ganglionnaire

J 38 normale ou douteuse

J 39 homogénéisation du ganglion par les lymphocytes sans destruction de son architecture

J 40 l'architecture du ganglion est détruite par les lymphocytes qui dépassent la capsule ainsi que l'âge, la maladie étant plus grave chez les sujets les plus âgés.

Là aussi ces liens étroits entre certains examens permettent d'en réduire le nombre et de bien en contrôler les résultats.

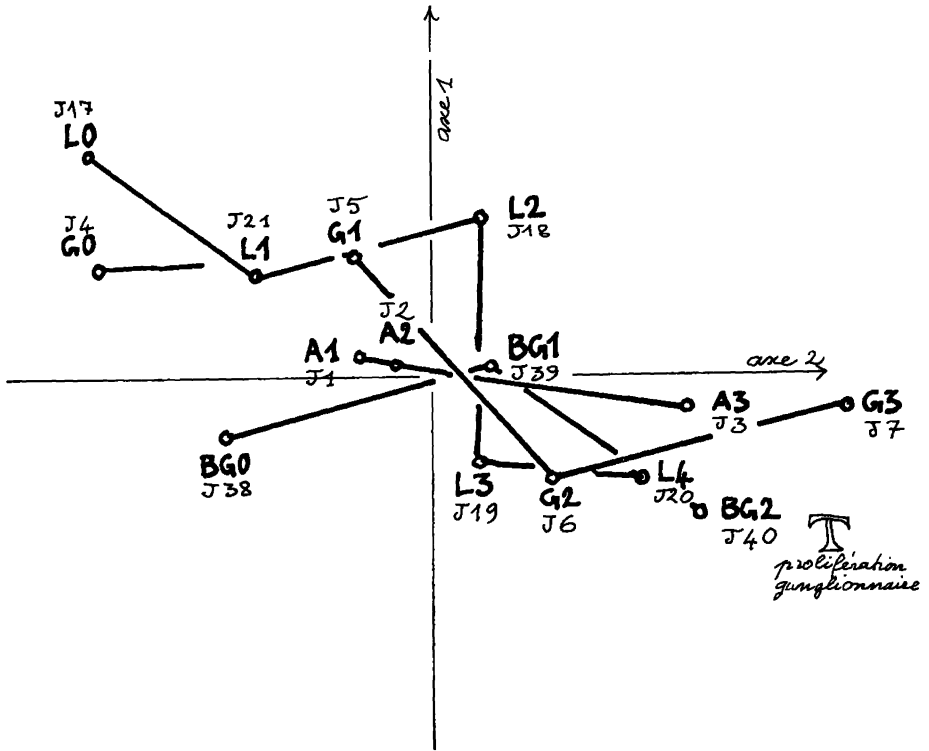


Figure 3. Analyse du tableau des bilans initiaux $102 \times (67+24)$
 102 malades \times 91 modalités (dont 24 en éléments supplémentaires)
 Principales variables associées à la direction de prolifération gan-
 glionnaire (cf 56.1.) :

Lymphographie :

J17: normale ; J21: aspect limité ; J18: LLC I ; J19: LLC II ; J20: LLC type sarcome.

Ganglions :

J4: non atteints ; J5: diam $>$ 5mm/places ; J6: gg lions généralisés ; J7: gg lions tumoraux.

Biopsie ganglionnaire

J38: normale ; J39: homogénéisation ; J40: dépassement de capsule.

Âge

J1: moins de 56 ans ; J2: 56 ans $<$ âge $<$ 69 ans ; J3: âge $>$ 69 ans.

Au n° de chaque modalité est adjointe une abréviation.

- Enfin, toujours dans ce plan, s'inscrit sur une troisième direction la gravité d'atteintes cytopéniques et immunologiques (cf. figure 4) caractérisée surtout par l'anémie

- J 58 sans anémie
- J 56 anémie centrale
- J 57 anémie périphérique

et la thrombopénie

- J 61 sans thrombopénie
- J 59 thrombopénie centrale
- J 60 thrombopénie périphérique ;

sont aussi dirigées suivant cette direction les modalités du taux d'hémoglobine, du taux de réticulocyte du test de Coombs, détectant, s'il est positif, la présence d'auto-anticorps contre les globules rouges ainsi que les variables telles que l'amaigrissement, la splénomégalie et le test de varidase, test cutané d'immunité.

Cette dernière direction est approximativement celle de la première bissectrice des axes 1 et 2.

Ces trois directions permettent aussi de classer les individus en cinq régions principales, celles-ci n'étant toutefois pas très nettes et ne permettant pas de classer tous les malades (cf. figure 1).

Les limites de ces zones étant un peu arbitraires, il est difficile de préciser exactement le nombre d'individus y figurant et le nombre de ceux qui sont morts moins de trois ans après le diagnostic.

Nous avons tout de même choisi des délimitations.

La région A rassemble les paramètres correspondant aux examens subnormaux ; sur 11 individus situés dans cette zone on ne trouve aucun malade décédé dans les trois premières années des suites de la leucémie.

La région B rassemble les paramètres correspondant à des examens normaux ou à des atteintes légères. Beaucoup d'individus (37) se situent dans cette région. Parmi eux trois seulement sont morts moins de trois ans après le diagnostic.

