



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



ANNEE : 2018

THESE N° :398

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE LA LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle LACHGAR Samia

Née le 02 Avril 1991 à Rabat

De l'Ecole Royale du Service de Santé Militaire- Rabat

Pour L'obtention du diplôme de Docteur En Médecine

Mot clés : Leucémie lymphoïde chronique ; Diagnostic ; lymphocyte B, TP53,
Délétion 17p, Syndrome lymphoprolifératif chronique.

Membre du jury:

Mr A. MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Mr A. JAIDI

Professeur d'Hématologie Biologique

Mme S. BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

Mme M. NAZIH

Professeur Agrégée en Hématologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

وَيَسْأَلُونَكَ عَنِ الرُّوحِ قُلِ الرُّوحُ مِنْ أَمْرِ رَبِّي وَمَا أُوتِيتُمْ مِنَ الْعِلْمِ إِلَّا قَلِيلًا .

صدق الله العظيم.

سورة الإسراء الآية ﴿٨٥﴾



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT



DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969	: Professeur_Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013	: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Toufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Jamal TAOUFIK

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - Clinique Royale
Anesthésie - Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUY Mohamed

Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine-Interne
Gynécologie - Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir. du CEDOC
Directeur du Médicament

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya
 Pr. GHAFIR Driss*
 Pr. JIDDANE Mohamed
 Pr. TAGHY Ahmed
 Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
 Pr. BEN RAIS Nozha
 Pr. CAOUI Malika
 Pr. CHRAIBI Abdelmjid
 Pr. EL AMRANI Sabah
 Pr. EL BARDOUNI Ahmed
 Pr. EL HASSANI My Rachid
 Pr. ERROUGANI Abdelkader
 Pr. ESSAKALI Malika
 Pr. ETTAYEBI Fouad
 Pr. HASSAM Badredine
 Pr. IFRINE Lahssan
 Pr. MAHFOUD Mustapha
 Pr. RHRAB Brahim
 Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
 Pr. ABDELHAK M'barek
 Pr. BENTAHILA Abdelali
 Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
 Pr. LAKHDAR Amina
 Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
 Pr. AMRAOUI Mohamed
 Pr. BAIDADA Abdelaziz
 Pr. BARGACH Samir
 Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
 Pr. EL MESNAOUI Abbes
 Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 Pr. HDA Abdelhamid*
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. OUAZZANI CHAHIDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
 Pr. BELKACEM Rachid
 Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan

Cardiologie
 Médecine Interne
 Anatomie
 Chirurgie Générale
 Microbiologie

Radiothérapie
 Biophysique
 Biophysique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la FMPA*
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie-Orthopédie
 Radiologie
 Chirurgie Générale - *Directeur du CHIS-Rabat*
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie - Orthopédie
 Gynécologie - Obstétrique
 Dermatologie

Urologie *Directeur Hôpital My Ismail Meknès*
 Chirurgie - Pédiatrique
 Pédiatrie
 Gynécologie - Obstétrique
 Traumatologie - Orthopédie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Cardiologie *Inspecteur du Service de Santé des FAR*
 Urologie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale

Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Pédiatrie
Radiologie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur Hôp.Mil. d'Instruction Med V Rabat*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp.Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp.Cheikh Zaid*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr.ZOHAIR ABDELLAH *

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair

ORL

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - *Directeur Hôp. d'Enfants Rabat*
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie - *Directeur Hôpital Ibn Sina*
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique

Pr. EL HAOURI Mohamed *

Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Pr. HAJJI Zakia

Pr. IKEN Ali

Pr. JAAFAR Abdeloihab*

Pr. KRIOULE Yamina

Pr. MABROUK Hfid*

Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*

Pr. OUJILAL Abdelilah

Pr. RACHID Khalid *

Pr. RAISS Mohamed

Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*

Pr. RHOU Hakima

Pr. SIAH Samir *

Pr. THIMOU Amal

Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan

Pr. AMRANI Mariam

Pr. BENBOUZID Mohammed Anas

Pr. BENKIRANE Ahmed*

Pr. BOULAADAS Malik

Pr. BOURAZZA Ahmed*

Pr. CHAGAR Belkacem*

Pr. CHERRADI Nadia

Pr. EL FENNI Jamal*

Pr. EL HANCHI ZAKI

Pr. EL KHORASSANI Mohamed

Pr. EL YOUNASSI Badreddine*

Pr. HACHI Hafid

Pr. JABOUIRIK Fatima

Pr. KHARMAZ Mohamed

Pr. MOUGHIL Said

Pr. OUBAAZ Abdelbarre *

Pr. TARIB Abdelilah*

Pr. TIJAMI Fouad

Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah

Pr. AL KANDRY Sif Eddine*

Pr. ALLALI Fadoua

Pr. AMAZOUZI Abdellah

Pr. AZIZ Noureddine*

Pr. BAHIRI Rachid

Pr. BARKAT Amina

Pr. BENYASS Aatif

Pr. DOUDOUH Abderrahim*

Dermatologie

Gynécologie Obstétrique

Ophthalmologie

Urologie

Traumatologie Orthopédie

Pédiatrie

Traumatologie Orthopédie

Gynécologie Obstétrique

Oto-Rhino-Laryngologie

Traumatologie Orthopédie

Chirurgie Générale

Pneumo-phtisiologie

Néphrologie

Anesthésie Réanimation

Pédiatrie

Chirurgie Générale

Ophthalmologie

Anatomie Pathologique

Oto-Rhino-Laryngologie

Gastro-Entérologie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Neurologie

Traumatologie Orthopédie

Anatomie Pathologique

Radiologie

Gynécologie Obstétrique

Pédiatrie

Cardiologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Traumatologie Orthopédie

Chirurgie Cardio-Vasculaire

Ophthalmologie

Pharmacie Clinique

Chirurgie Générale

Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique

Chirurgie Générale

Rhumatologie

Ophthalmologie

Radiologie

Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*

Pédiatrie

Cardiologie

Biophysique

Pr. EL HAMZAOUI Sakina *
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Décembre 2006

Pr SAIR Khalid

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 Pr. AMHAJJI Larbi *
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhousaine *

Microbiologie
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio - Vasculaire.
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie - Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo - Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo - Phtisiologie

Chirurgie générale [Dir. Hôp.Av.Marrakech](#)

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation [Directeur ERSSM](#)
 Biochimie-chimie

Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra *
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaïb*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2008

Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AIT BENHADDOU El Hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *

Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie

Pr. BOUI Mohammed *

Pr. BOUNAIM Ahmed *

Pr. BOUSSOUGA Mostapha *

Pr. CHTATA Hassan Toufik *

Pr. DOGHMI Kamal *

Pr. EL MALKI Hadj Omar

Pr. EL OUENNASS Mostapha*

Pr. ENNIBI Khalid *

Pr. FATHI Khalid

Pr. HASSIKOU Hasna *

Pr. KABBAJ Nawal

Pr. KABIRI Meryem

Pr. KARBOUBI Lamya

Pr. LAMSAOURI Jamal *

Pr. MARMADE Lahcen

Pr. MESKINI Toufik

Pr. MESSAOUDI Nezha *

Pr. MSSROURI Rahal

Pr. NASSAR Ittimade

Pr. OUKERRAJ Latifa

Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Dermatologie

Chirurgie Générale

Traumatologie-orthopédie

Chirurgie Vasculaire Périphérique

Hématologie clinique

Chirurgie Générale

Microbiologie

Médecine interne

Gynécologie obstétrique

Rhumatologie

Gastro-entérologie

Pédiatrie

Pédiatrie

Chimie Thérapeutique

Chirurgie Cardio-vasculaire

Pédiatrie

Hématologie biologique

Chirurgie Générale

Radiologie

Cardiologie

Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha

Pr. AMEZIANE Taoufiq*

Pr. BELAGUID Abdelaziz

Pr. CHADLI Mariama*

Pr. CHEMSI Mohamed*

Pr. DAMI Abdellah*

Pr. DARBI Abdellatif*

Pr. DENDANE Mohammed Anouar

Pr. EL HAFIDI Naima

Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Pr. EL MAZOUZ Samir

Pr. EL SAYEGH Hachem

Pr. ERRABIH Ikram

Pr. LAMALMI Najat

Pr. MOSADIK Ahlam

Pr. MOUJAHID Mountassir*

Pr. NAZIH Mouna*

Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anesthésie réanimation

Médecine Interne

Physiologie

Microbiologie

Médecine Aéronautique

Biochimie- Chimie

Radiologie

Chirurgie Pédiatrique

Pédiatrie

Radiologie

Chirurgie Plastique et Réparatrice

Urologie

Gastro-Entérologie

Anatomie Pathologique

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Hématologie

Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed

Chirurgie pédiatrique

Pr. ABOUELALAA Khalil *

Pr. BENCHEBBA Driss *

Pr. DRISSI Mohamed *

Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna

Pr. EL KHATTABI Abdessadek *

Pr. EL OUAZZANI Hanane *

Pr. ER-RAJI Mounir

Pr. JAHID Ahmed

Pr. MEHSSANI Jamal *

Pr. RAISSOUNI Maha *

Anesthésie Réanimation

Traumatologie-orthopédie

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Médecine Interne

Pneumophtisiologie

Chirurgie Pédiatrique

Anatomie Pathologique

Psychiatrie

Cardiologie

* Enseignants Militaires

Février 2013

Pr.AHID Samir

Pr.AIT EL CADI Mina

Pr.AMRANI HANCHI Laila

Pr.AMOR Mourad

Pr.AWAB Almahdi

Pr.BELAYACHI Jihane

Pr.BELKHADIR Zakaria Houssain

Pr.BENCHEKROUN Laila

Pr.BENKIRANE Souad

Pr.BENNANA Ahmed*

Pr.BENSCHIR Mustapha *

Pr.BENYAHIA Mohammed *

Pr.BOUATIA Mustapha

Pr.BOUABID Ahmed Salim*

Pr.BOUTARBOUCH Mahjoub

Pr.CHAIB Ali *

Pr.DENDANE Tarek

Pr.DINI Nouzha *

Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali

Pr.ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa

Pr.EL FATEMI NIZARE

Pr.EL GUERROUJ Hasnae

Pr.EL HARTI Jaouad

Pr.EL JAUDI Rachid *

Pr.EL KABABRI Maria

Pr.EL KHANNOUSSI Basma

Pr.EL KHLouFI Samir

Pr.EL KORAICHI Alae

Pr.EN-NOUALI Hassane *

Pr.ERRGUIG Laila

Pr.FIKRI Meryem

Pr.GHFIR Imade

Pr.IMANE Zineb

Pr.IRAQI Hind

Pr.KABBAJ Hakima

Pr.KADIRI Mohamed *

Pharmacologie

Toxicologie

Gastro-Entérologie

Anesthésie Réanimation

Anesthésie Réanimation

Réanimation Médicale

Anesthésie Réanimation

Biochimie-Chimie

Hématologie

Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation

Néphrologie

Chimie Analytique et Bromatologie

Traumatologie orthopédie

Anatomie

Cardiologie

Réanimation Médicale

Pédiatrie

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Neuro-chirurgie

Médecine Nucléaire

Chimie Thérapeutique

Toxicologie

Pédiatrie

Anatomie Pathologique

Anatomie

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Physiologie

Radiologie

Médecine Nucléaire

Pédiatrie

Endocrinologie et maladies métaboliques

Microbiologie

Psychiatrie

Pr.LATIB Rachida
 Pr.MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr.MEDDAH Bouchra
 Pr.MELHAOUI Adyl
 Pr.MRABTI Hind
 Pr.NEJJARI Rachid
 Pr.OUBEJJA Houda
 Pr.OUKABLI Mohamed *
 Pr.RAHALI Younes
 Pr.RATBI Ilham
 Pr.RAHMANI Mounia
 Pr.REDA Karim *
 Pr.REGRAGUI Wafa
 Pr.RKAIN Hanan
 Pr.ROSTOM Samira
 Pr.ROUAS Lamiaa
 Pr.ROUIBAA Fedoua *
 Pr.SALIHOUN Mouna
 Pr.SAYAH Rochde
 Pr.SEDDIK Hassan *
 Pr.ZERHOUNI Hicham
 Pr.ZINE Ali *

AVRIL 2013

Pr.EL KHATIB MOHAMED KARIM *

MAI 2013

Pr.BOUSLIMAN Yassir

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr.BENCHAKROUN Mohammed *
 Pr.BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss *
 Pr. EL MACHTANI IDRISI Samira *
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale *
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JANANE Abdellah *
 Pr. JEAIDI Anass *
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. LEMNOUER Abdelhay*
 Pr. MAKRAM Sanaa *
 Pr. OULAHYANE Rachid*
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SABRY Mohamed*
 Pr. SEKKACH Youssef*
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

AVRIL 2014

Pr.ZALAGH Mohammed

Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Urologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Microbiologie
 Pharmacologie
 Chirurgie Pédiatrique
 CCV
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Gynécologie-Obstétrique

ORL

PROFESSEURS AGREGES :

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHRI Latifa

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI ElArbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

* Enseignants Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naïma	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 10/10/2018
Khaled Abdellah
Chef du Service des Ressources Humaines

Dédicaces



Louange à Dieu,

Merci Allah de m'avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir, la force d'y croire, la patience d'aller jusqu'au bout du rêve et le bonheur de lever mes mains vers le ciel et de dire "Ya Kayoum " Et à son prophète

Muhammad, paix et salut sur lui

Seigneur merci pour tout ce qui arrive dans notre vie, particulièrement en ce jour bénit où je m'apprête à faire un pas décisif dans ma vie.

Aujourd'hui j'ose vous demander une chose, l'esprit, non pas celui de gouverner mais celui d'un bon médecin qui saura appliquer la science qu'il a apprise dans les plus grands respects des principes fondamentales de la vie.

*A
FEU SA MAJESTE LE ROI
HASSAN II*



Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde

A
SA MAJESTE LE ROI
MOHAMED VI
Chef Suprême et Chef d'Etat-Major Général des Forces
Armées Royales.
Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale



Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume

A
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE HERITIER
MOULAY EL HASSAN



Que Dieu le garde

A
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE MOULAY RACHID



Que Dieu le protège

A
TOUTE LA FAMILLE ROYALE

A

Monsieur le Général de Corps d'Armée

Abdelfattah LOUARAK

Inspecteur Général des FAR et Commandant de la Zone Sud

En témoignage de notre grand respect

Notre profonde considération et sincère admiration



A

*Monsieur le Général de Brigade
Mohammed Berrid,
Chef du 3ème bureau de l'état-major général des Forces Armées Royales.*

*En témoignage de notre grand respect,
Et notre profonde considération*



A

Monsieur le Médecin Général de Brigade

Abdelhamid HDA

Professeur de Cardiologie

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.

En témoignage de notre grand respect,

Et notre profonde considération

A

A Monsieur le Médecin Colonel Major

ZBIR El Mehdi

Professeur de Cardiologie Directeur de l'HMIMV –Rabat.

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération



A

Monsieur le Médecin Colonel Major

Mohammed ABBAR

Professeur d'urologie

Directeur de l'HMMI-Meknès.

En témoignant de notre grand respect,

Et notre profonde considération

A

Monsieur le Médecin Colonel Major

Khalid SAIR

Professeur de chirurgie viscérale

Directeur de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

En témoignant de notre grand respect,

Et notre profonde considération



A

Monsieur le Médecin Colonel

Abdelouahed BAITÉ

Professeur d'Anesthésie Réanimation

Directeur de l'E.R.S.S.M et de L'E.R.M.I.M.

En témoignage de notre grand respect,

Et notre profonde considération.



A ma très chère mère Hafida Rachdi

A celle qui m'a donné la vie, qui a marqué chaque moment de mon existence avec son intarissable tendresse, à celle à qui je dois le meilleur de moi même

Tu as veillé sur mon éducation et mon bien être avec amour, tendresse, dévouement et perfection.

Tu étais toujours mon refuge qui me prodigue sérénité, soutien et conseil.

Tes prières m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours. Tu sais très bien que mon amour et mon respect pour toi sont sans limite et dépassent toute description.

J'espère qu'en ce jour l'un de tes rêves se réalise à travers moi en concrétisant le fruit de tes sacrifices.

A toi, je dédie ce travail en gage de mon amour et mon respect les plus profonds. Puisse Dieu te préserver et faire de moi une fille à la hauteur de ton espérance.

Puisse Dieu tout puissant t'accorder longue vie, santé, bonheur pour que notre vie soit illuminée pour toujours.

À mon très cher papa Khalifa LACHGAR

*Dont la vie est l'exemple du courage, de dévouement, d'honnêteté, de
persévérance, du sacrifice et de militance.*

*Tu m'as appris comment affronter la vie, et c'est grâce à ton
enseignement des valeurs et du devoir que j'ai pu m'accomplir.*

*En ce jour ta fille espère réaliser l'un de tes plus grands rêves, et
couronner tes années de sacrifice et d'espoir.*

*Tu es toujours présent dans mon cœur, tu étais et tu resteras mon
premier exemple.*

*Aucun mot ne saurait exprimer ma reconnaissance et ma gratitude à ton
égard.*

*Pour tous tes encouragements et pour le réconfort qui n'ont cessé de
M'épauler.*

*Je te dédie ce travail en témoignage de mon grand amour que je n'ai su
exprimer avec les mots.*

*Puisse Dieu tout puissant t'accorder longue vie, santé et bonheur pour
que notre vie soit illuminée pour toujours.*

Je t'aime papa..

À mes frères Hamza et Youssef Lachgar

*Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et
de tendresse envers vous.*

Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.

*Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout le bonheur pour
vous combler.*

*À la mémoire de mes grands-parents paternels Mi henna habiba et Ba
Mohamed Lachgar*

*Vous êtes toujours présents dans mon cœur et je ne cesse de prier dieu
pour que votre âme repose en paix. Ce travail est le fruit de vos efforts
et vos sacrifices.*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste valeur, l'ampleur de
l'affection et de l'admiration que j'éprouve pour vous.*

À mes grands-parents maternels Mi Aicha et Ba Driss Rachdi

*Vous m'avez chaleureusement accueilli chez vous durant mes longues
années d'études loin de ma ville natale et je ne pourrais jamais vous
remercier assez pour tous vos sacrifices, c'est en grande partie grâce à
vous que ce travail a pu voir le jour. Je vous le dédie avec tous mes
vœux de bonheur et de santé Qu'ALLAH vous bénisse et vous protège.*

A

*tous les membres de ma famille
maternelle et paternelle*

*Que ce travail puisse vous exprimer
mon profond attachement, mon amour et mon respect.
Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de réussite.*

À Marouane Ahchouche

*Ta présence à mes côtés m'a beaucoup appris...
Tes conseils m'ont toujours guidé...
Je te souhaite tout le bonheur qui puisse exister sur terre...
... Pour le pire surtout.*

À mes très chers amis et collègues

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les
moments que nous avons passé ensemble.
À toute personne qui a contribué de près ou de loin à la réalisation de ce
travail À ceux qui me sont les plus chers À ceux qui ont toujours cru en
moi À ceux qui m'ont toujours encouragé Je dédie cette thèse.
À tous les enseignants qui ont participé à ma formation depuis que j'ai
commencé mes études
À toute personne m'ayant consacré un moment pour m'aider, me
conseiller, m'encourager ou simplement me sourire.*

Remerciements



A Notre Maître et Président de thèse

Monsieur le Professeur AZLARAB MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique Hopital Ibn Sina Rabat

*Je suis très sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant la
présidence de notre jury de thèse. Votre culture scientifique, votre
compétence, vos qualités humaines et professionnelles nous inspirent
une grande admiration et un profond respect.*

*Veillez accepter, cher Maître, l'assurance de mon estime et de mon
profond respect.*

A Notre Maître et Rapporteur de thèse

Monsieur le Professeur A. JEALDI

Professeur d'Hématologie Biologique

CTS H.M.I Mohamed V de Rabat

Je suis particulièrement touchée par la confiance que vous avez placée en moi, en me confiant ce travail et je vous remercie énormément de m'avoir encadré. Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles. Pour votre amabilité, votre gentillesse et votre compétence, veuillez accepter mes sincères remerciements et toute la reconnaissance que je vous témoigne.

A notre Maître et Juge de thèse
Madame le professeur Souad BENKIRANE
Professeur d'Hématologie Biologique
Hôpital Ibn Sina Rabat

*Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant
de juger ce travail.*

Vos qualités scientifiques et humaines exigent respect et admiration.

*Veillez trouver dans ce travail, cher Maître, l'expression de notre
estime et de notre considération.*

A notre Maître et Juge de thèse
Madame le professeur Mouna NAZIH
Professeur d'Hématologie Biologique
H.M.I Mohamed V de Rabat

Nous vous remercions pour la simplicité que vous avez témoigné en
acceptant de siéger parmi notre jury de thèse.

