

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2016

THESE N°: 24

LES FACTEURS PRONOSTICS
DE LA LEUCEMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Oumaima CHAIR
Née le 25 Mai 1990 à Tétouan

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Leucémie lymphoïde chronique – Facteurs pronostics – Diagnostic –
ZAP70 – Statut mutationnel.

JURY

Mr. A. MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Mme. S. BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

Mr. A. DAMI

Professeur de Biochimie

Mme. M. NAZIH

Professeur d'Hématologie Biologique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿اقْرَأْ بِاسْمِ رَبِّكَ الَّذِي خَلَقَ﴾ (1)

خَلَقَ الْإِنْسَانَ مِنْ عَلَقٍ﴾ (2)

اقْرَأْ وَرَبُّكَ الْأَكْرَمُ﴾ (3)

الَّذِي عَلَّمَ بِالْقَلَمِ﴾ (4)

﴿عَلَّمَ الْإِنْسَانَ مَا لَمْ يَعْلَمْ﴾ (5)

سورة العلق : الآية: 5

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT

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 Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général	: Mr. El Hassane AHALLAT

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSALID Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie

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

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
Anesthésie Réanimation

Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI 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
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR 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. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
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. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
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*

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie

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. BICHA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. EL MANSARI Omar*
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *

Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
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
Dermatologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie

Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
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. JABOURIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie

(mise en disponibilité)

Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Saïd*
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. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
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

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
Pr. AOUMI Sarra

Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

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

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie

Pr. BAITE Abdelouahed*	Anesthésie réanimation
Pr. BALOUCH Lhousaine*	Biochimie-chimie
Pr. BENZIANE Hamid*	Pharmacie clinique
Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
Pr. CHARKAOUI Naoual*	Pharmacie galénique
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*	Chirurgie générale
Pr. ELABSI Mohamed	Chirurgie générale
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
Pr. GHARIB Nouredine	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. HADADI Khalid*	Radiothérapie
Pr. ICHOU Mohamed*	Oncologie médicale
Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*	Anesthésie réanimation
Pr. LOUZI Lhoussain*	Microbiologie
Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
Pr. MAHI Mohamed*	Radiologie
Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
Pr. MASRAR Azlarab	Hématologique
Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
Pr. MRABET Mustapha*	Médecine préventive santé publique et hygiène
Pr. MRANI Saad*	Virologie
Pr. OUZZIF Ez zohra*	Biochimie-chimie
Pr. RABHI Monsef*	Médecine interne
Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
Pr. SEKHSOKH Yessine*	Microbiologie
Pr. SIFAT Hassan*	Radiothérapie
Pr. TABERKANET Mustafa*	Chirurgie vasculaire périphérique
Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
Pr. TANANE Mansour*	Traumatologie orthopédie
Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Ophtalmologie

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*

Anesthésie Réanimation

Pr TAHIRI My El Hassan*

Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*

Médecine interne

Pr. AGDR Aomar*

Pédiatre

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*

Chirurgie Générale

Pr. AIT BENHADDOU El hachmia

Neurologie

Pr. AKHADDAR Ali*

Neuro-chirurgie

Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 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. L'KASSIMI Hachemi*
 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 *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 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

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie

Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
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*

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSghir Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad

Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique

Pr. EL JOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologie
Pr. EL KHLLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERREGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophthalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

****Enseignants Militaires***

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootechnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

Mise à jour le 09/01/2015 par le

Service des Ressources Humaines

- 9 JAN 2015





Dédicaces

A mon très cher et adorable père,

CHAIR AbdelAziz

Quoi que je puisse dire, je ne saurai exprimer l'immense amour que je te porte, ni la profonde gratitude que je te témoigne, pour tous les efforts et les sacrifices que tu n'as jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien être.

C'est à travers tes encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers tes critiques que je me suis réalisée.

J'espère avoir répondu aux espoirs que tu as fondé en moi en étant la fille que tu as voulu que je sois.

Saches que je m'efforcerai d'être digne de ce que tu aurais souhaité que je sois.

Je te rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle.

Qu'ALLAH tout puissant te garde et te procure santé, bonheur et longue vie, pour que tu demeures le flambeau

Illuminant mon chemin.



A ma très chère mère, BENHAMZA Zoubaida

Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.