La région T rassemble les paramètres signalant une leucémie accompagnée d'un sarcome (cancer des ganglions). Peu d'individus se situent dans cette zone (6 dont un décédé).

La région I est la région d'une très grande infiltration des lymphocytes ; la plupart des individus qui y figurent sont décédés moins de trois ans après le diagnostic (7 sur 10).

La région C, enfin, rassemble les paramètres révélant de très graves atteintes cytopéniques ou immunologiques. Les malades de cette zone sont en grande partie morts dans les trois premières années (4 sur 9).

4.1.2 Examen du plan engendré par les axes 1 et 3

L'axe 3 apporte un important complément d'information sur la forme d'atteinte cytopénique du malade. La cytopénie est une diminution du nombre de globules rouges (anémie), de globules blancs (leucopénie) ou de plaquettes (thrombopénie). Elle est due à des déficiences de la moëlle du sujet, c'est à dire un défaut de production ; ou, au contraire, à la production d'autoanticorps qui détruisent les globules. Il y a essentiellement deux forme de cytopénie :

- La cytopénie centrale qui est due à la non production des cellules de la lignée myéloïde : les érythroblastes précurseurs des globules rouges, les mégacaryocytes précurseurs des plaquettes et les précurseurs des polynucléaires.

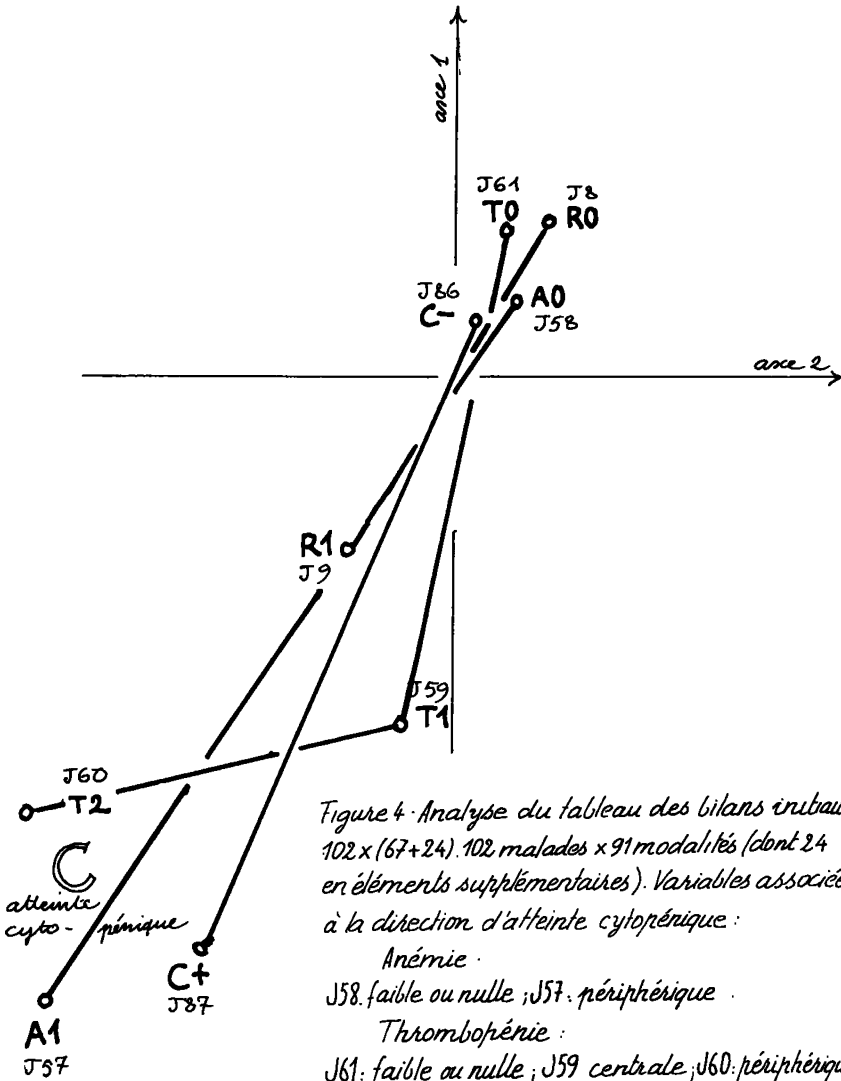


Figure 4. Analyse du tableau des bilans irubaux 102 x (67+24). 102 malades x 91 modalités (dont 24 en éléments supplémentaires). Variables associées à la direction d'atteinte cytopénique :

Anémie :

J58. faible ou nulle ; J57. périphérique .

Thrombopénie :

J61. faible ou nulle ; J59 centrale ; J60. périphérique.

Test de Coombs :

J86 négatif ; J87 positif

Rate :

J8. de taille normale ; J9 grosse rate .

Au n° de chaque modalité est adjointe une abréviation (e.g. C+ à J87).

- La cytopénie périphérique qui est la destruction des globules rouges, globules blancs ou plaquettes du sang, due à des autoanticorps qui sont des immunoglobulines.