Permettez nous de vous exprimer notre admiration pour vos qualités
humaines et professionnelles

Veillez trouver dans ce travail, cher Maître, l'expression de notre
respect et considération.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
I-DEFINITION	2
II-DONNEES HISTORIQUES :	4
III-EPIDEMIOLOGIE	5
1. Fréquence :	5
2.Sexe ratio	5
3. Age.....	6
IV.PHYSIOPATHOLOGIE :	6
1. Diminution de l'apoptose :.....	6
2. Prolifération :.....	7
3. Rôle de la stimulation antigénique du récepteur des cellules B (BcR)	8
V - ETIOLOGIE	11
VI - SIGNES CLINIQUES	12
VII. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :	14
1. Hémogramme :	14
2. Etude de la moelle osseuse :.....	18
a. Myélogramme :.....	18
b. La biopsie ostéo-médullaire :.....	18
3. Immunophénotypage :	18
4. Autres examens :	22
a. Bilan immunologique :.....	22
b. Le test de Coombs direct :	22
c. Une biopsie ganglionnaire :	22
VIII. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	23
1-Hyperlymphocytoses polyclonales réactionnelles	23
a-Lymphocytose polyclonale à lymphocytes binucléés.	24

2. les lymphomes non Hodgkinien :	25
a-Les syndromes lymphoproliférations de type B	25
a-Les syndromes lymphoproliférations de type T	28
i-Leucémie prolymphocytaire T	28
ii- Syndrome de Sézary (et mycosis fongoïdes)	28
iii-Lymphocytose à lymphocytes granuleux :	28
iv-Leucémie/lymphome T de l'adulte :	29
3. Lymphocytose B monoclonale (LMB) : entité nouvelle de la révision classification oms 2016	30
4. Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à petits lymphoblastes.....	31
IX. EVOLUTION.....	32
X. FACTEURS PRONOSTIQUES.....	33
1. Les facteurs pronostiques classiques	33
a. Classifications de Rai et de Binet	33
b. Le temps de doublement lymphocytaire (LDT)	35
c. La κ 2-microglobuline (β 2m).....	36
d. Thymidine kinase (TK).....	36
e. CD23 soluble.....	37
2. Autres facteurs de pronostic	37
a. Statut mutationnel IgVH	37
b. Cytogénétique	39
c. Expression de CD38	42
d. Expression de ZAP-70.....	43
XI. LES COMPLICATIONS DE LA LLC.....	46
1.Complications infectieuses	46
2. L'insuffisance médullaire	46
3. Les complications auto-immunes	46
4. Les transformations	47

5. Cancers associés	48
XII - TRAITEMENT	49
1. Indications thérapeutiques	49
2. Traitements	50
a. Agents alkylants :	50
b. Les analogues de purines	51
c. Les anticorps monoclonaux	51
d. La greffe de cellules souches hématopoïétiques.....	52
3. Traitement en première intention	52
a. Patients sans del(17p).....	53
b. Patients avec del(17p).....	53
4. Traitement de la rechute et d'une maladie réfractaire	54
5. Consolidation et entretien.....	54
CONCLUSION	55
RESUMES	57
RÉFÉRENCES :	61

LISTE DES ABREVIATIONS :

ADN : Acide désoxyribonucléique

AIG : AutoimmuneGranulocytopaenia

AIHA: AutoimmuneHaemolyticAnaemia

Ang-2: Angiopoietine-2

ATM : AtaxiaTelangiectasiaMutated

β2M: La β2-microglobuline

Bcl-2: b cell lymphoma-2

BCR: B-CellReceptor

CD: Cluster differentiation

CMH-I: Complexe Majeur d'Histocompatibilité I

EBMT: European Group for Blood and Marrow Transplantation

FAB: French-American-British

FC:Fludarabine Cyclophosphamide

FCR: FludarabineCyclophosphamideRituximab

FISH: Fluorescence In Situ Hybridization

FMC7 : Clone d'un anticorps reconnaissant une protéine exprimée à la surface des cellules B

GWAS: Genome Wide Association Studies

Hb:Hémoglobine

Ig:Immunoglobuline

IgVH: Immunoglobulin Variable Heavy chain

LAL:Leucémie aiguë lymphoblastique

LDH:Lactate DeHydrogenase

LDT:Lymphocyte Doubling Time

LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique

LNH : lymphome non hodgkinien

LPL : Leucémie prolymphocytaire

LPL-A : La lipoprotéine lipase A

Mcl-1 : Myéloïde-cell-leukemia1

mi-ARN: micro-ARN

NFS :Numérationformule sanguine

NK: Natural Killer

PCR: Polymerase Chain reaction

PLT:Plaquette

RMH: Royal Marsden Hospital

SLL: small lymphocytic lymphoma

TCR: T-Cell receptor

TK: Tyrosine Kinase

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

Zap-70: Zeta-chain Associated Protein kinase de 70 kDa
ome Wide Association
Studies

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : Interactions entre les différents mécanismes aboutissant à la prolifération des de LLC in vivo

Figure 2 : Rôle de la stimulation d'antigène dans la LLC [25]

Figure 3 : des aires ganglionnaires.

Figure 4 : Frottis sanguin caractéristique d'une LLC-B (Coloration de May-Grünwald-Giemsa)

Figure 5: Aspects morphologiques de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) [39].

Figure 6 : L'analyse immunophénotypique des lymphocytes d'un patient atteint de LLC montre des cellules leucémiques de la lignée des lymphocytes B (CD19 positif) avec coexpression du CD23 et du CD5.

Figure 7: Iconographie du Laboratoire Central d'Hématologie.

Figure 8 : Probabilité de survie à partir de la date du diagnostic parmi les patients répartis dans les cinq catégories cytogénétiques de LLC [87]

Figure 9 : Aspects morphologiques des différents syndromes lymphoprolifératifs chroniques B

Figure 10 : (suite) Aspects morphologiques des différents syndromes lymphoprolifératifs chroniques B.

Figure 11 : Aspects morphologiques des différents syndromes lymphoprolifératifs chroniques T

Figure 12 : (suite) Aspects morphologiques des différents syndromes lymphoprolifératifs chroniques T.

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau I : Immunophénotypage de la Leucémie Lymphoïde Chronique déterminé par cytométrie en flux.

Tableau II : Evaluation du score de Matutes. Système de score du Royal Marsden Hospital (score de Matutes): les LLC classiques ont un score de 5 ou 4. IGm: Immunoglobuline membranaire. +: Expression; -: Aucune expression [3].

Tableau III : Classification anatomo-clinique de Rai [42]

Tableau IV : Classification anatomo-clinique selon Binet [43]

Tableau VI : les facteurs pronostiques de LLC.



INTRODUCTION

La Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) est une prolifération lymphoïde monoclonale, responsable d'une infiltration médullaire, sanguine, parfois ganglionnaire, constituée de lymphocytes matures de morphologie normale et de phénotype B.

Le diagnostic est évoqué sur l'hémogramme et la lymphocytose excessive qu'il montre. Il est confirmé par l'immunophénotype.

C'est la plus fréquente des leucémies de l'adulte. Elle ne se rencontre pas chez l'enfant. D'évolution chronique, la LLC reste une maladie incurable, mais de progression lente pour une large majorité des patients.

I-DEFINITION

La leucémie lymphocytaire chronique (LLC) est une tumeur à cellules lymphoïdes B mature (classification de l'OMS 2016) de bas grade caractérisée par une lymphocytose, une co-expression de CD5 / CD23 et une atteinte du sang, de la moelle osseuse, de la rate et des ganglions lymphatiques matures (périphériques) [1- 2].

Le diagnostic de LLC nécessite une hyperlymphocytose avec un taux de lymphocytes $>5 \times 10^9/L$, des lymphocytes monoclonaux présentant un phénotype de LLC dans le sang pendant plus de 3 mois. Un niveau inférieur à ce seuil est considéré comme une lymphocytose monoclonale à cellules B avec un phénotype de type LLC, qui précède presque tous les cas de LLC.

La LLC présente des variations considérables des caractéristiques cytomorphologiques, immunophénotypiques et pronostiques.

La LLC typique qui représente moins de 80% des cas, peut être défini comme ayant plus de 90% de petits lymphocytes avec une expression faible

d'immunoglobuline de surface et de CD20 et une co-expression de CD5 et CD23.

La LLC atypique présente des lymphocytes plus gros avec un cytoplasme abondant, des cellules ressemblant à des prolymphocytes ou clivées et un phénotype aberrant.

L'évolution clinique de la LLC va d'un trouble très indolent avec une durée de vie normale à une maladie évolutive de mauvais pronostic.

La survie médiane des patients atteints de LLC est de 10 ans. Les patients dont les facteurs pronostiques sont médiocres ont une survie médiane de moins de 3 ans.

L'évolution de la maladie dépend de nombreux facteurs, notamment l'âge, le sexe, le stade Binet / Rai, les performances, les paramètres de laboratoire (nombre de lymphocytes, thymidine kinase, CD23 soluble, β 2-microglobuline, LDH), caractéristiques cytologiques atypiques, profil et étendue d'infiltration de la moelle osseuse, délétion de 17p, mutation / perte de TP53, délétion du chromosome 11q23, statut ATM, statut mutationnel IGVH, anomalies BIRC3, statut mutationnel NOTCH1, SF3B1, statut mutationnel et expression de CD38 et ZAP-70 [3-5].

L'objectif de notre étude est de mettre le point sur le diagnostic biologique ainsi que les facteurs pronostics actuels qui permettent une meilleure prise en charge thérapeutique.

II-DONNEES HISTORIQUES :

- ❖ La description des symptômes cliniques de la LLC ainsi que la définition cellulaire morphologique de la maladie, distincte d'une pathologie myéloïde, été reportée pour la première fois en 1847 par Virchow.
- ❖ En 1893, Kundrat avait introduit le terme de lymphosarcome pour désigner une maladie indolente atteignant les ganglions lymphatiques et Ehrlich avait développé les techniques de colorations histochimiques permettant de distinguer les leucémies myéloïdes des lymphoïdes.
- ❖ Ce n'est qu'en 1909 que la LLC a été reconnue comme une entité clinique propre.
- ❖ En 1924, Minot et Isaacs décrivirent l'histoire naturelle de 98 patients atteints de LLC pour contester la notion de « bénignité » de la LLC, ils constatèrent que la radiothérapie pouvait certes diminuer la taille des adénopathies et de la splénomégalie mais n'avait aucun effet sur la survie. Plus tard, ceci s'est expliqué par l'intérêt limité de la radiothérapie vu sa toxicité médullaire.
- ❖ Les grandes avancées thérapeutiques et diagnostiques de la maladie se sont effectuées avec les propositions de classification, maintenant standard, de la LLC par Rai et Binet dans les années 70.
- ❖ Enfin, à la fin des années 80, l'intégration des caractéristiques morphologiques et immunophénotypiques aux critères de

classification de la maladie ont permis d'établir la base de la prise en charge actuelle du patient LLC [6, 7].

- ❖ La découverte récente de nouveaux facteurs pronostics conduit également à envisager d'autres thérapeutiques ciblées.

III-EPIDEMIOLOGIE

1. Fréquence :

La fréquence de la LLC est variable selon les régions. Elle est surtout observée en Australie, en Amérique du Nord et en Europe. Elle est rare en Asie et en Amérique du Sud [8].

C'est la plus fréquente des leucémies dans les pays occidentaux, où elle représente 22% à 30% de toutes les leucémies de l'adulte [8]. Une étude épidémiologique en France [9] sur les hémopathies malignes en Basse-Normandie, montre sur plus de 5000 cas une fréquence de 11.7% pour la LLC, soit $2,84 \pm 0,24$ pour 100 000 habitants.

2.Sexe ratio

La LLC est plus fréquente chez l'homme (environ 1.4 à 2.0 hommes pour une femme) [9,10,11,12]. Les études épidémiologiques nationales françaises montrent par ailleurs une augmentation annuelle des taux de fréquence de la LLC chez l'homme et chez la femme entre 1980 et 2005, de 0.6% et 1.2% respectivement.

3. Age

La LLC est essentiellement une maladie du sujet âgé, qui prédomine après 60 ans (83% des patients) [9]. L'âge moyen des patients au diagnostic est de 70 ans d'après une étude française [9] et de 72 ans dans une étude américaine qui rapporte environ 10% de patients de moins de 55 ans [13]. Les données américaines montrent une augmentation du nombre de LLC entre 1980-1984 et 2000-2004, significative dans le groupe d'âge 15-59 ans et dans le groupe d'âge égal ou supérieur à 80 ans (>40%), modérée dans le groupe d'âge 70-79 ans (19%) mais pas d'augmentation dans le groupe d'âge 60-69 ans [11].

IV. PHYSIOPATHOLOGIE :

1. Diminution de l'apoptose :

Il est admis qu'il existe dans les lymphocytes B de LLC une dérégulation des gènes impliqués dans l'apoptose, alors que les gènes impliqués dans la régulation du cycle cellulaire ne sont pas affectés [20 ,21]. Une des caractéristiques importantes du lymphocyte de LLC est la présence d'une surexpression de la protéine anti-apoptotique Bcl-2, dont les mécanismes restent à éclaircir. Dans la majorité des cas, la région promotrice du gène est hypométhylée [22] ce qui peut contribuer à une augmentation de la transcription de cette protéine, et par conséquent à une résistance constitutive à l'apoptose. Il n'est pas encore expliqué si ce phénomène est acquis durant la leucogénèse ou si la LLC provient de cellules hyperexprimant cette protéine.

La présence de la surexpression de Bcl-2, chez la majorité des patients, est associée à d'autres dérégulations de protéines de la même famille, tel que Mcl-1.

De plus, deux microRNAs régulent négativement Bcl-2, miR-15a et miR-16-1 (situés en 13q14.3) et sont, dans la majorité des LLC, délétés ou hypoexprimés [23, 24]. Toutefois, il est important de considérer que d'autres régulateurs classiques de l'apoptose, tels la P53 et ATM sont également altérés dans les cellules leucémiques [25, 26].

2. Prolifération :

Outre un dysfonctionnement des mécanismes de l'apoptose observé chez tous les patients atteints de LLC, plusieurs indices permettent de mettre en évidence une part proliférative dans la population B leucémique. Cette prolifération a été mise en évidence dans la moelle osseuse et dans les ganglions, au sein des centres de prolifération ou pseudo follicules [19]. Les cellules de LLC présentent une part proliférative avec un taux de croissance compris entre 0,1 et 1% de clone par jour [27], dans certains cas il peut être supérieur à 1%, ce qui conduit pour un patient possédant approximativement 10^{12} cellules leucémiques, à la fabrication par jour de 10^9 à 10^{10} nouvelles cellules leucémiques.

Ce taux de division cellulaire est suffisant pour permettre l'apparition de nouveaux clones. Il existe une association entre les taux d'apparition de cellules leucémiques et la progression de la maladie.

Ainsi le taux d'apparition des cellules peut être un facteur clinique significatif car il reflète la capacité proliférative des cellules leucémiques et leur potentiel à promouvoir les lésions de l'ADN. Alors que la taille du ganglion et de la rate à l'examen clinique est le résultat de la balance entre prolifération et mort cellulaire [25].

3. Rôle de la stimulation antigénique du récepteur des cellules B (BcR)

Les récepteurs des cellules B (BcR) jouent un rôle très important dans le développement de la LLC. Il semblerait que la stimulation antigénique, serait un facteur important dans le déclenchement de la prolifération et dans l'inhibition de l'apoptose des cellules de LLC (Figure 1). Les effets de la stimulation antigénique étant différents selon la LLC, ils aboutiraient à des évolutions cliniques différentes

Les structures des BcR des cellules de LLC de divers patients sont très proches, ce qui suggère que les antigènes qui se lient à ces récepteurs sont également très proches voire semblables et sont déterminants dans la pathogenèse de la maladie [28, 29]. Ces ressemblances signifiant qu'un nombre restreint d'antigènes est capable d'induire la division des lymphocytes B leucémiques et d'augmenter la fréquence de survenue des mutations de l'ADN. La nature de ces antigènes reste, jusqu'à ce jour, encore inconnue.

Une fois la transduction du signal initiée par le BcR, la cellule va progresser dans le cycle cellulaire ou mourir. La stimulation par une IgM à la surface des cellules de LLC peut entraîner [30] ou inhiber [31] l'apoptose (Figure 2), tandis que la stimulation par une IgD de surface inhiberait l'apoptose [30, 32]. Cette différence reste à l'heure actuelle inexpliquée. En conséquence, l'évolution finale de chaque cellule de LLC dépendrait de la balance entre ces signaux [33, 28, 34].

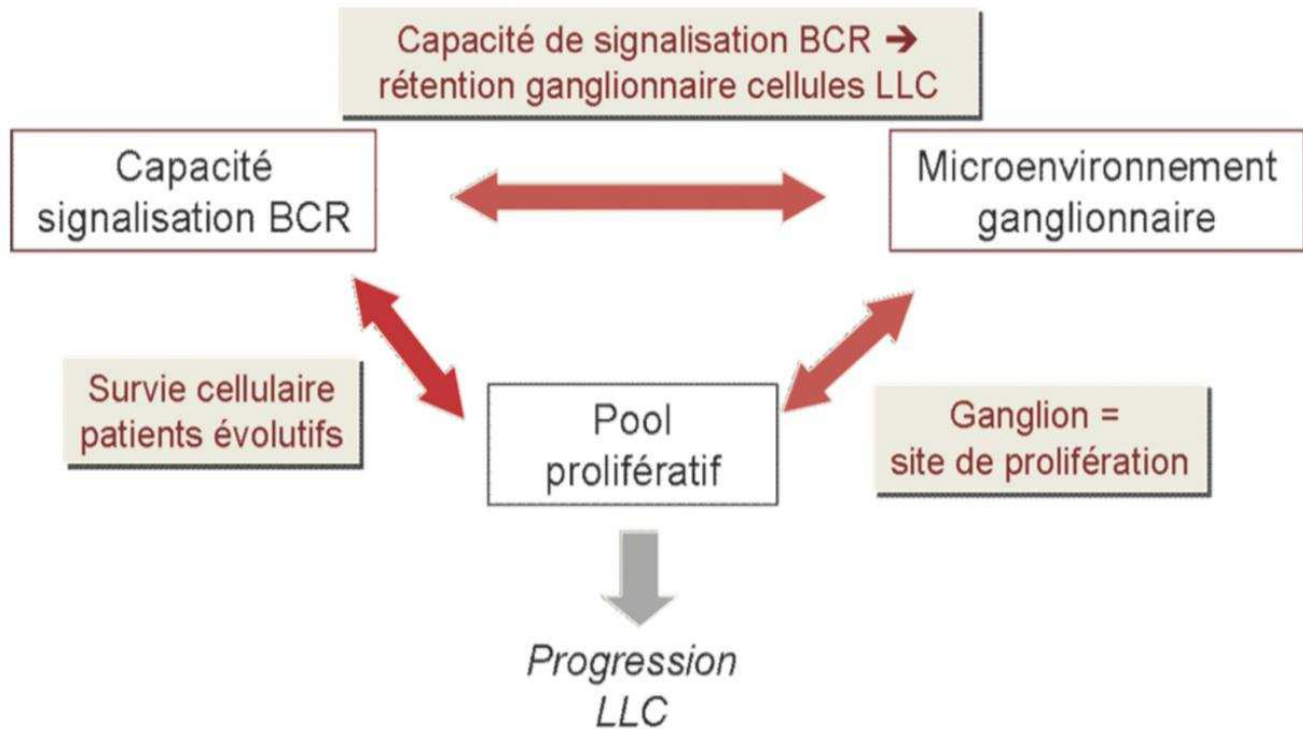


Figure 1 : Interactions entre les différents mécanismes aboutissant à la prolifération des cellules de LLC in vivo [33].