Dans ce plan 1x3, on distingue nettement deux directions caractérisant ces deux atteintes (cf. figure 5)

- une direction de cytopénie centrale parallèle à la première bissectrice des axes 1 et 3 oppose les paramètres n'indiquant aucune atteinte cytopénique, aux paramètres révélant une cytopénie centrale situés du côté du troisième axe négatif.

Sont orientées suivant cette direction les modalités des variables suivantes :

Anémie

J 58 sans anémie ; J 56 anémie centrale

Thrombopénie

J 61 sans thrombopénie ; J 59 thrombopénie centrale

Taux de γ -globuline

J 71 normal ; J 70 abaissé

ainsi que des variables liées à l'infiltration lymphocytaire :

Nombre de lymphocytes dans le sang

Pourcentage de lymphocytes dans la moëlle en ponction

Biopsie médullaire

J 33 infiltration nodulaire ; J 32 infiltration diffuse

- une direction de cytopénie périphérique parallèle à la deuxième bissectrice opposant les paramètres correspondant à des examens normaux aux paramètres révélant une cytopénie périphérique situés du côté du troisième axe positif. Suivent cette direction les variables suivantes :

Anémie :

J 58 sans anémie ; J 57 anémie périphérique

Thrombopénie :

J 61 sans thrombopénie ; J 60 thrombopénie périphérique

Test de Coombs :

J 86 négatif ; J 87 positif

Test de varidase :

J 69 positif ; J 68 négatif

Vitesse de sédimentation :

J 90 normale ; J 91 excessive

On constate d'autre part que l'axe dit de prolifération ganglionnaire est à peu près orthogonal à ce plan, ce qui révèle l'indépendance relative entre la prolifération des ganglions et la distinction entre les cytopénies centrale et périphérique.

Si l'on regarde la projection des individus sur ce plan on constate : (figure 6)
- que les individus ayant survécu au moins trois ans après le diagnostic de la leucémie, se situent principalement vers la région X caractérisée par l'absence d'atteintes cytopéniques.

- que les malades décédés dans les trois premières années se répartissent autour des deux directions XY et XZ de cytopénie périphérique et centrale : quelques uns seulement sont proches du centre, aucun n'est au coeur de la région X.

C'est dire la gravité d'un diagnostic de cytopénie pour un malade. Ceci est un résultat nouveau mis en évidence par cette analyse et confirmé par l'étude de l'évolution de la maladie. Il peut, bien sûr, avoir une influence sur la thérapeutique à envisager dans le cas d'un tel diagnostic.

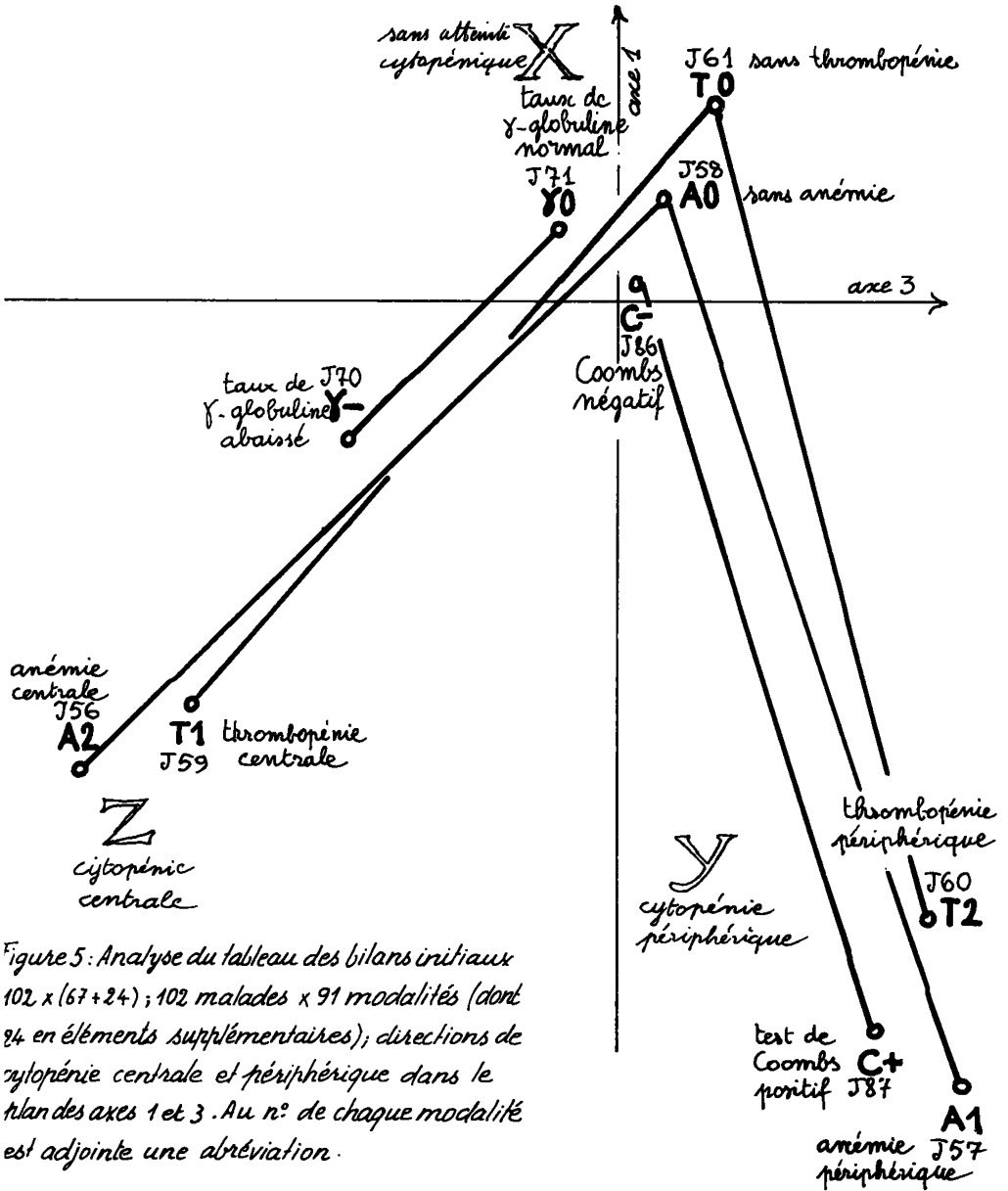


Figure 5: Analyse du tableau des bilans initiaux 102 x (67 + 24); 102 malades x 91 modalités (dont 24 en éléments supplémentaires); directions de cytopénie centrale et périphérique dans le plan des axes 1 et 3. Au n.º de chaque modalité est adjointe une abréviation.

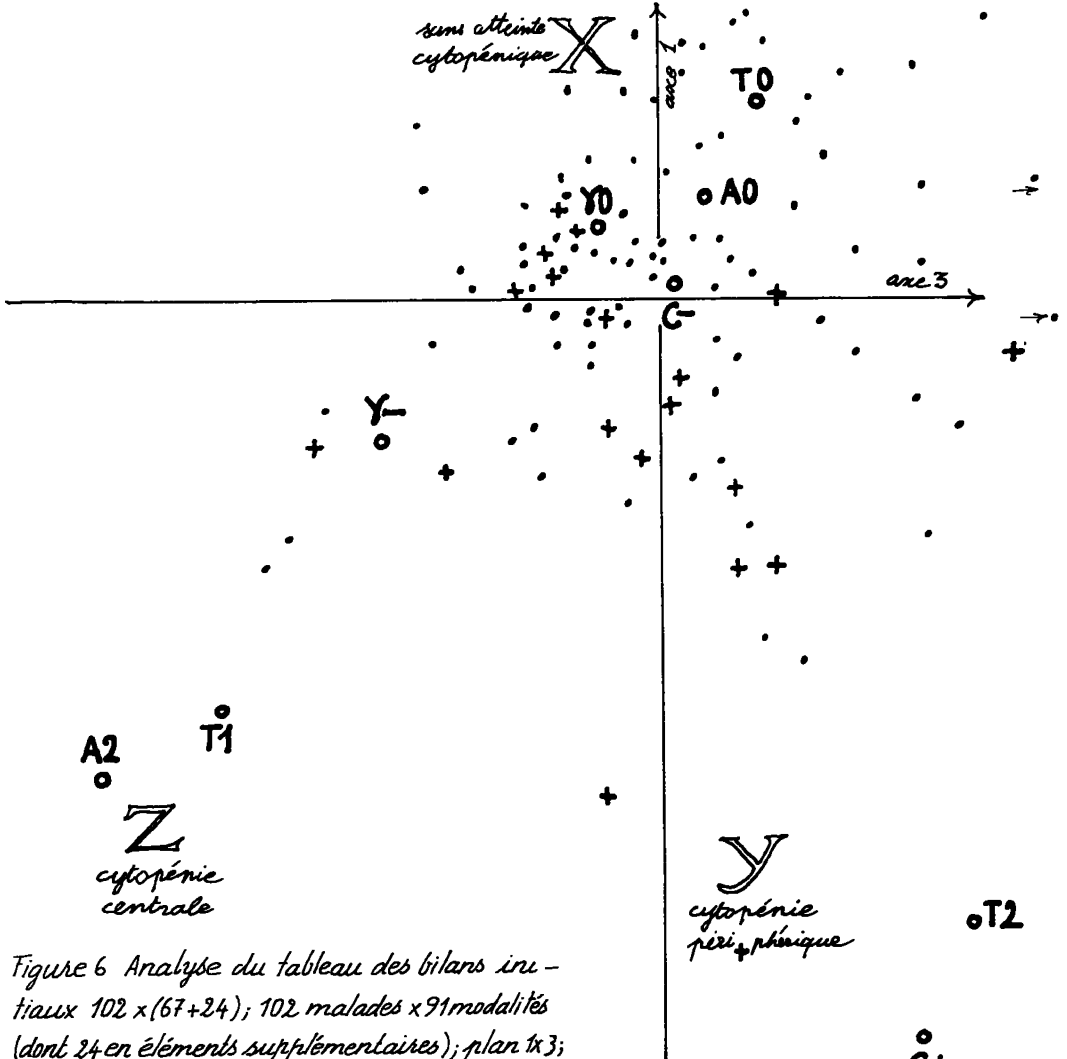


Figure 6 Analyse du tableau des bilans intra-
 traux 102 x (67+24); 102 malades x 91 modalités
 (dont 24 en éléments supplémentaires); plan 1x3;
 (cf fig. 5. Par rapport aux régions X, Y, Z (cyto-
 pénie nulle, centrale, périphérique) et aux mo-
 dalités qui les caractérisent, on a placé les
 malades ayant survécu moins de quatre
 ans (+) et les survivants (•).