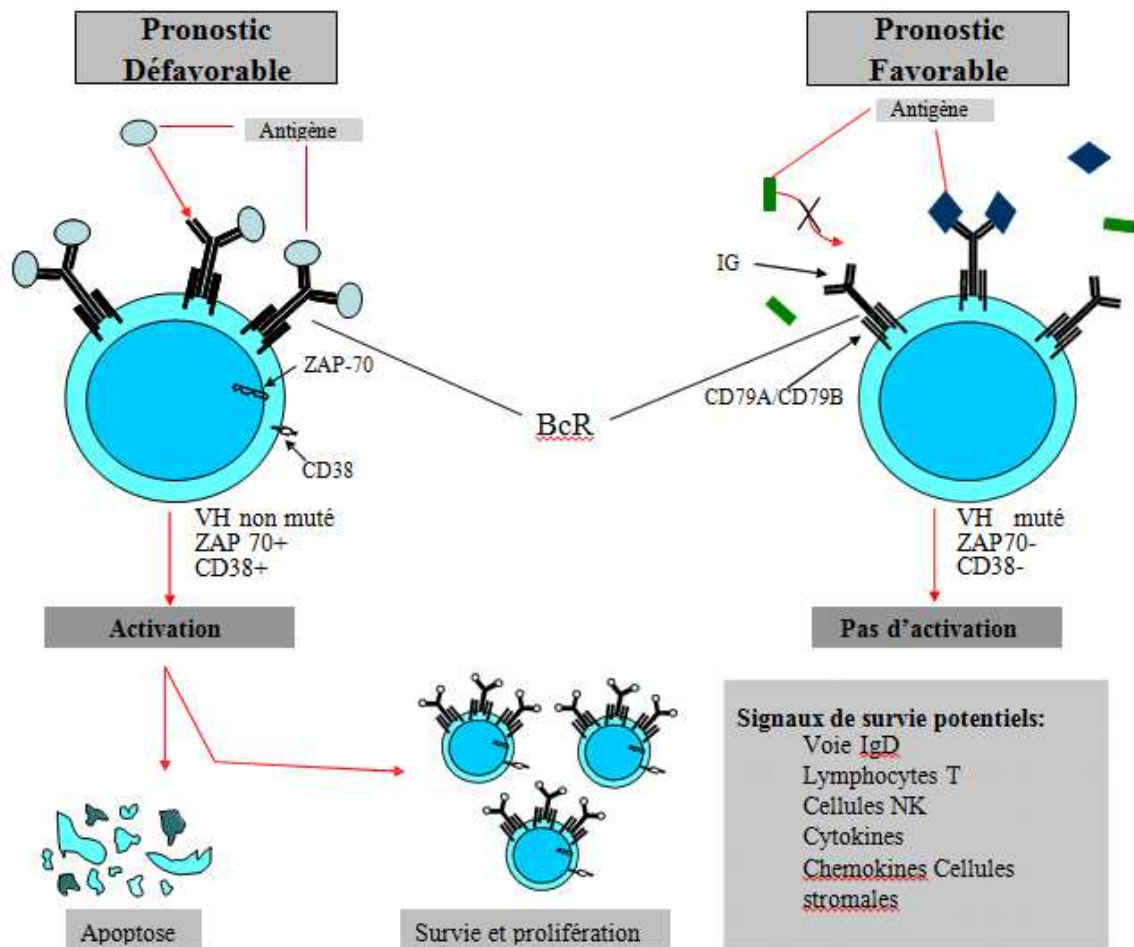


Figure 2 : Rôle de la simulation d'antigène dans la LLC, d'après Chiorazzi et al [25]. Les cellules B des patients qui ont des marqueurs pronostiques défavorables (à gauche de la figure) sont stimulées par des antigènes au niveau du BcR. La balance dynamique des signaux positifs et négatifs délivrés par le récepteur B et des signaux de survie transduits par l'IgD et délivrés par d'autres cellules, des cytokines et des chimiokines, va déterminer si la cellule leucémique prolifère ou entre en apoptose. Les cellules B des patients avec LLC qui ont des marqueurs pronostiques favorables (à droite de la figure) sont moins capables de déclencher l'apoptose, la survie et la prolifération, car elles présentent une incapacité soit à lier l'antigène en raison de changements au niveau du BcR, conséquences de mutations du domaine VH de l'IG, soit d'un défaut de transmission du signal par ce récepteur.

V - ETIOLOGIE

L'origine de la LLC reste obscure, mais divers facteurs étiologiques peuvent favoriser l'apparition de cette maladie.

La LLC a une tendance à présenter une agrégation familiale. Les proches des patients atteints de LLC ont un risque accru de développer également cette maladie (risque relatif $RR = 8.5$; 6.1 à 11.07) et d'autres lymphomes non hodgkiniens ($RR = 1.9$; 1.5 à 2.3) [14].

Comme mentionné plus haut, la LLC est plus fréquente dans les pays occidentaux qu'en Asie, et les populations asiatiques qui immigrent aux États-Unis maintiennent un faible risque de développer la maladie [15,16]. Cette observation souligne l'influence des facteurs génétiques plutôt que des facteurs environnementaux dans l'étiologie de cette maladie. De nombreux facteurs génétiques ont été étudiés. [17].

Parmi ces études, un travail récent du GWAS (Genome Wide Association Studies) sur 517 patients atteints de LLC et 1438 contrôles, suivie par une validation des associations les plus fortes dans une seconde cohorte de 1529 cas et 3115 contrôles, a rapporté 6 nouveaux gènes significativement associés à la LLC localisés en 6p25.3 (IRF4), 19q13.32 (PRKD2), 2q37.1 (SP140), 2q13, 11q24.1 et 15q23.46 [18].

Le rôle de l'environnement dans le développement de la LLC est difficile à préciser. Une étude a évalué diverses expositions environnementales et professionnelles aux pesticides, aux virus, aux rayonnements ionisants et non ionisants ou encore aux champs magnétiques, sans trouver d'association avec la LLC [19].

L'observation mentionnée plus haut sur les populations asiatiques aux

Etats-Unis corrobore le peu de rôle de l'environnement dans le développement de cette maladie [15], mais des résultats différents ont été rapportés récemment par Clarke et al. [16].

VI - SIGNES CLINIQUES

Dans environ un tiers des cas, il n'existe aucun signe clinique de la maladie. Celle-ci est en effet souvent découverte au décours d'une prise de sang comportant un hémogramme demandé à titre systématique.

La forme clinique la plus fréquente est un syndrome tumoral caractérisé par des adénopathies superficielles, bilatérales et symétriques, ou une splénomégalie.

Plus rarement, le diagnostic est porté au décours d'une complication infectieuse ou d'une manifestation auto-immune. La présence d'une fièvre, de sueurs nocturnes ou d'une altération de l'état général doit faire rechercher une infection sous-jacente, une transformation de la LLC en lymphome de haut grade (syndrome de Richter) ou un cancer touchant d'autres organes.

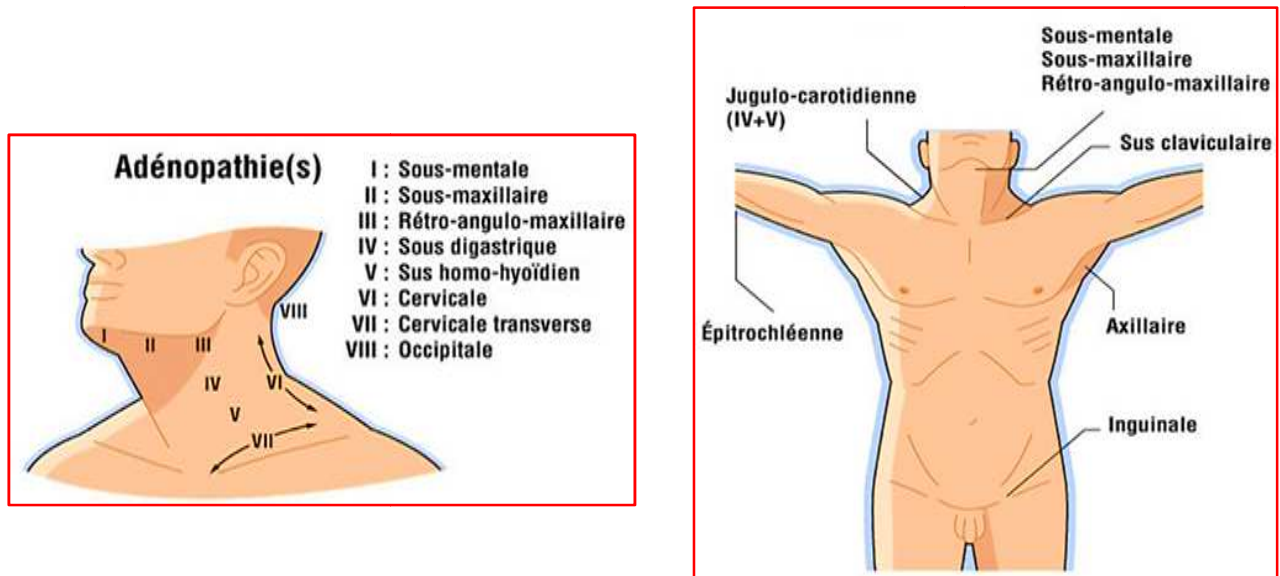


Figure 3 : des aires ganglionnaires. Pour la stadification, est décomptée comme un nerf ganglionnaire une atteinte uni- ou bilatérale des aires ganglionnaires cervicales, axillaires, inguinales, une hépatomégalie ou une splénomégalie. Le décompte des aires ganglionnaires atteintes s'appuie sur l'examen clinique et non sur les techniques d'imagerie (échographie, tomodensitométrie ou imagerie par résonance magnétique), avec des adénopathies considérées comme significatives cliniquement quand le diamètre est inférieur à 1 cm [4].

VII. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :

1. Hémogramme :

Cette hémopathie est le plus souvent découverte au cours d'un examen systématique chez un patient sans symptôme apparent [33,35].

Elle repose sur la découverte d'une hyperlymphocytose sanguine (augmentation du nombre de lymphocytes) supérieure au seuil de ($> 5 \times G/L$) persistante après 3mois.

La lymphocytose très variable d'un patient à l'autre, est en moyenne de $30 \times G/L$, mais peut atteindre des chiffres beaucoup plus élevés ($> 200 \times G/L$) [5].

Une anémie ($Hb < 10 \text{ g/dl}$) est observée dans 8-10% des cas et peut relever de plusieurs mécanismes : insuffisance médullaire, auto-immunité, hypersplénisme ou érythroblastopénie.

Une thrombopénie ($PLT < 100 \text{ G/L}$) est également présente dans environ 10% des cas, son mécanisme par insuffisance médullaire, auto-immunité ou hypersplénisme est difficile à apprécier.

L'examen morphologique du frottis sanguin constitue l'étape initiale de ce diagnostic et oriente la stratégie des examens ultérieurs. Il précise la morphologie des cellules lymphoïdes sanguines et permet de quantifier les ombres de Gümprécht (figure 4).

La classification FAB identifie la forme typique de leucémie lymphoïde chronique, forme la plus fréquente, et deux formes variantes (figure 5) [28].

Dans la forme typique, les cellules lymphoïdes sont de petite taille, avec un noyau entouré d'un anneau de cytoplasme, mais peu étendu.

Le noyau et le cytoplasme ont un profil régulier, même si de petites irrégularités nucléaires peuvent communément se voir. Le cytoplasme est homogène, faiblement basophile et dépourvu de granulations. Le rapport nucléocytoplasmique est élevé. Le noyau présente des renforcements sombres nettement séparés par des espaces plus clairs, donnant l'impression de mottes chromatinienne, les nucléoles ne sont pas ou peu visibles. Des cellules lymphoïdes de plus grande taille, des cellules atypiques cellules clivées ou prolymphocytaires (< 10%) et des ombres de Gümprich peuvent être observées (figure 5A).

La première forme variante, nommée LLC/LPL, est définie par la présence d'un mélange de petits lymphocytes matures et de prolymphocytes. Les prolymphocytes représentent plus de 10 % mais moins de 55 % de l'ensemble des cellules lymphoïdes sanguines examinées (figure 5B). Un contingent de prolymphocytes supérieur à 55% définit la leucémie à prolymphocytes.

Les prolymphocytes sont des cellules dont la taille est supérieure à deux érythrocytes : la chromatine est dense, le nucléole souvent proéminent et le rapport nucléocytoplasmique bas. La seconde forme variante, appelée leucémie lymphoïde chronique mixte (mixed type CLL), est caractérisée par la présence de petits et de grands lymphocytes associés à des prolymphocytes, dont le pourcentage reste inférieur à 10 %.

Il existe aussi des cellules clivées, des cellules lymphoplasmocytaires voire quelques cellules binuclées (figure 5C).

Les smudg cells ou ombres de Gümprich, décrites pour la première fois en 1896, sont des cellules lymphoïdes « cassées », avec un cytoplasme non intact et une membrane nucléaire interrompue. La formation des ombres est inversement

corrélée à l'expression de vimentine, une protéine du cytosquelette essentielle pour la rigidité et l'intégrité du lymphocyte. Leur pourcentage moyen varie dans le sang entre 20 % et 30 % (0—75 %). Non spécifique de la LLC, un pourcentage inférieur à 20—30 % a un impact négatif sur la survie globale et reste un facteur pronostique indépendant dans les analyses multivariées [36, 37].

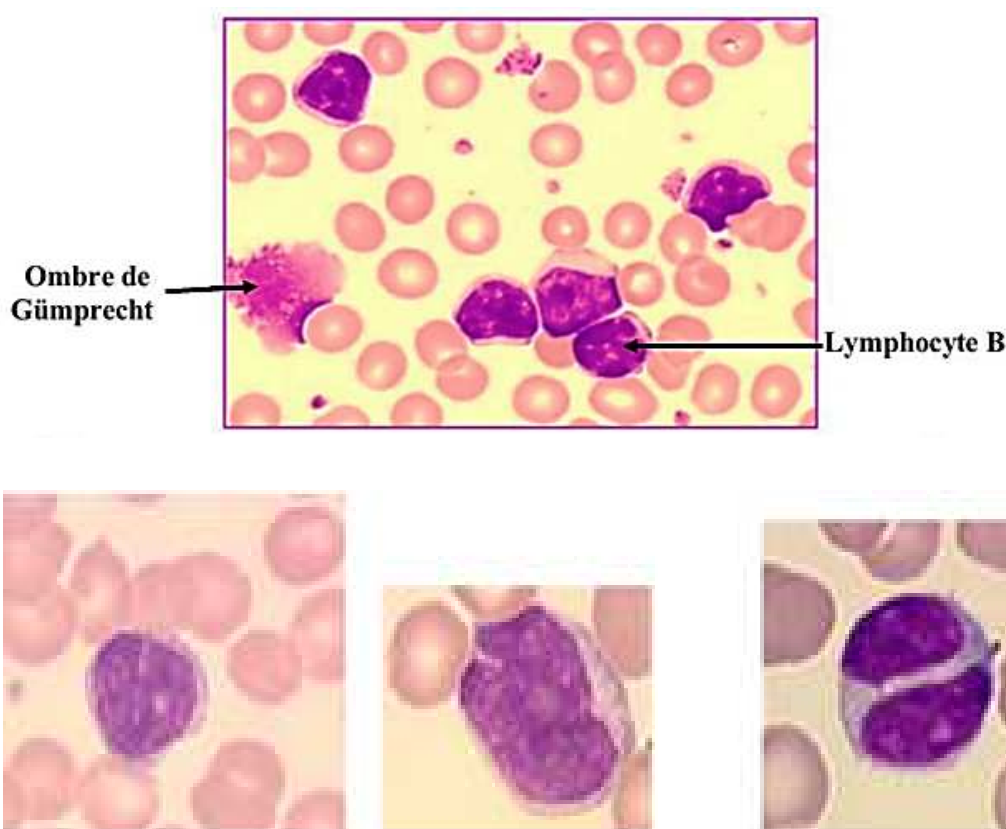


Figure 4 : Frottis sanguin caractéristique d'une LLC-B (Coloration de May- Grünwald-Giemsa) [38]

- A) Forme typique : Lymphocytes de petite taille à chromatine mure et dense et ombre de Gumprecht.**
- B) LLC/LPL : Lymphocytes de petite taille à chromatine mure et dense avec présence de prolymphocytes dont le pourcentage varie entre 10 et 55%.**
- C) LLC mixte : Lymphocytes de petite taille à chromatine mure et dense avec présence de cellules clivées, binuclées et lymphoplasmocytaires.**

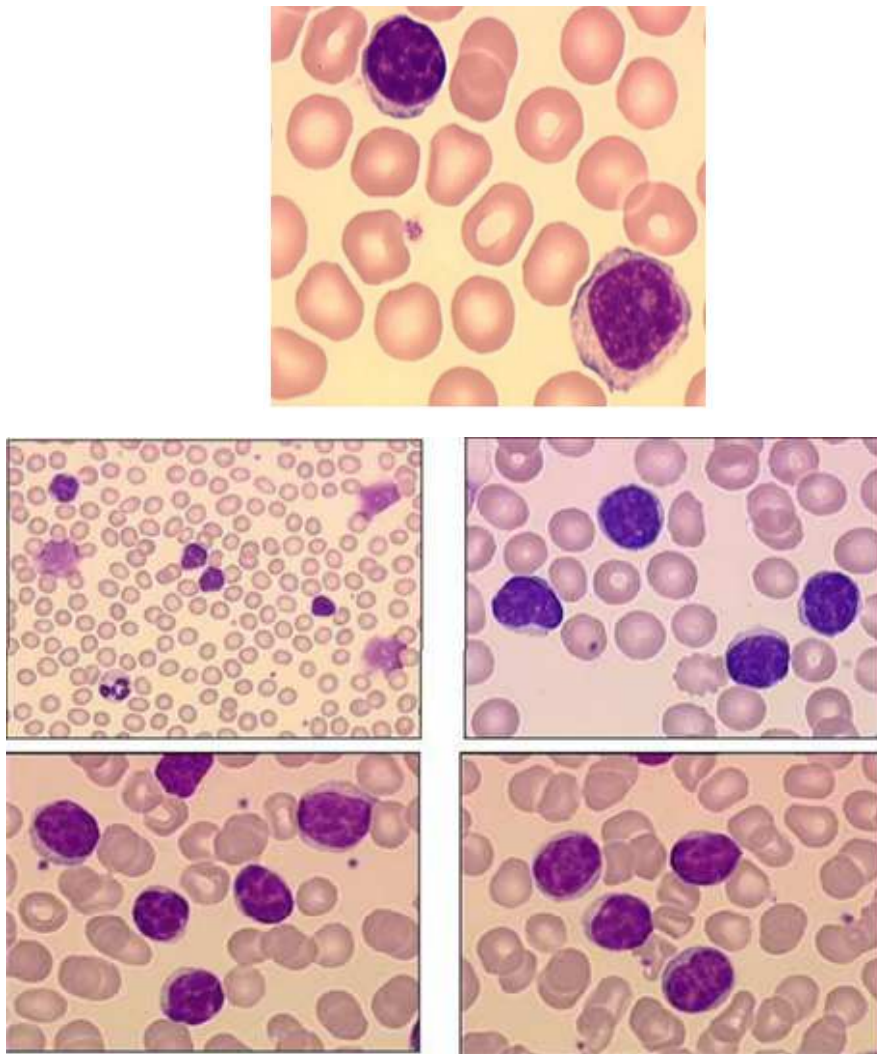


Figure 5: Aspects morphologiques de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) [39].

2. Etude de la moelle osseuse :

a. Myélogramme :

Le myélogramme n'est pas indispensable au diagnostic si les immuno-marquages ont mis en évidence la prolifération sanguine B lymphocytaire CD5+. Il permet de déterminer si la moelle osseuse présente une forte infiltration lymphocytaire (>30%) [40].

b. La biopsie ostéo-médullaire :

Une biopsie ostéo-médullaire n'est pas nécessaire au diagnostic. Elle donne une idée plus précise de l'infiltrat médullaire. Les 4 aspects possibles de l'infiltrat sont : interstitiel, nodulaire, mixte (nodulaire et interstitiel), et diffus. Cette dernière forme serait de plus mauvais pronostic.

3. Immunophénotypage :

L'examen immunophénotypique des lymphocytes est actuellement indispensable pour porter le diagnostic de la LLC. En effet, ces cellules portent des marqueurs caractéristiques de la lignée B (Tableau I), en particulier le CD19 (Cluster of Differentiation) marqueur pan-B, et le CD20, marqueur des cellules B matures qui est plus faiblement exprimé que sur les cellules B normales.

Les cellules B matures normales consistent en une population exprimant les immunoglobulines à chaîne légère lambda (λ) et kappa (κ). La proportion de κ sur λ (rapport κ/λ) est comprise entre 0.5-3.0:1 dans le sang ou la moelle osseuse et entre 1.2-2.7:1 dans les ganglions lymphatiques. Les néoplasmes à cellules B matures montrent le plus souvent un seul clone de cellules, exprimant une seule classe de chaînes légères d'immunoglobuline. [139]

Le caractère monotypique de la prolifération est révélé par l'expression d'une seule chaîne légère d'IG, κ ou λ . Les IG membranaires sont faiblement exprimées à la surface de la cellule leucémique et sont plus fréquemment de type IgM $\pm$ IgD (dans une plus faible proportion les IgG ou IgA) [41, 42].

Tableau I : Immunophénotypage de la Leucémie Lymphoïde Chronique déterminé par cytométrie en flux.