4.2 Etude de l'évolution de la Leucémie Lymphoïde Chronique

Les valeurs propres de cette analyse sont légèrement plus élevées que pour la précédente : $\lambda_1 = 0,28$; $\lambda_2 = 0,18$; $\lambda_3 = 0,14$; $\lambda_4 = 0,13$; ainsi que les pourcentages d'inertie extraits.

Là aussi, les résultats intéressants nous sont surtout parvenus des trois premiers axes et plus particulièrement de l'examen de la projection des individus sur le premier plan factoriel.

4.2.1 Examen du plan formé par les axes 1 et 2

L'étude des projections des paramètres sur ce plan permet de retrouver l'échelle de gravité dirigée cette fois-ci parallèlement à la première bissectrice ; les modalités les plus inquiétantes étant du côté du premier axe négatif. Ces paramètres déterminent aussi dans le plan deux régions assez bien individualisées, rassemblant l'une, les paramètres correspondant aux examens normaux, l'autre, les symptômes inquiétants.

En observant simultanément les projections sur ce plan des individus et des caractères (cf. figures 7 et 8), on distingue quatre zones :

- Dans la région A se situent essentiellement les malades au moment du bilan initial. Les modalités de cette région correspondent à des examens anormaux mais non aux symptômes les plus alarmants.

- La région B rassemble les modalités normales des variables. On trouve peu de décès dans cette zone. C'est une zone de rémission.

- Dans la région D se concentre la plupart des décès. Les modalités situées dans cette zone correspondent à des symptômes très inquiétants : grosse rate, cytopénie, test de Coombs positif.

- Enfin la zone C est plutôt une région de transition ; s'y projettent beaucoup d'individus encore vivants lors de leur dernier examen en date.

Si nous regardons plus précisément l'évolution des malades décédés moins de quatre ans après le premier diagnostic, des suites de leur leucémie (cf. figure 7) nous constatons que les types d'évolution sont assez similaires.

- La plupart (7) sont dans la région A au moment du bilan initial et très rapidement évoluent vers la zone D où ils meurent. Très analogue est l'évolution des trois qui, dès leur diagnostic, sont situés dans la région D et meurent sans sortir de cette zone.

- Un seulement étant situé en zone A au moment du diagnostic évolue vers la région B et y meurt.

- Trois sont issus de la zone A et évoluent directement vers la région C où ils meurent.

- Un malade se trouvant d'abord en région A passe en zone C puis en zone D où il meurt. Presque similairement, un dernier se trouvant d'abord en région D améliore son état et passe en zone C puis rechute et meurt en zone D.

L'évolution des malades ayant survécu plus de quatre ans est plus complexe : ils sont plus nombreux et il y a donc plus de cas particuliers. La figure 8 schématise l'évolution de tous ces malades. Elle met en évidence trois types d'évolution :

- Les individus issus de la zone A qui évoluent directement vers la région C.

- Ceux qui, issus de la région A, passent d'abord par la région B avant d'aller en zone C.

- Et ceux qui, situés en zone A lors du bilan initial, passent d'abord en zone C pour se diriger ensuite vers la région B. Ces malades sont alors en rémission.

Il y a aussi plusieurs individus qui passent par la région D : leur état

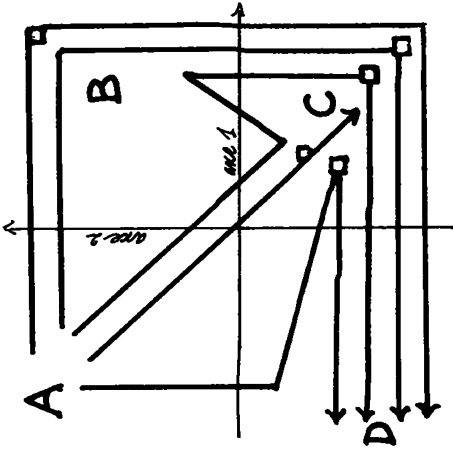


Figure 7

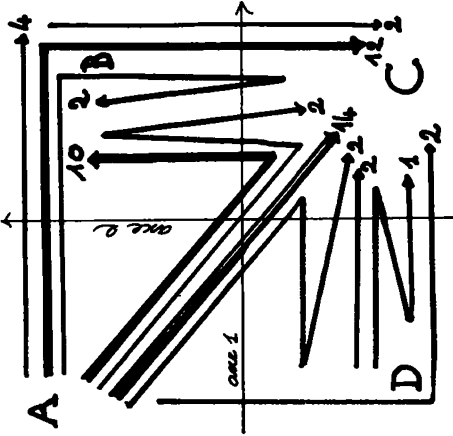


Figure 8

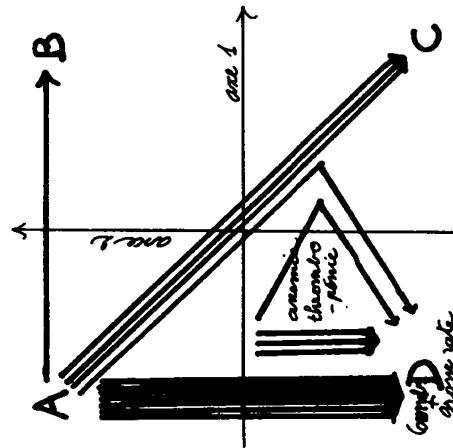


Figure 9

Analyse du tableau des évolutions de 90 malades; 392 x (38 + 4), 392 états x 4 = 2 modalités (dont 4 en éléments supplémentaires); schéma des trajectoires des malades.
 À gauche, figure 7, les malades morts moins de 4 ans après le diagnostic.
 Au centre, figure 8, les malades encore vivants 4 ans après le diagnostic; une flèche marquée d'un nombre schématise la trajectoire de plusieurs malades ayant connu des évolutions analogues.
 À droite, figure 9, des malades décédés après plus de 4 ans de maladie; un carré □ représente leur position au bout de 4 ans.

s'améliore et ils évoluent vers la zone C. C'est l'étude de ces types d'évolution qui nous a conduit à considérer la région C comme une région de transition.

Cinq individus sont décédés après plus de quatre ans de maladie. Nous pouvons regarder leur évolution (cf. figure 9). Ils sont tous situés en zone A lors du bilan initial et quatre d'entre eux meurent dans la région D, le cinquième en zone C. D'autre part, au bout de quatre ans, quatre d'entre eux sont en zone C. Cette dernière figure n'est pas très significative, car peu d'individus ont pu être suivis plus de quatre ans. Mais elle permet de modérer un certain optimisme sur la région C.

4.2.2 Examen du plan 1 x 3

Nous avons déjà vu que l'axe 1 était très voisin d'un axe de gravité, et donc gardait à peu près la même signification que dans la première analyse, alors que les variables avaient été notablement modifiées. Cette stabilité se confirme dans l'étude du plan 1x3. En effet, on retrouve la même zone d'examen satisfaisants située du côté du premier axe positif ; et le troisième axe oppose toujours la cytopénie centrale située du côté négatif à la cytopénie périphérique située du côté positif.

Dans la région de cytopénie centrale nous trouvons les modalités suivantes :

HG 3 anémie centrale
 RT 3 hypoplasie
 PY 2 pourcentage des lymphocytes dans la moëlle compris entre 53% et 80%
 LY 2 nombre de lymphocytes dans le sang supérieur à 50.000/mm³
 RA 2 splénomégalie
 CO 1 test de Coombs négatif
 EG 2 mauvais état général
 GL 3 taux de γ -globuline excessif
 IF 1 infection

La région de cytopénie périphérique est caractérisée surtout par :

HG 2 anémie périphérique

On y trouve aussi les paramètres :

CO 2 test de Coombs positif
 GL 1 taux de γ -globuline insuffisant
 PY 3 pourcentage de lymphocytes dans la moëlle supérieur à 80%
 FO 2 hépatomégalie

L'infiltration médullaire EM 1 est située à la frontière des deux zones.

C'est vers ces deux régions qu'évolue la plupart des malades morts lors de l'étude. Sur 9 individus figurant en zone 3 lors du dernier examen, 9 sont décédés. Sur 16 figurant en zone 2 lors du dernier examen, 12 sont décédés.

5. Conclusion de cette étude sur la L. L. C.

L'analyse des correspondances a mis en évidence trois variables médicales fondamentales:

- . la prolifération ganglionnaire
- . l'infiltration lymphocytaire
- . la cytopénie, qui se subdivise en :
 cytopénie centrale et cytopénie périphérique.