Marqueurs	Intensité des IG de surface		CD19	CD22	CD23	FMC 7
LLC	Faible		+	-	+	-
Marqueurs	CD5	CD10	CD25	CD11	CD10 3	CD79
LLC	+	-	+/-	-	-	-

+ : exprimé dans la majorité des cas +/- : exprimé dans la minorité des cas - : non exprimé dans la majorité des cas

Une autre caractéristique importante est la présence du CD5 [43]. Le CD5 est un marqueur des lymphocytes T et d'une sous population lymphocytaire B rare (< 5%) chez l'adulte mais majoritaire dans le sang du nouveau-né. La présence, presque constante, à la surface de ces cellules lymphoïdes de la LLC du marqueur d'activation CD23, plus rarement du CD25 (récepteur de faible affinité pour l'interleukine 2) et du CD71 (récepteur pour la transferrine) révèle qu'il s'agit de cellules activées ou pré activées. En revanche, le FMC7 (épitope du CD20), le CD22 et le CD79B sont peu ou pas exprimés (Figure 6,7).

Le score Royal Marsden Hospital (RMH), encore appelé score de Matutes (TableauII) [41,42, 44], donne une valeur de 1 à une positivité du CD23 et du CD5, une négativité ou une faible expression du FMC7 et du CD79b (ou du CD22) et une faible expression de la chaîne légère kappa ou lambda.

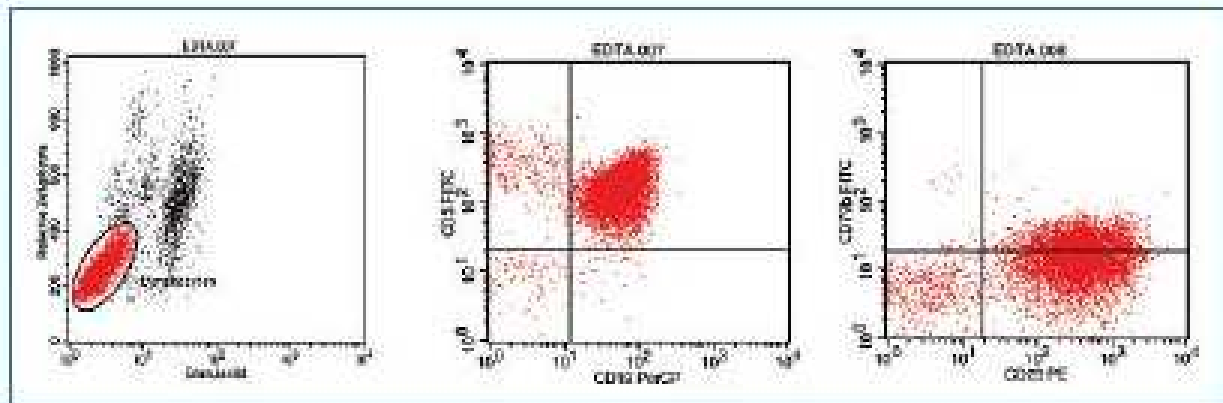


Figure 6 : L'analyse immunophénotypique des lymphocytes d'un patient atteint de LLC montre des cellules leucémiques de la lignée des lymphocytes B (CD19 positif) avec coexpression du CD23 et du CD5. Le niveau d'expression de l'antigène CD79b de la lignée des lymphocytes B est typiquement faible [4].

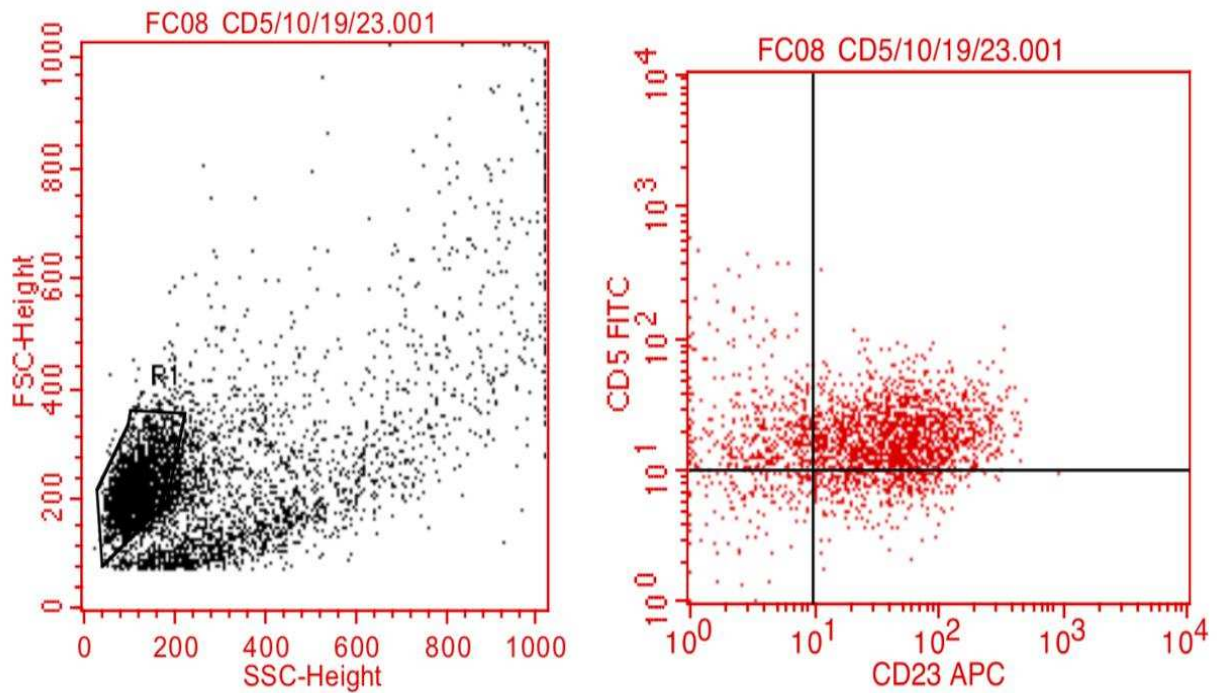


Figure 7: Iconographie du Laboratoire Central d'Hématologie

La LLC se définit par un score de Matutes supérieur ou égal à 4. Un score à 3 correspond généralement à une « LLCatypique ». Les scores ≤ 3 permettent de caractériser les autres syndromes lymphoprolifératifs chroniques B (LPL, HCL...). Un score inférieur à 3 exclut formellement le diagnostic de la LLC [34].

Tableau II : Evaluation du score de Matutes. Système de score du Royal Marsden Hospital (score de Matutes): les LLC classiques ont un score de 5 ou 4. IGM: Immunoglobuline membranaire. +: Expression; -: Aucune expression [5].

Marqueur	Score de Matutes	
	1 Point	0 Point
Intensité Ig de surface	Faible	Modérée ou élevée
CD5	Positif	Négatif
CD23	Positif	Négatif
FMC7	Négatif	Positif
CD22/CD79B	Faible /Négatif	Modérée/fort

4. Autres examens :

a. Bilan immunologique :

Les perturbations des protéines sériques sont fréquentes, qui peut montrer une hypogammaglobulinémie (situation la plus fréquente quelques années après le diagnostic qui favorise les infections à répétition) [37].

b. Le test de Coombs direct :

La recherche d'un auto-anticorps anti-érythrocytaire sera systématique par un test de coombs direct, sa présence est associée ou non à une hémolyse.

c. Une biopsie ganglionnaire :

N'est généralement pas indiquée pour le diagnostic de la LLC, une biopsie ganglionnaire est nécessaire pour exclure ou confirmer une éventuelle

transformation en lymphome agressif (syndrome de Richter) ou une éventuelle autre origine non liée de lymphadénopathie inexpliquée [46].

VIII. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

La LLC est définie par une hyperlymphocytose monoclonale B constituée d'un contingent lymphoïde dont le profil immunophénotypique est caractéristique de la LLC.

La première étape du diagnostic différentiel consiste à écarter l'hypothèse d'une hyperlymphocytose réactionnelle polyclonale.

La deuxième étape consiste à ne pas confondre la LLC avec les autres syndromes lymphoprolifératifs B et T (cités ci-dessous), voire avec une leucémie aigue lymphoblastique à petits blastes.

Enfin le diagnostic différentiel se fera avec la nouvelle entité individualisée selon la révision OMS 2016 de la classification des tumeurs lymphoïdes à cellules matures qui est la lymphocytose B monoclonale.

1-Hyperlymphocytoses polyclonales réactionnelles

Lymphocytoses infectieuses (coqueluche ; maladie de Carl Smith), mais ce sont essentiellement des maladies de la petite enfance.

Syndromes mononucléosiques : se voit souvent chez le sujet jeune, d'origine virale, dans un contexte infectieux, avec une lymphocytose transitoire avec présence de grands lymphocytes hyperbasophiles (population lymphoïde hétérogène)

a-Lymphocytose polyclonale à lymphocytes binucléés.

Situation rare, surtout observée chez la femme jeune (< 40 ans) et fumeuse (rares cas observés chez les hommes ou femmes non fumeuses).

Cliniquement : parfois adénopathies de volume modéré (< 2 cm), splénomégalie modérée dans 50% des cas, pas d'hépatomégalie.

Hémogramme : lymphocytose : 5 – 15 G/L le plus souvent, avec un % variable de lymphocytes binucléés (1 – 10 %) = cellules à 2 noyaux reliés souvent entre eux par un pont chromatinien (chromatine mature, nucléole petit et rare) [quelques lymphocytes binucléés s'observent aussi dans les suites d'exposition aux radiations ionisantes et dans quelque LNH ou SLP – B].

On retrouve une anémie modérée dans 1/3 des cas, pas de thrombopénie ; Immunophénotype : polyclonalité K/L. CD19+, CD20+, CD22+, FMC7 +/-, CD5 négatif (il s'agirait de cellules mémoires : CD 27+, IgM+ IgD +, ou IgD +)

Biochimie : augmentation polyclonale des IgM, sans anomalie des autres Ig.

Analyse moléculaire. Isochromosome 3q dans 77 % des cas, condensation prématurée des chromosomes dans 50 % des cas (les 2 dans 40 % des cas). Diverses autres anomalies (dont +3). Le + i(3q) s'observe dans certains cancers.

Pas d'usage préférentiel d'un répertoire des gènes VH.

L'évolution se caractérise par une stabilité dans le temps (suivi sur plus de 20 ans). L'arrêt du tabac fait régresser la lymphocytose et normalise les IgM sériques. De très rares cas d'évolution vers un LNH ont été signalés (2 cas de LNH dans une grande série, mais pas de lien affirmé entre les 2 anomalies ; quelques cas de MGUS à IgM).

2. les lymphomes non Hodgkinien :

Plusieurs lymphomes peuvent présenter une dissémination sanguine au diagnostic :

Soit la présentation clinique est celle d'un lymphome, et l'hémogramme retrouve une dissémination sanguine soit une « hyperlymphocytose » est découverte à l'hémogramme, qui présente des particularités morphologiques et/ou un immunophénotype évoquant une dissémination lymphomateuse B ou T : le diagnostic est réorienté vers celui du lymphome en cause.

a-Les syndromes lymphoproliférations de type B

Leur diagnostic est orienté par les caractéristiques cytologiques, de disséminations et cliniques résumés dans le tableau ci-joint.

La certitude diagnostique repose sur l'immunophénotypage (score de Matutes < 3), les études génétiques(cytogénétique et biologie moléculaire) et anatomopathologiques.

LNH	Particularités	Morphologie des cellules lymphoïdes
LNH B lymphoplasmocytaire et maladie de Waldenström	Plus rare Pic IgM > 5g/L (5-100 g/L) Lymphocytose sanguine dans 1/3 des cas, modérée	MO : lymphocytes + lymphoplasmo + plasmog + mastocytes
LNH folliculaire	Fréquent (25% des LNH) ; Dissémination sanguine seulement dans 5% des cas	Petites cellules clivées
LNH de la zone marginale	Fréquent (10% des LNH) Existence d'un variant à lymphocytes villeux	Villosités à un pôle de la cellule
LNH de la zone manteau	10% des LNH, souvent stade IV au diagnostic, avec dissémination sg >30% des cas.	Taille moyenne, noyau clivé ou encoché
Leucémie à tricholeucocytes	Habituellement pancytopenie	Villosités tout autour de la membrane externe
Leucémie à plasmocytes	Rare ; Signes cliniques de myélome ; Pic Ig ou protéinurie de Bence-Jones	Aspect +/- proche de celui des plasmocytes (parfois immatures et nucléolés)

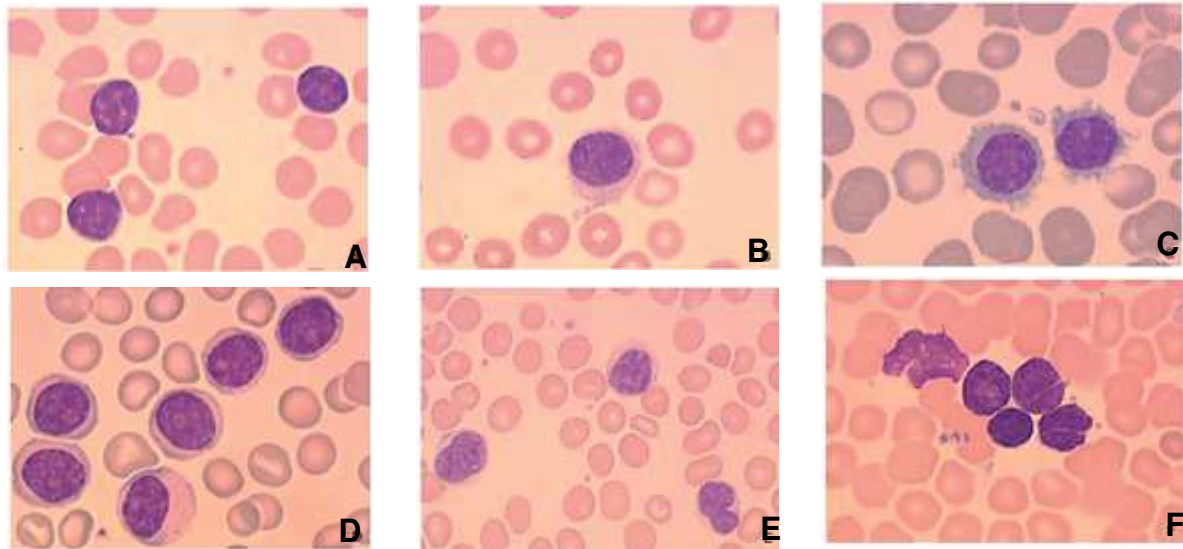


Figure 9 : Aspects morphologiques des différents syndromes lymphoprolifératifs chroniques B.

A. Leucémie lymphoïde chronique. **B.** Leucémie à tricholeucocytes (forme classique). **C.** Lymphome splénique de la zone marginale. **D.** Leucémie à prolymphocytes. **E.** Lymphome à cellules du manteau. **F.** Lymphome folliculaire [39].

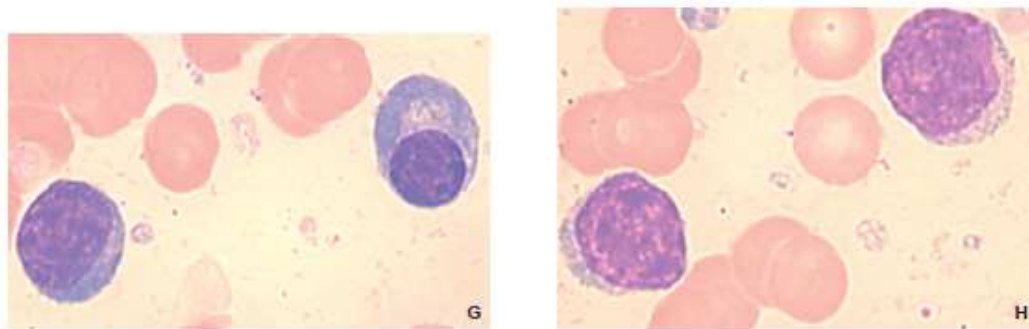


Figure 10 : (suite) Aspects morphologiques des différents syndromes lymphoprolifératifs chroniques B.

G, H. Lymphome malin non hodgkinien lymphoplasmocytaire[31].

a-Les syndromes lymphoproliférations de type T

On retrouve un immunophénotype T avec une expression des Ag CD3, CD2, CD7, CD5, CD4 ou CD8, TCR $\alpha\beta$ ou $\gamma\delta$

i-Leucémie prolymphocytaire T

Une maladie rare de l'adulte (< 5% des LLC), cliniquement indolente dans quelques cas, souvent agressive avec syndrome tumoral important.

L'anémie et la thrombopénie sont fréquentes, on retrouve souvent une hyperlymphocytose > 50 G/L associée, avec 3 aspects morphologiques :

- proche de la leucémie prolymphocytaire B (noyau arrondi et nucléolé) (50% des cas)
- ou avec noyau très irrégulier et nucléolé (30% des cas)
- ou aspect superposable à celui de la LLC banale (20% des cas).

Immunophénotype : pas de marqueurs B ; Expression des antigènes T : CD2, CD3, CD7, CD4 ou CD8. (Figure 11A,B)

ii- Syndrome de Sézary (et mycosis fongoïdes)

On retrouve des signes cutanés (érythrodermie), une hyperlymphocytose est absente (Mycosis, Sézary) ou modérée (Sézary).

Les cellules anormales ont un noyau à chromatine claire et 1 à 3 encoches (aspect cérébriforme). Avec un phénotype CD4+ CD8-. (Figure 12G,H)

iii-Lymphocytose à lymphocytes granuleux :

Souvent asymptomatique. Une neutropénie fréquemment associée (voir « neutropénies »)

Excès (N < 0.5 G/L) de grands lymphocytes contenant des granulations cytoplasmiques.

Phénotype CD8+ ou NK. (Figure11C,D)

iv-Leucémie/lymphome T de l'adulte :

Maladie associée au virus HTLV1 (rétrovirus humain de type C). Elle s'observe en Asie (Japon) et dans les Caraïbes. Maladie grave, et peu accessible au traitement.

Les cellules anormales ont un noyau lobé, d'aspect « en méduse » [111, 140, 141, 142, 143, 144].

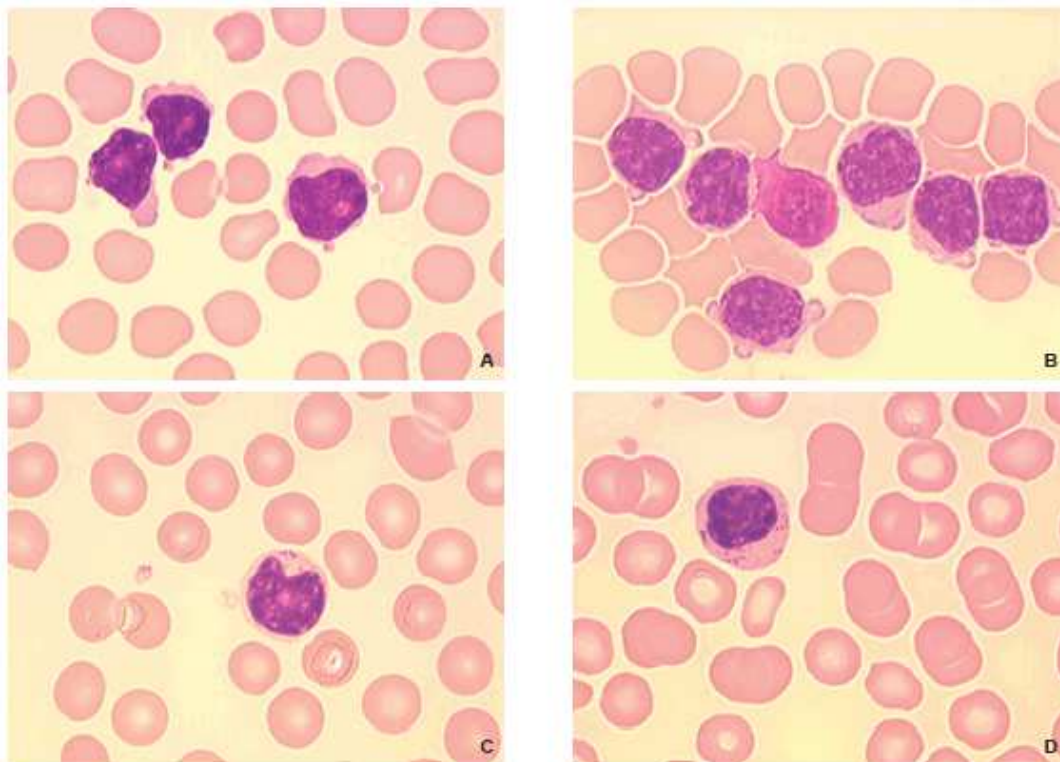


Figure 11 : Aspects morphologiques des différents syndromes lymphoprolifératifs chroniques T

A, B. Leucémie à prolymphocytes T. **C, D.** Leucémie à grands lymphocytes granuleux[39].