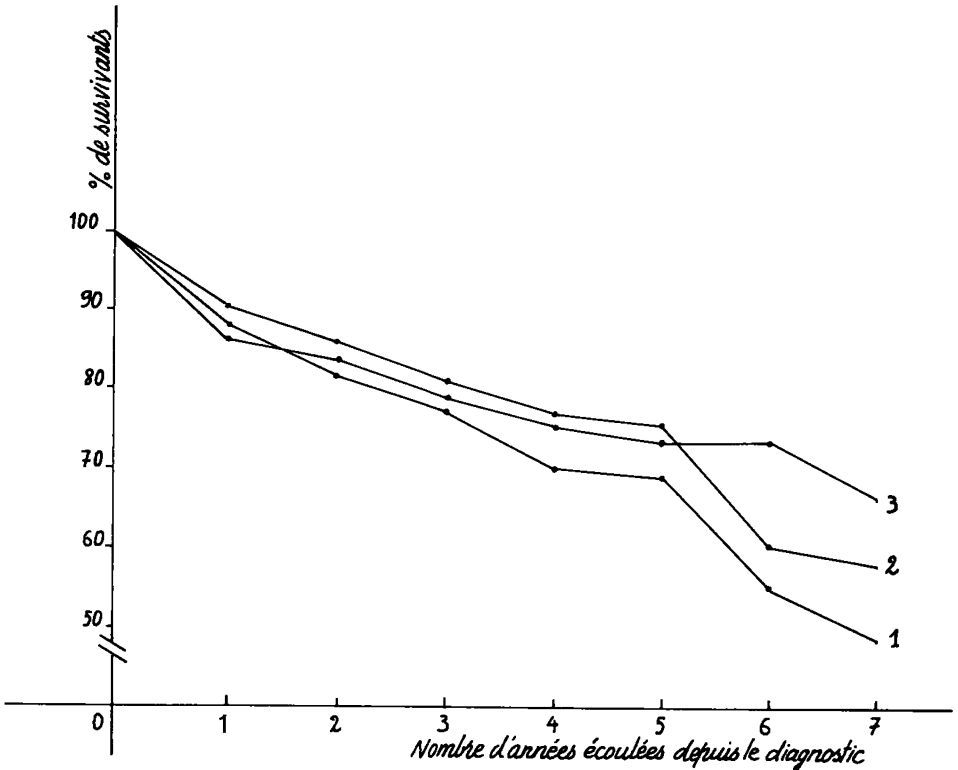
- En montrant les fortes corrélations existant entre ces variables et certains examens, l'analyse a permis de proposer de limiter le nombre de ceux-ci ; et notamment est apparue la faible utilité de certains examens compliqués et douloureux tels que la lymphographie ou la biopsie médullaire lorsqu'on en a effectué d'autres qui leurs sont très liés : examen clinique, hémogramme et ponction de moëlle. Les seuls examens simples : examen clinique, hémogramme, myélogramme, test de Coombs, taux de γ -globuline, permettent à eux seuls un diagnostic sur les trois variables fondamentales.

- Par contre, aucune classification des malades n'est nette et ne permet de définir différentes subdivisions de la leucémie lymphoïde chronique.

- L'analyse a mis en évidence l'extrême importance du diagnostic de cytopénie qui est de très mauvais présage. Ceci avait déjà été suggéré par certains médecins,

mais non montré de manière aussi nette.

- L'étude de l'évolution de la maladie a fait ressortir une région de grande gravité : la région D, et associé à cette région, un certain nombre de symptômes : grosse rate et cytopénie. Ce sont donc ces symptômes qu'il faut traiter en priorité lorsqu'un sujet évolue vers cette zone. Les essais de radiothérapie de la rate sont notamment assez concluants.



Courbes de survie établie pour 102 malades :

- 1: toutes causes de décès
- 2: décès imputable à la leucémie ; (les sujets décédés d'autre cause étant relégués)
- 3: malades ayant moins de 15000 lymphocytes par mm^3 de sang lors du diagnostic.

N.B. Dans les conditions de la présente enquête, les courbes ci-dessus ne représentent pas des probabilités précises: elles n'ont que valeur indicative.

6. Annexe : Liste des variables et graphiques complets

Dans la présente annexe, on donne au § 6.1, la liste complète des 91 modalités présentes dans le tableau des bilans initiaux ; puis, au § 6.2 la liste des 42 modalités utilisées dans l'analyse des évolutions ; enfin des graphiques complets, qui à la différence de ceux du § 4, comportent toutes ces modalités.

6.1 Liste des variables - Bilan initial

(les caractères mis en éléments supplémentaires ont la lettre S devant leur n°)

Age

- J 1 de 34 à 56 ans
- J 2 de 56 à 69 ans
- J 3 plus de 69 ans

Ganglions superficiels

- J 4 ganglions non atteints ou de diamètre inférieur à 5 mm.
- J 5 ganglions de diamètre supérieur à 5 mm. dans quelques territoires
- J 6 ganglions généralisés
- J 7 ganglions tumoraux (de diamètre supérieur à 5 cm.)

Rate

- J 8 rate de taille normale
- J 9 grosse rate

Foie

- J 10 de longueur inférieure à 12 cm.
- J 11 de longueur supérieure à 12 cm.

Amaigrissement

- J 12 pas d'amaigrissement
- J 13 amaigrissement

Poumons

- J 14 normaux
- J 15 atteinte médiastinale
- J 16 autres anomalies

Lymphographie

- J 17 normale
- J 18 LLC I (c'est à dire avec des ganglions hypertrophiés)
- J 19 LLC II (c'est à dire avec un aspect lacunaire)
- J 20 LLC de type sarcome
- J 21 aspect limité

Nombre de lymphocytes dans le sang

- J 22 moins de 50.000 par mm³
- J 23 plus de 50.000 par mm³

Présence de grands lymphocytes ou d'éléments jeunes dans le sang

- J 24 non
- J 25 oui

Pourcentage de lymphocytes dans la moëlle

- J 26 inférieur à 53%
- J 27 compris entre 53 et 80%
- J 28 supérieur à 80%

Pourcentage des plasmocytes dans la moëlle

- S 29 inférieur à 3%
- S 30 supérieur à 3%

Biopsie médullaire

- J 31 pas d'infiltration lymphocytaire
- J 32 infiltration diffuse
- J 33 infiltration nodulaire

Richesse en tissu myéloïde

- J 34 normale
- J 35 hypoplasie ou aplasie

Grands lymphocytes ou éléments jeunes détectés dans la biopsie médullaire

- J 36 non
- J 37 oui

Biopsie ganglionnaire

- J 38 résultat normal ou douteux
- J 39 homogénéisation du ganglion par les lymphocytes
- J 40 dépassement de la capsule

Grands lymphocytes ou éléments jeunes détectés dans la biopsie ganglionnaire

- S 41 non
- S 42 oui
- S 43 plasmocytose

Suspicion de Richter (i.e. de cancérisation d'un ganglion lymphatique)

- J 44 non
- J 45 oui

Eléments jeunes ou grands lymphocytes détectés dans l'histologie ganglionnaire

- J 46 non
- J 47 oui

Cytochimie : pourcentage de cellules du sang colorées par le P.A.S. (réactif de Schiff)

- S 48 inférieur à 10%
- S 49 supérieur à 10%

Cytochimie : pourcentage de cellules de la moëlle colorées par le P.A.S. (réactif de Schiff).

- S 50 inférieur à 10%
- S 51 supérieur à 10%

Etude en microscopie électronique : nombre de populations

- S 52
- S 53

Taux d'hémoglobine dans le sang

- J 54 inférieur à 12g/l
- J 55 supérieur à 12g/l

Anémie

- J 56 anémie centrale
- J 57 anémie périphérique
- J 58 anémie nulle

Thrombopénie (déficience en plaquettes)

- J 59 thrombopénie centrale
- J 60 thrombopénie périphérique
- J 61 thrombopénie nulle

Test de Schick (réaction immunologique, pour la diphtérie)

- S 62 négatif
- S 63 positif

P.A.A. (Polioyéélite antérieure aiguë ; réaction immunologique)

- S 64 négatif
- S 65 positif

I.D.R. Tuberculine (cutiréaction)

J 66 négatif

J 67 positif

Varidase

J 68 négatif

J 69 positif

Taux de γ -globuline

J 70 inférieur à 7g/l

J 71 compris entre 7 et 15g/l

J 72 supérieur à 15g/l

Ig. M (immunoglobuline M)

S 73 normales

S 74 diminuées

S 75 augmentées

Ig. G.

S 76 normales

S 77 diminuées

S 78 augmentées

Ig. A.

S 79 normales

S 80 diminuées

S 81 augmentées

Présence d'un pic (à l'électrophorèse des immunoglobulines)

J 82 non

J 83 oui

Examens d'auto-immunité

J 84 négatif pour les 4 tests

J 85 positif à l'un au moins des tests

Test de Coombs (auto-immunité pour les érythrocytes)

J 86 négatif

J 87 positif

Test de la toxoplasmose (test immunologique)

J 88 négatif

J 89 positif

Vitesse de sédimentation

J 90 inférieure à 25 mm par heure

J 91 supérieure à 25 mm par heure

6.2 Liste des variables - Evolution de la maladie

Ganglions superficiels

GG 1 non atteints ou de diamètre inférieur à 5 mm

GG 2 de diamètre supérieur à 5 mm dans le même territoire

GG 3 atteinte de plusieurs territoires

GG 4 ganglions généralisés

GG 5 ganglions tumoraux

Rate

RA 1 pas de rate

RA 2 rate au dessus de l'horizontale de l'ombilic

RA 3 rate en dessous de l'horizontale de l'ombilic

Foie

FO 1 inférieur à 12 cm

FO 2 supérieur à 12 cm

Hémoglobine en g. et anémie

HG 1 pas d'anémie

HG 2 anémie périphérique (Hémolyse)

HG 3 pas d'hémolyse

Complications depuis le dernier examen

- IF 1 infection
- IF 2 autre complication
- IF 3 pas de complication

Nombre de polynucléaires dans le sang

- PL 1 inférieur à 2000 par mm^3 de sang
- PL 2 compris entre 2000 et 4000 par mm^3 de sang
- PL 3 supérieur à 4000 par mm^3

Nombre de lymphocytes dans le sang

- LY 1 inférieur à 50.000 par mm^3
- LY 2 supérieur à 50.000 par mm^3

Nombre de plaquettes dans le sang

- PQ 1 inférieur à 110.000 par mm^3
- PQ 2 supérieur à 110.000 par mm^3

Pourcentage de lymphocytes dans la moëlle

- PY 1 inférieur à 53%
- PY 2 compris entre 53 et 80%
- PY 3 supérieur à 80%

Pourcentage de plasmocytes dans la moëlle

- PP 1 inférieur à 3%
- PP 2 supérieur à 3%

Biopsie médullaire

- BM 1 infiltration
- BM 2 sans infiltration

Richesse en tissu myéloïde

- RT 1 normale
- RT 2 aplasie
- RT 3 hypoplasie

Taux de γ -globulines

- GL 1 inférieur à 7 g/l
- GL 2 compris entre 7 et 15 g/l
- GL 3 supérieur à 15 g/l

Examen Coombs

- CO 1 négatif
- CO 2 positif

Etat général

- EG 1 bon
- EG 2 mauvais

Autres localisations

- AL 1 pas d'autre localisation
- AL 2 autres localisations

AXE HORIZONTAL(2)---AXE VERTICAL(1)---TITRE: LEUCEMIES LYMPHOIDES CHRONIQUES BILAN INITIAL

LARGEUR= 2.82761 HAUTEUR= 2.87759 -NOMBRE DE POINTS= 91