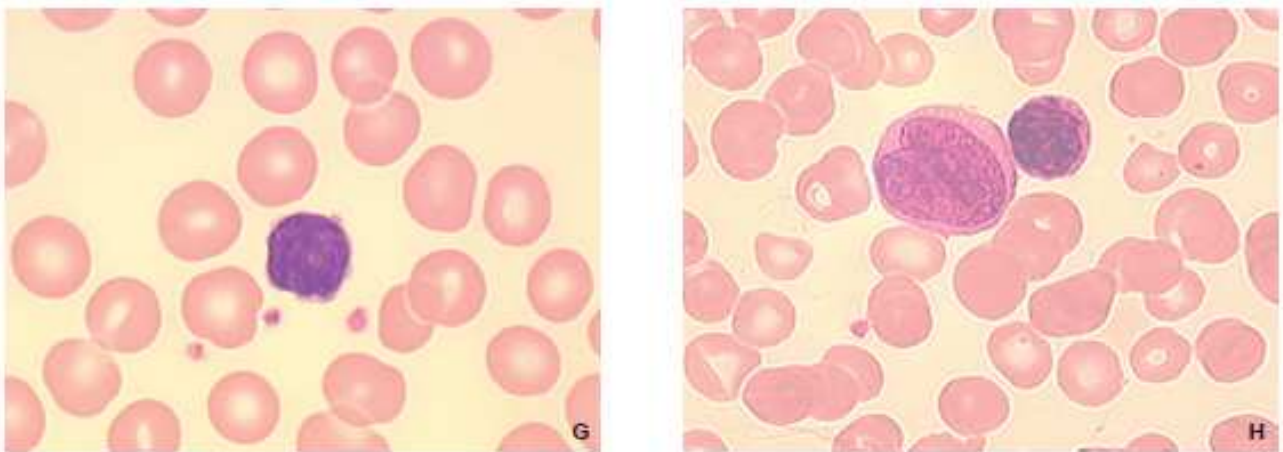


Figure 12 : (suite) Aspects morphologiques des différents syndromes lymphoprolifératifs chroniques T.

G, H. Syndrome de Sézary[39].

3. Lymphocytose B monoclonale (LMB) : entité nouvelle de la révision classification oms 2016

Une phase préalable de MBL précède pratiquement toutes les LLC. Elle correspond à la présence dans le sang d'une population B monoclonale de phénotype LLC, LLC atypique ou non-LLC (CD5-), sans signe de maladie lymphomateuse.

C'est une situation asymptomatique découverte par l'analyse phénotypique des lymphocytes (= exploration d'une lymphocytose minime chronique sans adénopathies). Elle est observée surtout au-delà de > 40-50 ans, chez 3% des patients tout venant ayant par ailleurs une numération leucocytaire normale (mais 11% avec la cytométrie de flux 8 couleurs), et chez 13% des pts ayant au moins un membre de la fratrie ayant une LLC ou un LNH.

On distingue :

- MBL de faible nombre (< 0.5 G/L) : pas ou peu de risque d'évoluer vers une LLC, et ne nécessitant pas de suivi.

- MBL de nombre élevé (> 0.5 G/L) : nécessite un suivi annuel car le risque d'évoluer en LLC est d'environ 2% par an. On assimile ces pts à ceux ayant un stade 0 de RAI (ou stade I de Binet). On note que les pts sont plus souvent mutés IgVH que les LLC classiques.

- MBL non LLC : au moins une partie des cas montre un lien étroit (au moins immunophénotypique) avec le lymphome de la zone marginale splénique. (Figure 9C)

Un équivalent ganglionnaire de la MBL existe (une adénopathie de $< 1,5$ centimètre de diamètre, sans région de forte prolifération)

4. Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à petits lymphoblastes.

La LAL est un diagnostic qui est le plus souvent cytologique nécessitant une confirmation par immunophénotypage : la morphologie est habituellement bien différente (chromatine fine, rapport nucléocytoplasmique élevé et cytoplasme basophile contour nucléaire régulier), on retrouve souvent une anémie et une thrombopénie.

IX. EVOLUTION

L'évolution de la LLC est très hétérogène. Pour un certain nombre de patients, la maladie reste indolente pendant plusieurs dizaines d'années, alors que d'autres sont atteints de formes très agressives et subissent une aggravation rapide.

La transformation de la LLC en lymphome de haut grade plus agressif (syndrome de Richter) se produit chez 2% à 12% des patients [124-128]. Les patients LLC avec des mutations NOTCH1 ont un risque plus élevé de transformation en syndrome Richter et doivent être surveillés plus étroitement. Les caractéristiques cliniques et de laboratoire observées chez les patients en transformation comprennent des adénopathies généralisées, des symptômes systémiques (fièvre, perte de poids et détérioration de l'état de général), une cytopénie (anémie et / ou thrombocytopénie), une augmentation du taux de LDH, une hypercalcémie et une gammapathie monoclonale [1,126, 127, 130].

La progression morphologique de la LLC / SLL est représentée par l'apparition de prolymphocytes [131,132] ou de paraimmunoblastes[133].

La LLC évolue en d'autres lymphomes tel que le lymphome de Hodgkin [125,134-135], ou LNHB essentiellement le lymphome diffus à grandes cellules B [124,128,129,136-137], et se transforme exceptionnellement en leucémieprolymphocytaire B[138].

L'analyse CF des LLC / SLL avec une transformation en grandes cellules peut être négative lorsque le nombre de cellules transformées est faible (lymphome de Hodgkin) ou en cas de perte sélective de cellules néoplasiques de haut grade, plus susceptibles de se dégrader lors de la collecte des échantillons par rapport aux cellules LLC ou aux éléments réactifs. Dans les cas positifs,

l'analyse CF montre des cellules lymphoïdes avec des marqueurs de dispersion directe élevée (FCS) et positifs HLA-DR, CD45 (peut être faible) et des cellules B. La majorité des cas montrent une expression clonale d'immunoglobulines de chaîne légère de surface. Les grandes cellules B clonales peuvent avoir un phénotype similaire à celui de la LLC (CD5 + et CD23 +) ou présenter un phénotype non spécifique. Les marqueurs positifs supplémentaires dans le syndrome de Richter incluent CD10 (cas rares), CD11c, FMC-7, CD25, CD38 (peuvent être brillants), et CD71. En plus des cellules transformées, des cellules LLC / SLL résiduelles avec un phénotype typique et un faible FSC peuvent être présentes [139]

X. FACTEURS PRONOSTIQUES

L'évolution très variable de la LLC a justifié, depuis des décennies, la recherche de marqueurs de pronostic.

1. Les facteurs pronostiques classiques

a. Classifications de Rai et de Binet

L'évaluation clinique standard repose sur les classifications introduites par Rai en 1975, très utilisée aux Etats-Unis [61] (tableau III), et Binet en 1981 largement utilisée en Europe [62] (tableau IV).

Ces classifications sont basées sur les caractéristiques cliniques déterminables qui semblent être en corrélation avec la charge tumorale et ses effets sur les fonctions de la moelle osseuse. Ces systèmes de classification ont fourni une base pour la prise en charge des patients et les décisions thérapeutiques dans la LLC. Elles permettent également de réaliser une

stratification homogène des groupes de patients pour les essais cliniques.

Ces deux systèmes distinguent trois grands groupes de patients ayant des pronostics différents :

- des stades précoces : Rai 0 et Binet A
- des stades intermédiaires : Rai I/II, Binet B
- des stades avancés : Rai III/IV, Binet C

Pour ces trois groupes, la moyenne de survie est estimée respectivement à :

- Supérieure à 150 mois.
- Comprise entre 71 et 101 mois.
- Comprise entre 19 et 24 mois.

Cependant ces classifications n'ont pas la capacité d'identifier, parmi les patients à un stade précoce avec un bon pronostic, ceux qui pourtant auront une évolution rapide. A l'inverse, pour les patients avec une maladie plus avancée, ces systèmes ne distinguent pas les patients qui resteront stables. En effet, une étude française a montré qu'au cours de l'évolution de la maladie, environ 27% de patients en stade A décèdent de causes liées à la LLC, que 40% des patients en stade A progressent aux stades B et C, et que 50% ont besoin de traitement [63]. Il est donc devenu indispensable d'identifier des marqueurs qui peuvent permettre de prévoir l'évolution de chacun de ces patients afin d'envisager une thérapeutique adaptée.

Tableau III : Classification de Rai [61]

Stade	Définition	Survie médiane (mois)
0	Lymphocytose sanguine et médullaire isolée	>150
I	Lymphocytose et adénopathies	101
II	Lymphocytose et splénomégalie et/ou hépatomégalie	71
III	Lymphocytose et anémie (Hb < 11 g/dL)	19
IV	Lymphocytose et thrombopénie (Plaquettes < 10 ⁹ /L)	19

Tableau IV : Classification de Binet [62]

Stade	Adénopathies*	Formule sanguine	% dans la LLC	Survie médiane (ans)
A	<3 aires	Hb ≥ 10g/dL et plaquettes ≥ 10 ⁹ /L	55	Comparable à des témoins du même âge et du même sexe
B	≥3 aires	Hb ≥ 10g/dL et plaquettes ≥ 10 ⁹ /L	30	7
C	Indifférent	Hb < 10g/dL et/ou plaquettes < 10 ⁹ /L	15	2

* les adénopathies peuvent concerner les aires cervicales, axillaires, inguinales (qu'elles soient unilatérales ou bilatérales), le syndrome tumoral peut concerner la rate ou le foie.

b. Le temps de doublement lymphocytaire (LDT)

Le LDT est défini comme la période de temps nécessaire pour que le nombre de lymphocytes observé au moment du diagnostic double. Un LDT de

12 mois ou moins est un facteur de mauvais pronostic, tandis qu'un LDT de plus de 12 mois est de bon pronostic. Par contre, un LDT court prédit une progression rapide de la maladie [64, 65, 66, 67].

c. La β 2-microglobuline (β 2m)

La β 2m est un composant des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I, qui sont exprimées par toutes les cellules nucléées. Une élévation des taux sériques de β 2m libre est observée chez les patients présentant une LLC. Le taux de β 2m est corrélé avec la charge tumorale et le stade clinique et un taux élevé est associé à une survie sans traitement (TFS) courte [68,69, 70].

L'augmentation du taux sérique de la β 2m est un indicateur pronostique assez parallèle à celui de la thymidine kinase mais semble indépendant de cette dernière [71]. Le taux de β 2m peut prédire l'échec d'un traitement par l'association Rituximab Fludarabine Cyclophosphamide (RFC), le traitement standard pour la LLC [72]. Même si la β 2m est un bon facteur pronostique, elle n'a pas été étudiée aussi largement que d'autres marqueurs à cause de ses limitations. La première est la différence entre les valeurs normales observées entre les différents laboratoires qui utilisent des techniques différentes. La deuxième limitation est que la valeur seuil permettant de répartir les patients dans différents groupes à risque n'est pas définie. La troisième limitation est que sa valeur pronostique n'a jamais été validée dans des études prospectives [69].

d. Thymidine kinase (TK)

La TK est une enzyme impliquée dans le contrôle de la synthèse de l'ADN dans les cellules en division. Un taux sérique de TK élevé est de mauvais

pronostic, associé à un stade clinique avancé, une survie sans progression diminuée et souvent un statut IgVH non muté [123,73]. Il peut également être un facteur prédictif de la mauvaise réponse au traitement [123].

e. CD23 soluble

La CD23, une glycoprotéine transmembranaire de 45 kDa, est un récepteur de faible affinité pour les IgE, exprimé notamment sur les cellules B de LLC. La forme soluble de CD23 se comporte comme un facteur de croissance, induisant la prolifération des lymphocytes B normaux et leucémiques. Sarfati et al. ont rapporté que le niveau de CD23 soluble (sCD23) des patients atteints de LLC était 3 à 500 fois plus élevé que chez des patients atteints d'autres syndromes lymphoprolifératifs et chez des sujets sains [74].

De nombreuses études ont montré que sCD23 était un marqueur de la charge tumorale, associé inversement à la survie sans progression et à la survie globale, corrélé avec le stade clinique, l'expression de CD38 et de ZAP-70 [75, 76, 77,78]. Le temps de doublement du taux de sCD23 (sCD23-DT) a également été rapporté comme un paramètre supplémentaire important dans la prédiction de la progression de la maladie et de la survie globale [77, 79].

2. Autres facteurs de pronostic

a. Statut mutationnel IgVH

Les immunoglobulines (Igs) sont des glycoprotéines constituées de deux chaînes lourdes et deux chaînes légères comportant chacune une région variable et une région constante. A la surface des lymphocytes B, elles constituent le BCR (B-cellreceptor), récepteur pour l'antigène. Elles sont également sécrétées par les plasmocytes.

Dans la biologie normale des lymphocytes B, leur rencontre avec l'antigène au niveau des centres germinatifs en présence de lymphocytes T se traduit par l'apparition de mutations ponctuelles au niveau des régions variables des Igs.

Ce processus conduit à la sélection des mutants présentant la meilleure affinité pour l'antigène. La recherche de mutations somatiques au sein des régions variables des gènes IGVH dans la LLC permet de définir deux groupes de patients avec une évolution bien distincte. Une homologie de plus de 98% avec le gène germinale définit le statut «non muté» et une homologie inférieure à 98% définit le statut «muté»;(80 ; 81).

Les patients avec un profil non muté (environ 50% des patients) ont une évolution clinique plus agressive et une espérance de survie inférieure par rapport aux patients dont l'Ig des cellules de LLC est mutée [80, 81]. Dans l'étude de Hamblin et al, les patients non mutés ont une médiane de survie globale de 117 mois contre 293 pour les patients mutés. Chez les patients diagnostiqués avec un stade A de Binet, l'étude du statut mutationnel des Ig a également une forte valeur pronostique (médiane de survie de 95 mois pour les patients non mutés, 293 mois pour les patients mutés) [81].

Ces résultats ont été confirmés par plusieurs autres études [82,83]. Par ailleurs, le profil non muté est associé de façon significative avec les autres facteurs pronostiques défavorables, comme les délétions des chromosomes 11q23 ou 17p, une morphologie lymphocytaire atypique ou la positivité de l'expression de CD38 ($\geq 30\%$) [80,81, 84, 82].

Au sein de la population de patient mutés, cependant, une sous-population, identifiée par l'utilisation dans le domaine variable des chaînes lourdes de VH3-21, présente un risque plus élevé [85, 86].

Le statut mutationnel est le facteur pronostic le plus stable au cours de la progression tumorale mais cet examen est relativement lourd à réaliser sur le plan technique et n'est habituellement pas demandé en routine en dehors d'essais cliniques.

b. Cytogénétique

De nombreuses données de la littérature démontrent une implication d'anomalies cytogénétiques dans l'apparition de la LLC. Les gènes les plus étudiés sont la délétion 13q14, la délétion 11q, la trisomie 12 et la délétion 17p13.

Une étude importante dans la LLC a été réalisée par Döhner et al. Ces auteurs ont montré qu'environ 82% des patients atteints de LLC ont des anomalies cytogénétiques avec par ordre de fréquence la délétion 13q (55%), suivie par la délétion 11q (18%), la trisomie 12q (16%), la délétion 17p (7%) et la délétion 6q (6%) et la survie des patients varie selon ces anomalies cytogénétiques (87) (figure 8). Ce système de classification hiérarchique, comme indiqué ci-dessous, est largement utilisé dans la pratique clinique et les travaux de recherche. Ces résultats ont été vérifiés de façon indépendante par plusieurs groupes [88, 89].

La délétion 17p, ou del(17p), aboutit à la délétion du gène p53 qui code pour une protéine suppresseur de tumeur importante dans la prévention des cancers.

Cette anomalie peut être détectée en FISH (Fluorescence in situ hybridization) sur mitoses ou dans des cellules interphasiques. Elle est rare au moment du diagnostic initial (5-10%), mais assez fréquente chez les patients atteints de LLC réfractaire ou en rechute (45%) [90]. Cette évolution clonale

apparaît presque exclusivement chez les patients avec un statut IgVH non muté [89].

Les patients présentant une del(17p) ont une médiane de survie plus courte (32 mois), et une médiane de survie sans traitement de 9 mois [87]. Le dysfonctionnement de la voie p53 peut être un facteur important dans la résistance à la chimiothérapie. En effet, plusieurs études ont montré que les patients del(17p) semblent relativement résistants à la chimiothérapie standard, utilisant des alkylants et/ou des analogues de purine [91,92]. Par contre, ces patients peuvent répondre à un traitement par l'alemtuzumab, seul ou en combinaison avec d'autres agents anti-leucémiques [93, 94].

La délétion 11q induit une mutation du gène suppresseur de tumeur ATM. Les patients dont les cellules tumorales présentent cette mutation ont une médiane de survie de 79 mois, et une médiane de survie sans traitement de 13 mois [87]. Les patients del(11q) répondent bien à une chimio-immunothérapie avec RFC [95].

La trisomie 12 n'affecte pas significativement la survie, par rapport à des patients ayant un caryotype normal (114 mois contre 111 mois). Une médiane de survie sans traitement de 33 mois a été rapportée.

Un caryotype normal (absence d'anomalie des chromosomes testés, incluant 17p, 11q, 13q, 12q, 6q, 3q26, 8q24 et 14q32 par un panel de FISH) est associé à une médiane de survie de 111mois, et une médiane de survie sans traitement de 49 mois.

La délétion 13q est la seule anomalie de bon pronostic. La médiane de survie globale de ces patients est de 133 mois et la médiane de survie sans traitement de 92 mois [87].

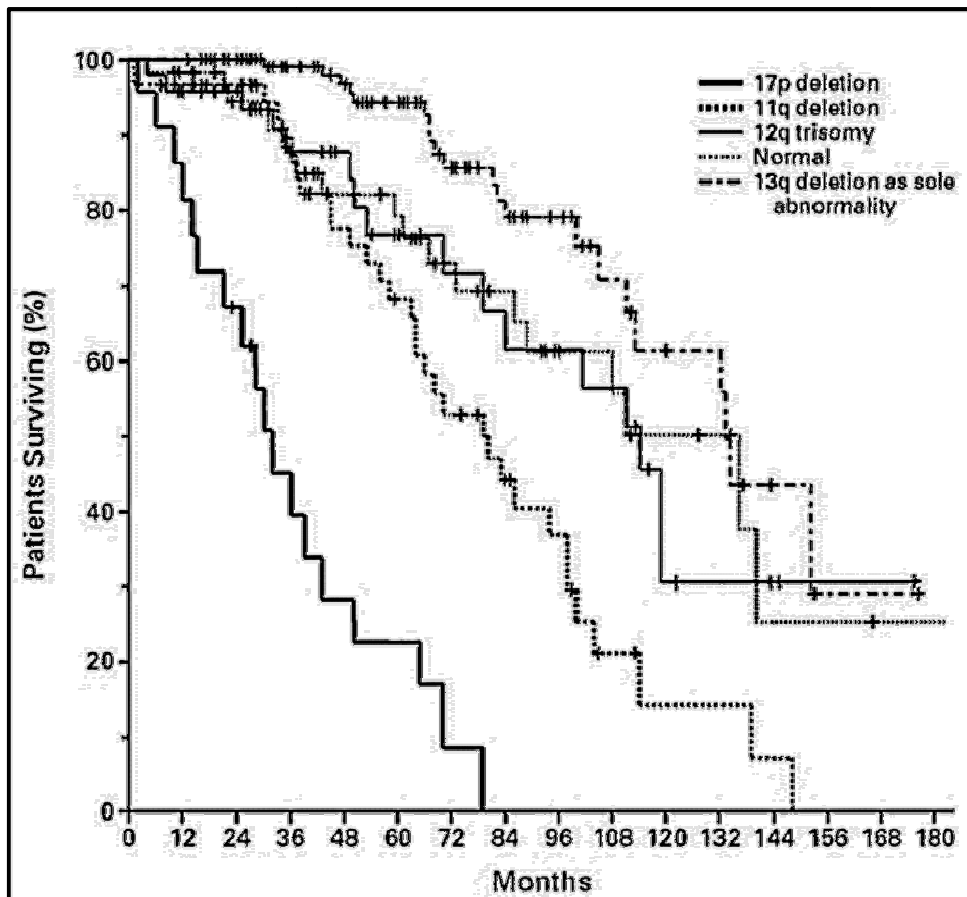


Figure 8 : Probabilité de survie à partir de la date du diagnostic parmi les patients répartis dans les cinq catégories cytogénétiques de LLC [87]

A côté de ces anomalies, l'importance des mutations de TP53 fait l'objet de beaucoup d'attention. Bien que les données cliniques concernant les mutations de TP53 ne soient pas aussi matures que celles concernant del(17p) dans la LLC, les études actuelles suggèrent que l'effet des mutations de TP53 est au moins

aussi mauvais que sa délétion. Une étude anglaise récente, incluant 529 patients atteints de LLC de l'essai LRF-CLL4 a montré des mutations de TP53 chez 7.6% des patients. De plus 25/33 (76 %) patients del(17p) avaient une mutation de TP53 sur l'allèle résiduel ($p < 0.001$). La présence de mutations de TP53 était associée de façon significative à un moindre taux de réponse globale (27% v 83%; $p < 0.001$), une survie sans progression plus courte (PFS) et une survie globale plus courte (PFS à 5 ans: 5% v 17%; OS à 5 ans: 20% v 59%; $p < 0,001$ pour les deux) [96]. La détermination du statut mutationnel de TP53 n'est pas encore utilisée dans la pratique courante.

c. Expression de CD38

La CD38 est une glycoprotéine transmembranaire de type 2, exprimée par certains lymphocytes T, par les progéniteurs de la lignée B dans la moelle osseuse, par les lymphocytes B des centres germinatifs et par les plasmocytes en différenciation terminale.

Au contraire, les cellules B matures et mémoire expriment des niveaux faibles de CD38. CD38 est également exprimé en dehors des cellules lymphoïdes, sur les monocytes et dans les cellules acineuses pancréatiques, les cellules musculaires lisses, les ostéoclastes, et différentes zones du cerveau [97].

Une fonction initiale attribuée à CD38 a été la régulation de l'activation / prolifération des lymphocytes T humains de par son activité ADP ribose hydrolase [98]. Ses propriétés fonctionnelles sur les lymphocytes B humains semblent être strictement liées à la phase de maturation. Par exemple l'engagement de CD38 sur les lymphocytes B circulants matures et des centres germinatifs induit l'activation cellulaire, une inhibition de l'apoptose, la prolifération et la sécrétion de cytokines (99; 100;101).

La mesure de l'expression de CD38 par les cellules de LLC a été proposée comme un marqueur de substitution pour le statut mutationnel IgVH, en raison de la forte corrélation entre ces deux paramètres [80]. La médiane de survie pour les patients en stade Rai intermédiaire avec 30% ou plus de cellules CD38⁺ était de 10 ans, alors qu'aucun des patients avec moins de 30% de cellules CD38⁺ n'était décédé au cours de la période de suivi dans l'étude de Damle et al. [80].

D'autres études ont confirmé que les LLC CD38⁺ présentaient une augmentation du risque de progression et une survie globale inférieure [102, 103]. La combinaison de CD38 avec d'autres marqueurs pronostiques tels que le statut mutationnel IgVH fournit un complément d'information pronostique. Hamblin et al. ont montré que la durée médiane de survie chez des patients non mutés et CD38⁺ était de 8 ans, alors que pour les patients mutés n'exprimant pas CD38, la survie médiane était de 26 ans et que pour ceux qui avaient des résultats discordants (28.3%), une durée de survie médiane de 15 ans était observée [104].

La valeur pronostique de CD38 est actuellement moins prise en considération, d'une part parce que le niveau d'expression de CD38 peut varier au cours de l'évolution de la LLC [104], mais surtout parce qu'il n'y a pas de consensus pour définir la valeur seuil de ce marqueur [80, 102,104].

d. Expression de ZAP-70

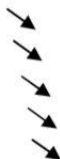
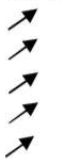
La protéine Zap-70 (Zeta-Associated Protein 70kDa), qui est une tyrosine kinase de la famille syk, intervient dans la signalisation des lymphocytes T et des cellules NK [105]. Elle très fortement exprimée dans ces deux types

cellulaires [106]. Elle est absente dans les lymphocytes B normaux matures, mais a été retrouvée dans les cellules B de certains patients atteints de LLC.

De nombreuses études ont montré que la présence de ZAP70 dans les cellules de LLC est corrélée à un pronostic défavorable, une progression rapide de la maladie et une moindre survie. La présence de ZAP70 est corrélée aux autres facteurs pronostiques défavorables tels que le statut mutationnel (90%), l'expression de CD38 (83%) et le taux de TK [106, 107, 108, 109]. Il a été proposé que ZAP-70 pourrait même s'avérer être un marqueur supérieur au statut mutationnel et à CD38 dans la prédiction d'évolutions défavorables [110]. Par exemple, dans l'étude menée par le CLL Research Consortium sur plus de mille patients, l'analyse multivariée a montré que parmi les trois marqueurs pronostiques examinés (ZAP70, statut mutationnel, CD38), ZAP-70 était le plus fortement associée à une durée courte entre le diagnostic et le traitement [110]. L'expression de ZAP70 dans les cellules leucémiques peut être testée en cytométrie en flux, par RT-PCR (mRNA), en Western blot ou en immunohistochimie. Aucune technique standard internationale n'a été validée pour la mesure de l'expression de ZAP70, ce qui a limité son application clinique et conduit à son quasi abandon en pratique.

Tous ces marqueurs pronostiques définis sur des cohortes de malades fournissent beaucoup d'informations difficiles à intégrer sur l'évolution possible de chaque patient. Ces facteurs de risque interagissent les uns avec les autres, et doivent être interprétés ensemble. Leur rôle dans la définition des patients à risque de progression dans le sous-groupe de malades de bas risque et à l'inverse dans l'identification des patients à haut risque qui resteront stables ou résisteront à la chimiothérapie n'est pas encore clairement défini.

Tableau V : les facteurs pronostiques de LLC

Facteurs pronostiques		Technique	Bon pronostic de LLC	Mauvais pronostic de LLC
Stades cliniques	RAI	Hémogramme Signes cliniques	0	I, II, III, IV
	BINET		A	B, C
TDL		Hémogramme	>12mois	≤12mois
Degré d'infiltration Lymphocytaire		Biopsie ostéo-médullaire	Infiltration nodulaire ou mixte	Infiltration diffuse
Prolymphocytes		Hémogramme	≤10%	>10%
Taux de CD23s		Elisa	≤ 574 U/ml	> 574 U/ml
Taux de β 2-microglobuline		Technique immunologique	< 2,4 mg/dl	≥ 2,4 mg/dl
Taux de TK		Radio-immunologique	<15 U/l	≥15 U/l
Marqueur CD38		Cytométrie en flux	≤ 30%	> 30%
Expression ZAP-70		Cytométrie en flux	<20%	≥20%
Aberrations cytogénétiques		Caryotype conventionnel fish	Trisomie 12	Délétion (17p13)
			Délétion (13q14)	Délétion (11q22-23)
IgVH		Séquençage	Muté	Non muté
AID		RT-PCR	Taux normal	Taux normal multiplié par 8
Longueur des télomères		PCR quantitative en temps réel	Télomères longs 	Télomères raccourcis 
ADAM29		RT-PCR		
LPL		RT-PCR		
MCL-1		RT-PCR		
CLLU1		RT-PCR		
VEGF		Elisa		

↗: Expression élevée du marqueur

↘: Expression faible du marqueur

XI. LES COMPLICATIONS DE LA LLC

1. Complications infectieuses

Les infections sont les complications les plus fréquentes et les premières causes de morbidité et de mortalité des patients atteints de LLC. Elles surviennent chez au moins un tiers et probablement environ la moitié de tous les patients atteints de LLC [47].

Ceci est probablement attribuable au déficit immunitaire lié à la maladie, incluant une hypogammaglobulinémie, une neutropénie, une hypocomplémentémie, un dysfonctionnement des lymphocytes T et les déficits immunitaires liés aux traitements [47, 48, 49]. Ces infections sont essentiellement bactériennes et affectent souvent l'appareil respiratoire (pneumonie), la peau et l'appareil urinaire (pyélonéphrite). Cependant, les infections iatrogènes, en particulier consécutives aux traitements par des analogues des purines ou des anticorps monoclonaux, tendent à augmenter, notamment les pneumocystoses, listérioses, tuberculoses, infections par les virus du groupe herpès, candidoses et aspergilloses [47, 48, 49].

2. L'insuffisance médullaire

L'infiltration massive de la moelle osseuse par des cellules leucémiques est généralement un événement tardif dans le cadre de la LLC, mais elle est responsable d'une anémie et d'une thrombopénie.

3. Les complications auto-immunes

Les complications auto-immunes sont une autre cause importante des cytopénies observées dans la LLC.

La plus fréquente est l'anémie hémolytique auto-immune (AIHA), suivie par la thrombocytopénie immunitaire (ITP) [50, 51]. Il peut également exister une érythroblastopénie (PRCA) et plus rarement une granulocytopénie auto-immune (AIG) [50, 51]. Le risque de cytopénie auto-immune apparaît plus élevé dans les études plus anciennes rapportant une fréquence d'AIHA de plus de 26%. Dans des études ultérieures, cette fréquence était plutôt évaluée à 10-15%, et les études les plus récentes de populations moins biaisées utilisant des critères modernes de diagnostic suggèrent que le risque global de complications auto-immunes chez les patients atteints de LLC est probablement de l'ordre de 5 à 10% [50].

4. Les transformations

La LLC, longtemps indolente, peut évoluer vers des formes agressives, en particulier a transformationen lymphomede Hodgkin ou lymphome non hodgkinien B (syndrome de Richter, RS), la transformation en leucémie prolymphocytaireB est exceptionnelle [52].

Le type le plus fréquent de RS est un lymphome diffus à grandes cellules (DLBCL) dont le diagnostic est confirmé par la biopsie. Le RS survient dans environ 2 à 10 % des LLC [53, 54], mais avec l'augmentation de la survie des patients et un suivi plus long, sa fréquence est maintenant de 16.2% à 10 ans du diagnostic de la LLC [55].

Le temps médian entre le diagnostic de LLC et l'apparition d'un RS est de l'ordre de 3.7 ans (de 0.2 à 6.7 ans) [56]. Les mécanismes pathogéniques de cette transformation restent à clarifier, mais de très nombreux facteurs de risque ont été décrits : statut non muté, présence d'IGHV4- 39 dans le BCR de la population clonale, absence de del13q14, taux de lymphocytes CD38 de 30% ou

plus, présence de ZAP-70 dans 20% ou plus des cellules malignes, taille et nombre de ganglions lymphatiques, stade B ou C de Binet, LDH élevée, beta2-microglobuline élevée, présence de del(11q), anomalies de p53 (del(p17)), anomalies de c-MYC [55, 56, 54].

Les facteurs pronostiques indépendants rapportés dans une étude récente sont CD38, IGHV4-39, la taille des ganglions et le taux de LDH [55, 54]. La survie des patients développant un RS est plus courte que celle des autres patients atteints de LLC.

De nombreux patients atteints de RS sont résistants à une chimio-immunothérapie intensive, et leur médiane de survie est de 5 à 19 mois [53, 56, 54]. Les RS peuvent être subdivisés en deux types, après séquençage IGVH, selon que le clone de RS est ou non lié à celui de la LLC. L'étude de Rossi et al. a montré que la survie des RS non liés à la LLC était plus longue (médianes 62.5 mois vs 14.2 mois; $p = 0,017$) [56].

5. Cancers associés

Le risque de développer un second cancer est accru chez les personnes présentant une LLC [57]. Deux études ont rapporté que les cancers associés les plus fréquents étaient les mélanomes, les autres cancers de la peau, les cancers du poumon, des voies respiratoires, de la cavité buccale et du pharynx, de la prostate, du rein et les lymphomes [57, 58]. Une étude australienne récente montre que, globalement, le risque de développement d'un cancer associé est double par rapport à la population générale (ratios de fréquence standardisés (SIR) = 2.17, de 2.07 à 2.27) et encore plus élevé pour le mélanome (SIR = 7.74, de 6.85 à 8.72) [59]. Plusieurs mécanismes ont été discutés pour l'association entre les deuxièmes cancers et la LLC, notamment le rôle de l'immunosup-

pression liée à la maladie et aux traitements [58, 60].

XII - TRAITEMENT

1. Indications thérapeutiques

Selon les recommandations de l'IWCLL, les patients nouvellement diagnostiqués, asymptomatiques et à un stade précoce (Rai 0, Binet A) doivent être surveillés sans traitement sauf s'il existe une preuve de progression de la maladie [112].

En effet, des grandes études Européennes et Canadiennes chez des patients atteints de LLC à un stade précoce confirment que l'utilisation d'agents alkylants ne prolonge pas la survie [63,113,114]. De plus, il a été rapporté que les patients à un stade précoce ayant reçu un traitement pour leur LLC avaient une fréquence accrue de cancers épithéliaux mortels par rapport à des patients non traités [63].

Les patients de risque intermédiaire (stades I et II) ou élevé (stades III et IV) selon la classification modifiée de Rai, ou de stades Binet B ou C, bénéficient généralement de l'initiation d'un traitement, bien que certains de ces patients (en particulier de stade Rai intermédiaire ou B de Binet) soient suivis sans traitement jusqu'à l'obtention d'une preuve que la maladie devient progressive ou symptomatique.

L'activité de la maladie doit être clairement documentée avant d'initier un traitement, avec au moins un des critères suivants:

- Preuve d'une insuffisance médullaire progressive (anémie et/ou thrombopénie)

- Splénomégalie massive (au moins 6 cm au-dessous du rebord costal gauche) ou progressive ou symptomatique

-Adénopathies massives (au moins 10 cm de plus grand diamètre) ou lymphadénopathie progressive ou symptomatique

-Lymphocytose progressive avec une augmentation de plus de 50% sur 2 mois ou LDT de moins de 6 mois. Pour les patients dont le taux de lymphocytes sanguins initial est inférieur à 30 G/L, le LDT ne doit pas être utilisé comme seul paramètre pour définir une indication de traitement. En outre, les facteurs contribuant à une lymphocytose ou une adénopathie autres que la LLC (par exemple, les infections) doivent être exclus

-Anémie et/ou thrombopénie auto-immune résistante à la corticothérapie ou à une autre thérapie standard

-Symptômes constitutionnels : perte de poids involontaire de 10% ou plus au cours des 6 derniers mois; fatigue importante; fièvre supérieure à 38,0°C pendant 2 semaines ou plus sans autre signe d'infection; sueurs nocturnes depuis plus de 1 mois sans infection prouvée.

2. Traitements

Les médicaments utilisés dans la LLC incluent les agents alkylants, les analogues de purines et les anticorps monoclonaux. On peut également traiter la LLC par greffe de cellules souches hématopoïétiques.

a. Agents alkylants :

Les agents alkylants agissent en établissant des liaisons covalentes avec l'ADN, ce qui empêche la réplication et la transcription. De plus, ces lésions induisent souvent des cassures simple- ou double-brins de l'ADN qui conduisent à l'apoptose de la cellule ou à la mise en œuvre des systèmes de réparation pour le maintien de la prolifération des cellules tumorales. Les plus utilisés sont le

chlorambucil, en monothérapie (ou parfois associé à une corticothérapie) et le cyclophosphamide, essentiellement en association avec les analogues des purines tels que la fludarabine [115].

b. Les analogues de purines

Les analogues des purines sont des médicaments qui ressemblent aux purines, mais quand les cellules essayent de les utiliser pour fabriquer leur ADN, ces analogues bloquent le processus et empêchent la cellule de se diviser [115].

Les plus utilisés sont la fludarabine et la cladribine, en monothérapie ou essentiellement associés avec des agents alkylants et/ou des anticorps monoclonaux [116]. L'inconvénient de ces médicaments est qu'ils sont également toxiques pour tous les lymphocytes et rendent les sujets particulièrement immunodéficients, les exposant à des complications infectieuses.

c. Les anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux sont des anticorps tous identiques, reconnaissant le même épitope, obtenus par génie génétique. Dans la LLC, les antigènes CD19, CD5, CD20, CD52, CD23, CD37 et les antigènes idiotypiques sont exprimés à des degrés divers à la surface des cellules tumorales et certains d'entre eux peuvent constituer des cibles thérapeutiques pour les anticorps monoclonaux. Les plus utilisés sont les anticorps anti-CD20 (rituximab, Mabthera®) et anti-CD52 (alemtuzumab, Campath®). Ces deux anticorps monoclonaux ont fait l'objet de nombreuses études dans la LLC, en monothérapie ou en association à diverses chimiothérapies, en première ligne ou chez des patients en rechute ou réfractaires à la chimiothérapie [117].

d. La greffe de cellules souches hématopoïétiques

La greffe de cellules souches hématopoïétiques inclut l'autogreffe et l'allogreffe. L'autogreffe n'a pas d'indication en première intention. Elle est recommandée chez des patients en rechute ou réfractaires non éligibles pour une allogreffe, sous réserve d'une sensibilité au traitement de rattrapage. Les indications de l'allogreffe sont : l'absence de réponse ou la rechute précoce (dans les 12 mois) suivant un traitement par les analogues des purines ; une rechute dans les 24 mois après l'obtention d'une réponse par l'association FCR ; une rechute après autogreffe ; une LLC évolutive avec del(17p) après un traitement par alemtuzumab [118].

Comme il y a plusieurs stratégies thérapeutiques dans le traitement de la LLC, on doit choisir la meilleure façon de traiter un patient donné. Le choix du traitement dépend de plusieurs paramètres : caractéristiques moléculaires de la maladie du patient (anomalies cytogénétiques, statut IgVH), caractéristiques cliniques de la maladie ("diseasebulk", cytopénies auto-immunes), caractéristiques du patient (âge, insuffisances fonctionnelles, comorbidités). Pour l'évaluation de la comorbidité, l'échelle de prévalence cumulée ("the cumulative illness rating scale") constitue un outil utile [119].

3. Traitement en première intention

Comme décrit ci-dessus, il faut envisager un traitement pour les patients de stade Binet A ou B ayant une maladie active, les patients de stade Binet C ou Rai 0-II présentant des symptômes cliniques, et les patients en stade Rai III-IV. Trois recommandations récentes publiées par l'ESMO (European Society for Medical Oncology) [120], le NCCN (National Comprehensive Cancer Network) [121] et le SIE (Società Italiana di Ematologia), le SIES (Società Italiana di

EmatologiaSperimentale) et le GITMO (Gruppo Italiano Trapianto di MidolloOsseo) (122) résument bien les essais cliniques. Les recommandations sont les suivantes :

a. Patients sans del(17p)

Chez les patients sans co-morbidité associée, le traitement vise à obtenir une réponse maximale qui est par ailleurs corrélée à la durée de la réponse, à la survie sans progression et à une survie globale la plus longue possible. L'immunochimiothérapie de l'association FCR est la thérapie standard de première ligne, recommandée par ces trois guides. Mais des associations alternatives comme l'association FR, PCR (Pentostatine/Cyclophosphamide/Rituximab) ou BR (Bendamustine/Rituximab) sont également proposées par la recommandation du NCCN.

Chez les patients présentant des co-morbidités sévères et chez les patients âgés, à qui on ne peut pas proposer un FCR, le traitement doit viser à obtenir la meilleure qualité de vie possible, elle-même dépendante de la qualité de la réponse obtenue par le traitement. Le chlorambucil avec ou sans prednisone est le traitement standard, recommandé par deux protocoles. Mais de nombreuses approches alternatives associant diverses molécules sont proposées.

b. Patients avec del(17p)

En raison d'un faible taux de réponse et d'une réponse de courte durée après un traitement comprenant de la fludarabine et des agents alkylants (95), le traitement par alemtuzumab (Campath®) est recommandé. Chez le sujet jeune sans co- morbidité associée, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est à envisager rapidement.

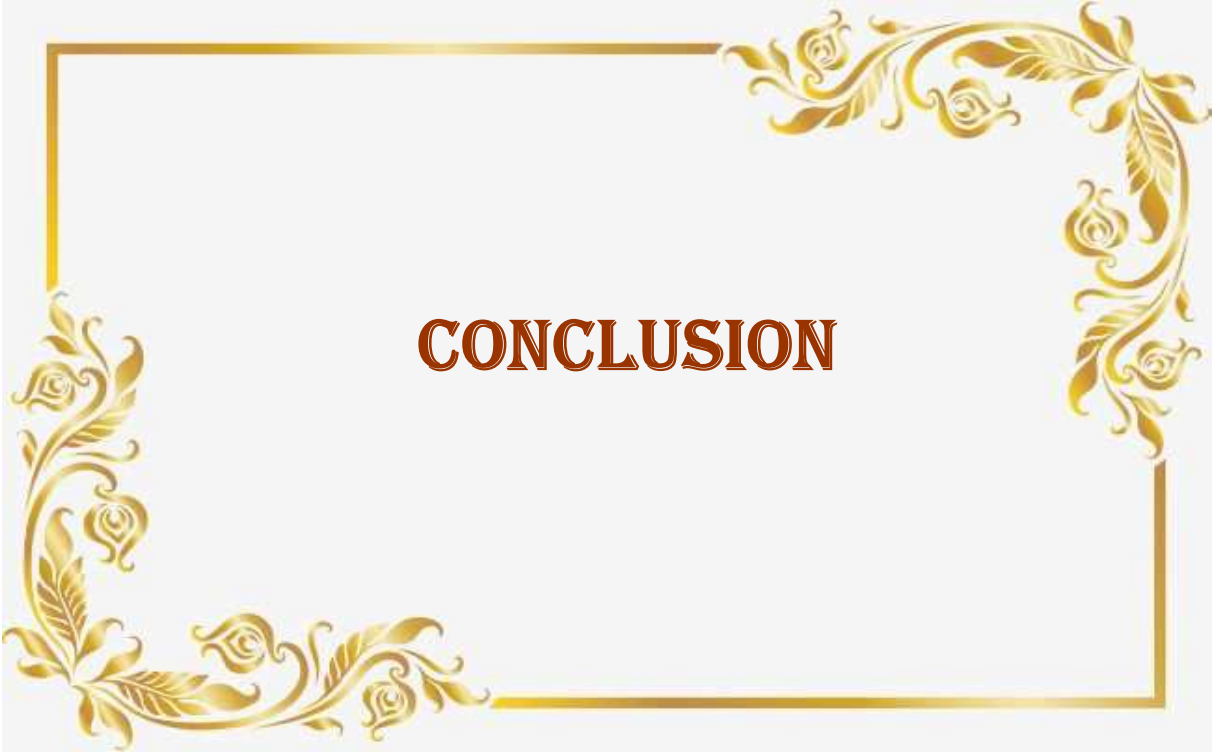
4. Traitement de la rechute et d'une maladie réfractaire

La mise en route d'une nouvelle ligne thérapeutique repose sur les mêmes critères que ceux utilisés en première ligne. Le choix du traitement dépend de plusieurs paramètres : l'âge du patient, l'émergence d'une del(17p) qu'il faut identifier par un nouvel examen cytogénétique par FISH, la nature du ou des traitements précédents et la durée de la dernière réponse. Différentes alternatives ont été indiquées dans les diverses recommandations.

Selon la recommandation de l'ESMO, le traitement de première ligne peut être répété, si la rechute ou la progression surviennent au moins 12-24 mois après une monothérapie ou 24- 36 mois après chimio-immunothérapie. Si une rechute survient dans les 12-24 mois après monothérapie ou 24-36 mois après chimio-immunothérapie, ou si la maladie ne répond pas au traitement de première ligne, le schéma thérapeutique doit être changé.

5. Consolidation et entretien

En l'absence d'études randomisées permettant de retenir l'indication d'un traitement d'entretien quel qu'il soit, ces traitements ne sont pas à envisager dans l'immédiat en dehors des essais thérapeutiques.



CONCLUSION

Grâce à l'amélioration de la compréhension de la physiopathologie de la maladie, la prise en charge des patients atteints de LLC a évolué ces dernières années.

Le diagnostic biologique repose sur l'hémogramme, la morphologie des cellules et sur l'immunophénotypage.

Le diagnostic différentiel trouve tout son intérêt dans les formes de LLC où la cytologie et l'immunophénotypage présentent des atypies.

Cependant, d'un point de vue clinique la maladie et son évolution restent très hétérogènes avec des patients qui survivent des années sans nécessiter de traitement et d'autres dont la maladie progresse malgré la mise en place d'un traitement agressif. A l'heure actuelle, la prise en charge de la LLC pose deux problèmes majeurs, le premier est la décision de « si » et « quand » commencer le traitement et le second est de choisir quelle stratégie thérapeutique adopter.

C'est la raison pour laquelle, compte tenu de l'évidence qu'un traitement précoce réussirait aux patients atteints d'une forme agressive de la maladie, il est devenu d'une importance capitale d'identifier des marqueurs de pronostic fiables et reproductibles dans la LLC. Ces marqueurs permettent de concevoir des stratégies d'investigation clinique et thérapeutique mieux adaptées à chacun des niveaux de gravité de la maladie.



RESUMES

RESUME

Titre:Diagnostic biologique de La leucémie lymphoïde chronique

Auteur:LACHGAR Samia

Mots clés:Leucémie lymphoïde chronique ; Diagnostic ; lymphocyte B,TP53, Délétion 17p, Syndrome lymphoprolifératif chronique.

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une tumeur liée à l'accumulation monoclonale maligne de lymphocytes matures de phénotype B, avec envahissement sanguin et médullaire, secondaire à une prolifération excessive et à un défaut d'apoptose. C'est la leucémie la plus commune dans le monde occidental, et affecte les adultes et les personnes âgées. Le diagnostic de la LLC repose sur l'examen du frottis sanguin et l'analyse par cytométrie en flux des lymphocytes sanguins. Une lymphocytose sanguine chronique persistant plus de trois mois avec plus de 5×10^3 lymphocytes B CD19+/ CD5+ avec un score de Matutes $> \geq 4$ dans le sang définit la LLC. Cette nouvelle définition fait introduire le concept de la lymphocytose B monoclonale (MBL), une étape obligée avant la LLC.

Les formes précoces de la LLC, qui sont les plus fréquentes au diagnostic à l'heure actuelle présentent un pronostic individuel extrêmement variable, certains patients restant stables durant des années, alors que d'autres évoluent plus ou moins rapidement vers des formes agressives de la maladie. Malgré un effort considérable pour identifier de nouveaux facteurs pronostiques, les classifications de Rai et Binet restent encore utilisées pour les décisions thérapeutiques. Un temps de doublement des lymphocytes inférieur à 12 mois, la présence de marqueurs de prolifération (CD23 soluble sérique, thymidine kinase), un profil non muté des gènes des chaînes lourdes des immunoglobulines (IGVH) ou la présence d'une délétion 17p13 ou délétion 11q22-q23 ont un impact négatif sur le pronostic. De nombreux autres facteurs ont été plus récemment décrits mais ne sont pas utilisés en pratique quotidienne comme facteur de substitution de l'étude du profil IGHV.

Ainsi la combinaison des progrès importants réalisés dans la compréhension de la biologie, du statut immunologique et du traitement de la LLC permet d'envisager pour la première fois des traitements curatifs.

SUMMARY

Title:Biological diagnosis of chronic lymphocytic leukemia

Author:LACHGAR Samia

Keywords:Chronic lymphocytic leukemia; B-lymphocytes, diagnosis, TP53, Deletion 17p, Chronic Lymphoproliferative Syndrome.

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a tumor associated with the malignant monoclonal accumulation of mature B-cell lymphocytes, with blood and bone marrow involvement, secondary to excessive proliferation and lack of apoptosis. It is the most common leukemia in the western world, and affects adults and the elderly. The diagnosis of CLL is based on blood smear examination and flow cytometric analysis of blood lymphocytes. Chronic blood lymphocytosis persisting for more than three months with more than 5×10^3 CD19+/CD5+ B cells in the blood defines CLL. This new definition introduces the concept of monoclonal B lymphocytosis (MBL), a necessary step before CLL.

Early forms of chronic lymphocytic leukemia (CLL), which are the most common at diagnosis at present, have an extremely variable individual prognosis, with some patients remaining stable for years, while others evolve more or less rapidly to Aggressive forms of the disease Despite considerable effort to identify new prognostic factors, the classifications of Rai and Binet are still used for therapeutic decisions. A lymphocyte doubling time of less than 12 months, the presence of proliferation markers (soluble serum CD23, thymidine kinase), an unmuted immunoglobulin heavy chain (IGHV) gene profile, or the presence of a 17p13 deletion or deletion 11q22-q23 have a negative impact on the prognosis. Many other factors have been more recently described but are not used in daily practice as a surrogate for the IGHV profile study.

Thus the combination of important advances in the understanding of the biology, immunological status and treatment of CLL makes it possible to consider curative treatments for the first time.

ملخص

العنوان: التشخيص البيولوجي لسرطان الدم الليمفاوي المزمن

الكاتبة: الأشكر سامية

الكلمات مفتاح: سرطان الدم الليمفاوي المزمن؛ ب - الخلايا الليمفاوية، التشخيص، TP53، الحذف p17 ، متلازمة التكاثر اللمفاوي المزمن.

سرطان الدم اللمفاوي المزمن (LLC) ورم مرتبط بتراكم وحيدة النسيلة الخبيثة للخلايا اللمفاوية الناضجة ذات النمط الظاهري B يصاحبه اكتساح للدم والنخاع كما يلي التكاثر المفرط وخلل في الموت المبرمج للخلايا. ويعتبر هذا النوع من السرطانات الأكثر انتشارا في العالم الغربي ويصيب البالغين وكبار السن. يعتمد تشخيص LLC على تحليل لطخة الدم وتحليل خلوي لتدفق الخلايا اللمفاوية في الدم. نعرف أيضا LLC على انها كل ورم لمفاوي مزمن، مع أكثر من 5.10^3 من الخلايا اللمفاوية CD19+/CD5+ B في الدم. يدرج هذا التعريف الجديد ل LLC مفهوم الورم اللمفاوي B وحيدة النسيلة (MBL) وهي مرحلة ضرورية قبل LLC.

تمثل الأنواع المبكرة من CLL، والتي هي الأكثر شيوعاً في وقت التشخيص ، تشخيصاً فردياً متغيراً إلى حد كبير ، حيث يبقى بعض المرضى مستقرين لسنوات ، في حين يتطور البعض الآخر سريعاً إلى حد ما نحو الأشكال العدوانية للمرض. على الرغم من الجهود الكبيرة لتحديد العوامل النذير الجديد، لا تزال تستخدم تصنيفات Rai و Binet للقرارات العلاجية.

زمن تضاعف الخلية أقل من 12 شهرا، وجود علامات انتشار (المصل CD23 القابلة للذوبان، ثيميدين كيناز)، لمحة غير تحول الجين المناعي السلسلة الثقيلة (IgVH أو وجود حذف أو حذف p13 17 q22-q23 11 يكون لها تأثير سلبي على التكهن. هناك العديد من العوامل الأخرى التي تم وصفها مؤخراً ولكنها لا تستخدم في الممارسة اليومية كبديل لدراسة IGHV .

وهكذا ، فإن الجمع بين التطورات الهامة في فهم علم الأحياء ، والحالة المناعية والعلاج من CLL يجعل من الممكن النظر في علاجات نهائية لأول مرة.



RÉFÉRENCES

- [1] **Herishanu, Y. and A. Polliack** (2005). "Chronic lymphocytic leukemia: a review of some new aspects of the biology, factors influencing prognosis and therapeutic options." *Transfus Apher Sci* 32(1): 85-97.
- [2] **Matutes, E., K. Owusu-Ankomah, et al.** (1994). "The immunological profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL." *Leukemia* 8(10): 1640- 1645.
- [3] **Guide-affection de longue durée (ALD) tumeur maligne**, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Leucémie lymphoïde chronique Juin 2011.
- [4] **Michael Gregor a, Mario Bargetzib , Michel A. Duchosal c , Jeroen S. Goede d , Dominik Heim e , Claudine Helg f , Wolfgang Korte g , Leda Leoncini h , Max Solenthaler I , Reinhard Zenhäusern k** «Recommandations pour le diagnostic et le traitement de la leucémie lymphoïde chronique en Suisse: Indications et stratégies thérapeutiques» , *Forum Med Suisse* 2011;11(6):93–97 .
- [5] **Brochet, X., Lefranc, M.-P. And Giudicelli, V.** IMGT/V-QUEST: the highly customized and integrated system for IG and TR standardized V-J and V-D-J sequence analysis. *Nucl. Acids Res.*, 36, W503-508 (2008). PMID: 18503082.
- [6] **Linnet MS, Schubauer-Berigan MK, Weisenburger DD, et al.** Chronic lymphocytic leukaemia: an overview of aetiology in light of recent developments in classification and pathogenesis. *Br J Haematol* 2007; 139: 672-86.
- [7] **Galton DA.** The pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. *Can Med Assoc J* 1966; 94: 1005-10.
- [8] **Redaelli, A., B. L. Laskin, et al.** (2004). "The clinical and epidemiological burden of chronic lymphocytic leukaemia." *Eur J Cancer Care (Engl)* 13(3): 279-287.
- [9] **Troussard, X., V. Duchenet, et al.** (2009). "[Haematological malignancies: incidence in Basse-Normandie, France, for 1997-2004]." *Rev Epidemiol Sante Publique* 57(3): 151-158.

- [10]Belot, A., P. Grosclaude, et al. (2008). "Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005." *RevEpidemiol Sante Publique* 56(3): 159-175.
- [11]Brenner, H., A. Gonds, et al. (2008). "Trends in long-term survival of patients with chronic lymphocytic leukemia from the 1980s to the early 21st century." *Blood* 111(10): 4916-4921.
- [12] Jemal, A., R. Siegel, et al. (2008). "Cancer statistics, 2008." *CA Cancer J Clin* 58(2): 71-96.
- [13]AltekruseSF, KosariCL, Krapcho M et al(2010).SEER Clinical Statistics Review, 1975–2007. National Cancer Institute, Bethesda, MD. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007
- [14]Goldin, L. R., M. Bjorkholm, et al. (2009). "Elevated risk of chronic lymphocytic leukemia and other indolent non-Hodgkin's lymphomas among relatives of patients with chronic lymphocytic leukemia." *Haematologica* 94(5): 647-653.
- [15]Pan, J. W., L. S. Cook, et al. (2002). "Incidence of leukemia in Asian migrants to the United States and their descendants." *Cancer Causes Control* 13(9): 791-795.
- [16]Clarke, C. A., S. L. Glaser, et al. (2011). "Lymphoid malignancies in U.S. Asians: incidence rate differences by birthplace and acculturation." *Cancer EpidemiolBiomarkersPrev* 20(6): 1064-1077.
- [17]Goldin, L. R., O. Landgren, et al. (2010). "Familial Aspects of Chronic Lymphocytic Leukemia, Monoclonal B-Cell Lymphocytosis (MBL), and Related Lymphomas." *European J Clin Med Oncol* 2(1): 119-126.
- [18]Di Bernardo, M. C., D. Crowther-Swanepoel, et al. (2008). "A genome-wide association study identifies six susceptibility loci for chronic lymphocytic leukemia." *Nat Genet* 40(10): 1204- 1210.
- [19]Sgambati, M., M. Linet, et al., Eds. (2001). *Chronic lymphocytic leukemia: epidemiological, familial, and genetic aspects*. Basel, Switzerland: Marcel Dekker.

- [20]Korz, C., Pscherer, A., Benner, A., Mertens, D., Schaffner, C., Leupolt, E., Döhner, H., Stilgenbauer, S. and Lichter, P. Evidence for distinct pathomechanisms in B-cell chronic lymphocytic leukemia and mantle cell lymphoma by quantitative expression analysis of cell cycle and apoptosis-associated genes.Blood 99, 4554-4561(2002).
- [21] Kirkin, V., Joos, S. and Zörnig, M.The role of Bcl-2 family members in tumorigenesis.BiochimBiophysActa 1644, 229-249 (2004).
- [22]Hanada, M., Delia, D., Aiello, A., Stadtmauer, E. and Reed, J.C. bcl-2 gene hypomethylation and high-level expression in B-cell chronic lymphocytic leukemia.Blood 82, 1820-1828 (1993).
- [23] Calin, G.A., Ferracin, M., Cimmino, A., Di Leva, G., Shimizu, M., Wojcik, S.E., Iorio, M.V., Visone, R., Sever, N.I., Fabbri, M., Iuliano, R., Palumbo, T., Pichiorri, F., Roldo, C., Garzon, R., Sevignani, C., Rassenti, L., Alder, H., Volinia, S., Liu, C.-g., Kipps, T.J., Negrini, M. and Croce, C.M.A MicroRNA signature associated with prognosis and progression in chronic lymphocytic leukemia.NEngl J Med 353, 1793-1801 (2005).
- [24]Cimmino, A., Calin, G.A., Fabbri, M., Iorio, M.V., Ferracin, M., Shimizu, M., Wojcik, S.E., Aqeilan, R.I., Zupo, S., Dono, M., Rassenti, L., Alder, H., Volinia, S., Liu, C.-G., Kipps, T.J., Negrini, M. and Croce, C.M. miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2.Proc Natl AcadSci U S A 102, 13944-13949 (2005).
- [25]Bouley, J., Deriano, L., Delic, J. and Merle-Beral, H. New molecular markers in resistant B-CLL.Leuk Lymphoma 47, 791-801 (2006).
- [26]Trbusek, M., Malcikova, J., Smardova, J., Kuhrova, V., Mentzlova, D., Francova, H., Bukovska, S., Svitakova, M., Kuglik, P., Linkova, V., Doubek, M., Brychtova, Y., Zacal, J., Kujickova, J., Pospisilova, S., Dvorakova, D., Vorlicek, J. and Mayer, J. Inactivation of p53 and deletion of ATM in B-CLL patients in relation to IgVH mutation status and previous treatment.Leukemia 20, 1159-1161 (2006).

- [27]Messmer, B.T., Messmer, D., Allen, S.L., Kolitz, J.E., Kudalkar, P., Cesar, D., Murphy, E.J., Koduru, P., Ferrarini, M., Zupo, S., Cutrona, G., Damle, R.N., Wasil, T., Rai, K.R., Hellerstein, M.K. and Chiorazzi, N. In vivo measurements document the dynamic cellular kinetics of chronic lymphocytic leukemia B cells. *J Clin Invest* 115, 755-764 (2005).
- [28]Chiorazzi, N. and Ferrarini, M. B cell chronic lymphocytic leukemia: lessons learned from studies of the B cell antigen receptor. *Annu Rev Immunol* 21, 841-894 (2003).
- [29]Stevenson, F.K. and Caligaris-Cappio, F. Chronic lymphocytic leukemia: revelations from the B-cell receptor. *Blood* 103, 4389- 4395 (2004).
- [30]Zupo, S., Cutrona, G., Mangiola, M. and Ferrarini, M. Role of surface IgM and IgD on survival of the cells from B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 99, 2277-2278 (2002).
- [31]Bernal, A., Pastore, R.D., Asgary, Z., Keller, S.A., Cesarman, E., Liou, H.C. and Schattner, E.J. Survival of leukemic B cells promoted by engagement of the antigen receptor. *Blood* 98, 3050-3057 (2001).
- [32]Zupo, S., Massara, R., Dono, M., Rossi, E., Malavasi, F., Cosulich, M.E. and Ferrarini, M. Apoptosis or plasma cell differentiation of CD38-positive B-chronic lymphocytic leukemia cells induced by cross-linking of surface IgM or IgD. *Blood* 95, 1199-1206 (2000).
- [33]Chiorazzi, N., Rai, K.R. and Ferrarini, M. Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 352, 804-815 (2005).
- [34]Caligaris-Cappio, F. Role of the microenvironment in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 123, 380-388 (2003).
- [35]Guipaud, O., Deriano, L., Salin, H., Vallat, L., Sabatier, L., Merle-Béral, H. and Delic, J. B-cell chronic lymphocytic leukaemia: a polymorphic family unified by genomic features. *Lancet Oncol* 4, 505-514 (2003).

- [36] **Nowakowski GS, Hoyer JD, Shanafelt TD, Zent CS, Call TG, Bone ND, et al.** Percentage of smudge cells on routine blood smear predicts survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2009; 27(11):1844-9.
- [37] **Johansson P, Eisele L, Klein-Hitpass L, Sellmann L, Dührsen U, Dürig J, et al.** Percentage of smudge cells determined on routine blood smears is a novel prognostic factor in chronic lymphocytic leukemia. *LeukRes* 2010; 34(7):892-8
- [38] **Grandjenette C, Kennel A, Faure GC, Béné MC, Feugier P** Expression of functional tolllike receptors by B-chronic lymphocytic leukemia cells. *Haematologica*. 2007 Sep; 92(9):1279-81.
- [39] **X. Troussard.** Nouveautés sur les hémopathies lymphoïdes chroniques B matures ; New insights about mature chronic B lymphoid hemopathies : Immuno- analyse et biologie spécialisée (2013) 28, 174—182.
- [40] **Sutton L., Maloum K., Al Jijakli A.** Leucémie lymphoïde chronique : quand l'évoquer, comment l'affirmer ? Quels en sont les traitements ? EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 4-0130, 2011.
- [41] **Matutes, E., Owusu-Ankomah, K., Morilla, R., Garcia Marco, J., Houlihan, A., Que, T.H. and Catovsky, D.** The immunological profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL. *Leukemia* 8, 1640-1645 (1994).
- [42] **Moreau, E.J., Matutes, E., A'Hern, R.P., Morilla, A.M., Morilla, R.M., OwusuAnkomah, K.A., Seon, B.K. and Catovsky, D.** Improvement of the chronic lymphocytic leukemia scoring system with the monoclonal antibody SN8 (CD79b). *Am J Clin Pathol* 108, 378-382 (1997).
- [43] **Boumsell, L., Bernard, A., Lepage, V., Degos, L., Lemerle, J. and Dausset, J.** Some chronic lymphocytic leukemia cells bearing surface immunoglobulins share determinants with T cells. *Eur J Immunol* 8, 900-904 (1978).

- [44]Cheson, B.D., Bennett, J.M., Grever, M., Kay,N., Keating, M.J., O'Brien, S. and Rai, K.R. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment.Blood 87, 4990-4997 (1996).
- [45]Item163: Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) 2009-2010 ;
- [46]Anne-Sophie Michalletservice d'Hématologie clinique-centre Hospitalier LYON SUD.
- [47]Molica, S. (1994). "Infections in chronic lymphocytic leukemia: risk factors, and impact on survival, and treatment." LeukLymphoma 13(3-4): 203-214
- [48]Morrison, V. A. (2010). "Infectious complications of chronic lymphocytic leukaemia: pathogenesis, spectrum of infection, preventive approaches." Best PractRes Clin Haematol 23(1): 145-153.
- [49]Young, J. A. (2011). "Epidemiology and management of infectious complications of contemporary management of chronic leukemias." Infect Disord Drug Targets 11(1): 3-10.
- [50]Zent, C. S. and N. E. Kay (2010). "Autoimmune complications in chronic lymphocytic leukaemia (CLL)." Best Pract Res ClinHaematol 23(1): 47-59
- [51]Strati, P. and F. Caligaris-Cappio (2011). "A matter of debate in chronic lymphocytic leukemia: is the occurrence of autoimmune disorders an indicator of chronic lymphocytic leukemia therapy?" CurrOpinOncol 23(5): 455-460.
- [52]Andrieu.JM and Colonna.P, Eds.(1997). Cancers : évaluation, traitement et surveillance. Paris.
- [53]Tsimberidou, A. M. and M. J. Keating (2005). "Richter syndrome: biology, incidence, and therapeutic strategies." Cancer 103(2): 216-228.
- [54]Fan, L., L. Wang, et al. (2012). "Richter transformation in 16 of 149 Chinese patients with chronic lymphocytic leukemia." LeukLymphoma.

- [55] **Rossi, D., M. Cerri, et al.** (2008). "Biological and clinical risk factors of chronic lymphocytic leukaemia transformation to Richter syndrome." *Br J Haematol* 142(2): 202-215.
- [56] **Rossi, D., V. Spina, et al.** (2011). "The genetics of Richter syndrome reveals disease heterogeneity and predicts survival after transformation." *Blood* 117(12): 3391-3401.
- [57] **Wiernik, P. H.** (2004). "Second neoplasms in patients with chronic lymphocytic leukemia." *Curr Treat Options Oncol* 5(3): 215-223.
- [58] **Molica, S.** (2005). "Second neoplasms in chronic lymphocytic leukemia: incidence and pathogenesis with emphasis on the role of different therapies." *Leuk Lymphoma* 46(1): 49-54.
- [59] **Royle, J. A., P. D. Baade, et al.** (2011). "Second cancer incidence and cancer mortality among chronic lymphocytic leukaemia patients: a population-based study." *Br J Cancer* 105(7): 1076- 1081.
- [60] **Morton, L. M., R. E. Curtis, et al.** (2010). "Second malignancy risks after non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia: differences by lymphoma subtype." *J Clin Oncol* 28(33): 4935-4944.
- [61] **Rai, K. R., A. Sawitsky, et al.** (1975). "Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia." *Blood* 46(2): 219-234.
- [62] **Binet, J. L., A. Auquier, et al.** (1981). "A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis." *Cancer* 48(1): 198-206.
- [63] **Dighiero, G., K. Maloum, et al.** (1998). "Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia." *N Engl J Med* 338(21): 1506-1514.
- [64] **Montserrat, E., J. Sanchez-Bisno, et al.** (1986). "Lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukaemia: analysis of its prognostic significance." *Br J Haematol* 62(3): 567- 575.

- [65]**Molica, S. and A. Alberti** (1987). "Prognostic value of the lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukemia." *Cancer* 60(11): 2712-2716.
- [66]**Vinolas, N., J. C. Reverter, et al.** (1987). "Lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukemia: an update of its prognostic significance." *Blood Cells* 12(2): 457-470.
- [67]**Molica, S., J. C. Reverter, et al.** (1990). "Timing of diagnosis and lymphocyte accumulation patterns in chronic lymphocytic leukemia: analysis of their clinical significance." *Eur J Haematol* 44(5): 277-281.
- [68]**Simonsson, B., L. Wibell, et al.** (1980). "Beta 2-microglobulin in chronic lymphocytic leukaemia." *Scand J Haematol* 24(2): 174-180.
- [69]**Delgado, J., G. Pratt, et al.** (2009). "Beta2-microglobulin is a better predictor of treatment-free survival in patients with chronic lymphocytic leukaemia if adjusted according to glomerular filtration rate." *Br J Haematol* 145(6): 801-805.
- [70]**Gentile, M., G. Cutrona, et al.** (2009). "Predictive value of beta2-microglobulin (beta2-m) levels in chronic lymphocytic leukemia since Binet A stages." *Haematologica* 94(6): 887-888.
- [71]**Hallek, M., L. Wanders, et al.** (1996). "Serum beta(2)-microglobulin and serum thymidine kinase are independent predictors of progression-free survival in chronic lymphocytic leukemia and immunocytoma." *LeukLymphoma* 22(5-6): 439-447.
- [72]**Di Raimondo, F., R. Giustolisi, et al.** (2001). "Retrospective study of the prognostic role of serum thymidine kinase level in CLL patients with active disease treated with fludarabine." *Ann Oncol* 12(5): 621-625.
- [73]**Wierda, W., S. O'Brien, et al.** (2005). "Chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia." *J Clin Oncol* 23(18): 4070-4078.

- [74]Matthews, C., M. A. Catherwood, et al. (2006). "Serum TK levels in CLL identify Binet stage A patients within biologically defined prognostic subgroups most likely to undergo disease progression." *Eur J Haematol* 77(4): 309-317.
- [75]Sarfati, M., D. Bron, et al. (1988). "Elevation of IgE-binding factors in serum of patients with B cell-derived chronic lymphocytic leukemia." *Blood* 71(1): 94-98.
- [76]Sarfati, M., S. Chevret, et al. (1996). "Prognostic importance of serum soluble CD23 level in chronic lymphocytic leukemia." *Blood* 88(11): 4259-4264.
- [77]Knauf, W. U., I. Langenmayer, et al. (1997). "Serum levels of soluble CD23, but not soluble CD25, predict disease progression in early stage B-cell chronic lymphocytic leukemia." *Leuk Lymphoma* 27(5-6): 523-532.
- [78]Schwarzmeier, J. D., M. Shehata, et al. (2002). "The role of soluble CD23 in distinguishing stable and progressive forms of B-chronic lymphocytic leukemia." *LeukLymphoma* 43(3): 549-554.
- [79]Saka, B., M. Aktan, et al. (2006). "Prognostic importance of soluble CD23 in B-cell chronic lymphocytic leukemia." *Clin LabHaematol* 28(1): 30-35.
- [80]Meuleman, N., B. Stamatopoulos, et al. (2008). "Doubling time of soluble CD23: a powerful prognostic factor for newly diagnosed and untreated stage A chronic lymphocytic leukemia patients." *Leukemia* 22(10): 1882-1890.
- [81]Damle, R. N., T. Wasil, et al. (1999). "Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia." *Blood* 94(6): 1840-1847.
- [82]Hamblin, T. J., Z. Davis, et al. (1999). "Unmutated Ig V(H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia." *Blood* 94(6): 1848-1854.

- [83]**Oscier, D. G., A. C. Gardiner, et al.** (2002). "Multivariate analysis of prognostic factors in CLL: clinical stage, IGVH gene mutational status, and loss or mutation of the p53 gene are independent prognostic factors." *Blood* 100(4): 1177-1184.
- [84]**Vasconcelos, Y., F. Davi, et al.** (2003). "Binet's staging system and VH genes are independent but complementary prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia." *J Clin Oncol* 21(21): 3928-3932.
- [85]**Krober, A., T. Seiler, et al.** (2002). "V(H) mutation status, CD38 expression level, genomic aberrations, and survival in chronic lymphocytic leukemia." *Blood* 100(4): 1410-1416.
- [86]**Tobin, G., U. Thunberg, et al.** (2003). "Chronic lymphocytic leukemias utilizing the VH3-21 gene display highly restricted Vlambda2-14 gene use and homologous CDR3s: implicating recognition of a common antigen epitope." *Blood* 101(12): 4952-4957.
- [87]**Thorselius, M., A. Krober, et al.** (2006). "Strikingly homologous immunoglobulin gene rearrangements and poor outcome in VH3-21-using chronic lymphocytic leukemia patients independent of geographic origin and mutational status." *Blood* 107(7): 2889-2894.
- [88]**Dohner, H., S. Stilgenbauer, et al.** (2000). "Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia." *N Engl J Med* 343(26): 1910-1916.
- [89]**Dewald, G. W., S. R. Brockman, et al.** (2003). "Chromosome anomalies detected by interphase fluorescence in situ hybridization: correlation with significant biological features of B-cell chronic lymphocytic leukaemia." *Br J Haematol* 121(2): 287-295.
- [90]**Shanafelt, T. D., T. E. Witzig, et al.** (2006). "Prospective evaluation of clonal evolution during long-term follow-up of patients with untreated early-stage chronic lymphocytic leukemia." *J Clin Oncol* 24(28): 4634-4641.

- [91]Zenz, T., A. Benner, et al. (2008). "Chronic lymphocytic leukemia and treatment resistance in cancer: the role of the p53 pathway." *Cell Cycle* 7(24): 3810-3814.
- [92]Dohner, H., K. Fischer, et al. (1995). "p53 gene deletion predicts for poor survival and non- response to therapy with purine analogs in chronic B-cell leukemias." *Blood* 85(6): 1580- 1589.
- [93]Grever, M. R., D. M. Lucas, et al. (2007). "Comprehensive assessment of genetic and molecular features predicting outcome in patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the US Intergroup Phase III Trial E2997." *J Clin Oncol* 25(7): 799-804.
- [94]Stilgenbauer, S. and H. Dohner (2002). "Campath-1H-induced complete remission of chronic lymphocytic leukemia despite p53 gene mutation and resistance to chemotherapy." *N Engl J Med* 347(6): 452-453.
- [95]Lozanski, G., N. A. Heerema, et al. (2004). "Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions." *Blood* 103(9): 3278-3281.
- [96]Hallek, M., K. Fischer, et al. (2010). "Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial." *Lancet* 376(9747): 1164-1174.
- [97]Gonzalez, D., P. Martinez, et al. (2011). "Mutational status of the TP53 gene as a predictor of response and survival in patients with chronic lymphocytic leukemia: results from the LRF CLL4 trial." *J Clin Oncol* 29(16): 2223-2229.
- [98]Malavasi, F., S. Deaglio, et al. (2008). "Evolution and function of the ADP ribosyl cyclase/CD38 gene family in physiology and pathology." *PhysiolRev* 88(3): 841-886.
- [99]Funaro, A., G. C. Spagnoli, et al. (1990). "Involvement of the multilineage CD38 molecule in a unique pathway of cell activation and proliferation." *J Immunol* 145(8): 2390-2396.

- [100]Zupo, S., E. Rugari, et al. (1994). "CD38 signaling by agonistic monoclonal antibody prevents apoptosis of human germinal center B cells." *Eur J Immunol* 24(5): 1218-1222.
- [101]Funaro, A., M. Morra, et al. (1997). "Role of the human CD38 molecule in B cell activation and proliferation." *Tissue Antigens* 49(1): 7-15.
- [102]Deaglio, S., A. Capobianco, et al. (2003). "CD38 is a signaling molecule in B-cell chronic lymphocytic leukemia cells." *Blood* 102(6): 2146-2155.
- [103]Ibrahim, S., M. Keating, et al. (2001). "CD38 expression as an important prognostic factor in B-cell chronic lymphocytic leukemia." *Blood* 98(1): 181-186.
- [104]Ghia, P., G. Guida, et al. (2003). "The pattern of CD38 expression defines a distinct subset of chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients at risk of disease progression." *Blood* 101(4): 1262-1269.
- [105]Hamblin, T. J., J. A. Orchard, et al. (2002). "CD38 expression and immunoglobulin variable region mutations are independent prognostic variables in chronic lymphocytic leukemia, but CD38 expression may vary during the course of the disease." *Blood* 99(3): 1023-1029.
- [106]Mustelin, T. and K. Tasken (2003). "Positive and negative regulation of T-cell activation through kinases and phosphatases." *Biochem J* 371(Pt 1): 15-27.
- [107]Wiestner, A., A. Rosenwald, et al. (2003). "ZAP-70 expression identifies a chronic lymphocytic leukemia subtype with unmutated immunoglobulin genes, inferior clinical outcome, and distinct gene expression profile." *Blood* 101(12): 4944-4951.
- [108]Crespo, M., F. Bosch, et al. (2003). "ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia." *N Engl J Med* 348(18): 1764- 1775.
- [109]Durig, J., H. Nuckel, et al. (2003). "ZAP-70 expression is a prognostic factor in chronic lymphocytic leukemia." *Leukemia* 17(12): 2426-2434.

- [110] **Orchard, J. A., R. E. Ibbotson, et al.** (2004). "ZAP-70 expression and prognosis in chronic lymphocytic leukaemia." *Lancet* 363(9403): 105-111.
- [111] **Dighiero G.** CLL : biology and prognosis. ASH educational program, 2005, p278.
- [112] **Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJ, Kwok M, Fenton JA, Plummer M, et al.** Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2008;359:575-83.
- [113] **Shustik, C., R. Mick, et al.** "Treatment of early chronic lymphocytic leukemia: intermittent chlorambucil versus observation." *Hematol Oncol* 6(1): 7-12. (1988)
- [114] **Montserrat, E., M. Fontanillas, et al.** "Chronic lymphocytic leukemia treatment: an interim report of PETHEMA trials." *Leuk Lymphoma* 5: 89-92. (1991)
- [115] **Lepretre, S. and É. V. D. Neste** "Place de la chimiothérapie dans la leucémie lymphoïde chronique." *Hématologie* 12(6): 28-34. (2006)
- [116] **Hallek, M. and N. Pflug** "State of the art treatment of chronic lymphocytic leukaemia." *Blood Rev* 25(1): 1-9.
- [117] **Cheson, B. D.** "Monoclonal antibody therapy of chronic lymphocytic leukaemia." *Best Pract Res Clin Haematol* 23(1): 133-143. (2010)
- [118] **Dreger, P., P. Corradini, et al.** "Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus." *Leukemia* 21(1): 12-17. (2007)
- [119] **Extermann, M., J. Overcash, et al.** "Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients." *J Clin Oncol* 16(4): 1582-1587. (1998)
- [120] **Eichhorst, B., M. Dreyling, et al.** "Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." *Ann Oncol* 22 Suppl 6: vi50-54. (2011)

- [121] Zelenetz, A. D., J. S. Abramson, et al. "NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: non-Hodgkin's lymphomas." *J Natl Compr Canc Netw* 8(3): 288-334. (2010)
- [122] Mauro, F. R., G. Bandini, et al. "SIE, SIES, GITMO updated clinical recommendations for the management of chronic lymphocytic leukemia." *Leuk Res* 36(4): 459-466. (2012)
- [123] Di Raimondo, F., R. Giustolisi, et al. "Retrospective study of the prognostic role of serum thymidine kinase level in CLL patients with active disease treated with fludarabine." *Ann Oncol* 12(5): 621-625. (2001)
- [124] Agbay.R.L., et al., High grade transformation of low-grade B cell lymphoma : pathology and molecular pathogenesis. *Am J surgPhatol*, 2016. 40 (1): p. e1-e16.
- [125] Brecher, M and P.M. Banks. Hodgkin's disease variant of Richter's syndrome. Report of eight cases. *Am J ClinPhatol* 1995. 93 (3): p. 333-9
- [126] Nakamura, N. and M. Abe. Richter syndrome in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *PatholInt*, 2003. 53(4): p. 195-203
- [127] Robertson, L.E., et al., Richter's syndrome: a report on 39 patients. *J ClinOncol*, 1993. 11(10): p. 1985-9
- [128] Tsimberidou, A.M. and M.J. Keating, Richter syndrome biology, incidence and therapeutic strategies. *Cancer*, 2005. 103(2): p. 216-28
- [129] Bea, S., et al., Genetic imbalances in progressed B-cell chronic lymphocytic leukemia and transformed large-cell lymphoma (Richter's syndrome). *Am J Pathol*, 2002. 161(3): p. 957-68.
- [130] Tsimberidou, A.M. and M.J. Keating. Richter's transformation in chronic lymphocytic leukemia. *SeminOncol*, 2006. 33(2): p. 250-6
- [131] Kjeldsberg, C.R and J. Marty, prolymphocytic transformation of chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*, 1981. 48(11): p. 2447-57.
- [132] Enno, A., et al., Prolymphocytoid transformation of chronic lymphocytic leukemia. *Br J haematol*, 1979. 41(1): p. 9-18.

- [133] **Pugh, W.C., J.T. Manning, and J.J. Butler**, paraimmunoblastic variant of small lymphocytic lymphoma/leukemia. *Am J SurgPathol*, 1988. 12(12): p. 907-17.
- [134] **Ohno, T., et al.**, Origin of the Hodking/Reed- Sternberg cells in chronic lymphocytic leukemia with “ Hodgkin’s transformation”. *Blood*, 1998. 91(5): p. 1757-61.
- [135] **Kanzler, H., et al.**, Hodgkin and Reed-Sternberg-like cells in B-cell chronic lymphocytic leukemia represent the outgrowth of single germinal-center B-cell-derived clones: potential precursors of Hodgkin and Reed-Sternberg cells in Hodgkin’s disease. *Blood*, 2000. 95(3): p. 1023-31.
- [136] **Wiernik, P.H.**, Second neoplasms in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Curr Treat Options Oncol*. 2004. 5(3): p. 215-23
- [137] **Travis, L.B., et al.**, Second cancers following non-Hodgkin’s lymphoma. *Cancer*, 1991. 67(7): p. 2002-9.
- [138] **Torelli, U.L., et al.**, Simultaneously increased expression of the c-myc and mu chain genes in the acuter blastic transformation of a chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*, 1987. 65(2): p. 165-70.
- [139] **WojciechGorczyca**, Flow Cytometry in Neoplastic Hematology: Morphologic-Immunophenotypic Correlation, Third Edition 2017. p. 167
- [140] **Foon KA, Hallaek MJ**. *Leukemia* 2010; 24:p. 500-511.
- [141] **Furman RR**. Prognostic factors and stratification in CLL. *ASH Education Program* 2010, p. 77-81
- [142] **Hallek et al.** Guidelines for the diagnosis and treatment of CLL: a report from the international workshop on CLL updating the national cancer institute – working group 1996 guidelines. *Blood* 2008; 111: p. 5446-56.
- [143] **Jain N, O’Brien S**. Initial treatment of CLL : integrating biology and functional status. *Blood*. 2015; 126(4): p.463-470
- [144] **Letestu R, et al.** Prognosis of Binet stage A CLL patients: the strength of routine parameters. *Blood* 2010;116: p.4588-90.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
 - وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.
- والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط



أطروحة رقم: 398

سنة: 2018

التشخيص البيولوجي لسرطان الدم الليمفاوي المزمن أطروحة:

قدمت ونوقشت علانية يوم
من طرف

الآنسة : مامية الأشعر

المزداة في 02 أبريل 1991 بالرباط
لنيل شهادة دكتور في الطب
من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

الكلمات الأساسية: سرطان الدم الليمفاوي المزمن؛ ب - الخلايا الليمفاوية، التشخيص، TP53 ، الحذف p17 ،
متلازمة التكاثر اللمفاوي المزمن.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة:

رئيس

السيد: عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي

مشرف

السيد: أناس الجعدي

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيدة: سعاد بنكيران

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيدة: منى نزيه

أستاذة في علم الدم البيولوجي

أعضاء