Qu'ALLAH, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur pour que tu demeure la flamme qui allume mon bonheur.

Mes chères parents Merci pour votre amour, pour tout l'enseignement que vous m'avez transmis, pour avoir toujours cru en moi et m'avoir toujours soutenu, pour vos sacrifices, pour l'encouragement sans limites que vous ne cessez de m'offrir, pour votre soutien dans les moments difficiles, pour votre courage et patience... je vous aime



A mes adorables frère Yassin et sœur Hajar

*A qui je tiens énormément pour vos grands cœurs
et vos générosités.*

*Que ce travail soit l'expression de mon grand
attachement et ma gratitude pour tout moment
de joie partagé ensemble.*

*Que le grand dieu vous offre un avenir plein
de réussite et de bonheur, le tout puissant,
vous protège et vous garde.*



A la mémoire de ma Grand-mère paternel

EL HLIMI Zohra

Le destin ne nous a pas laissé le temps pour jouir ce bonheur ensemble.

*Puisse Dieu tout puissant, assurer le repos de votre âme
par sa sainte miséricorde, de vous accorder sa clémence
et de vous accueillir dans son saint paradis...*

*A mon cher oncle, mes chères tantes,
leurs épouses et époux*

Youssef, Khadija et Fatima CHAIR

A mes chers cousins cousines,

*Aucune expression ne pourrait exprimer à sa juste valeur,
le respect et l'estime que je vous dois.*



A mes chères amies

Alyae, Amra, Mounia, Niama, Rajae, Radia, Sara, Leila ...

En souvenir des moments agréables passés ensemble

*Merci pour les bons moments qu'on a passé ensemble,
de votre soutien et de votre serviabilité.*

*Je vous souhaite une brillante réussite dans la vie professionnelle,
familiale une bonne santé et une vie inondée de bonheur.*

A Tous Mes enseignants tout au long de mes études.

*A tous ceux qui ont participé de près
ou de loin à la réalisation de ce travail.*

*A tous ceux ou celles qui me sont chers
et que j'ai omis involontairement de citer.*





Remerciements

A Notre maître et Président du jury

Monsieur, Azlarab MASRAR

Chef de Service

Laboratoire Central d'Hématologie

Centre Hospitalier Ibn Sina Rabat

Professeur d'Hématologie Biologique

*Nous sommes très honorés de votre participation autant
que président du jury de cette thèse malgré vos nombreuses préoccupations.*

*Veillez trouver aussi l'expression de notre profonde gratitude
et de notre admiration pour l'homme que vous êtes d'abord,
pour l'homme de science exerçant son métier
avec abnégation et rigueur.*

*Un simple mot de merci n'est pas suffisant
pour vous exprimer notre grande estime.*



A

Notre maître et Rapporteur de thèse

Madame le Professeur Souad BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

*Vous nous avez fait l'honneur de nous confier
ce travail et de veiller à son élaboration.*

*Nous vous sommes très reconnaissant pour l'aide précieuse
que vous nous avez apporté toute au long de la réalisation de ce travail.*

*Vous nous avez toujours accueillis avec sympathie et modestie votre disponibilité
malgré vos multiples charges professionnelles m'ont profondément touché.*

*Votre gentillesse extrême, votre compétence pratique,
vos qualités humaines et professionnelles, ainsi que votre compréhension,
nous inspire une grande admiration et un profond respect,
sont pour nous le meilleur exemple*

*Veillez trouver ici l'expression de notre haute considération
et notre profond respect.*



A

Notre maître et juge de thèse

Madame Mouna Nazih

Professeur d'Hématologie Biologique

*Nous vous sommes très reconnaissants du grand honneur
que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.*

*Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez bien
voulu porter à ce travail.*

*Veillez accepter, Madame, l'expression de ma grande
admiration et mes sincères respects.*



*A notre maître et juge de thèse
Monsieur Le Professeur Abdellah DAMI
Professeur de Biochimie*

*Nous vous remercions d'avoir voulu répondre
à notre souhait de vous voir siéger parmi nos membres de jury.*

*En acceptant de juger notre travail, vous nous accordez
un très grand honneur.*

*Veillez accepter l'expression de nos considérations
les plus distinguées.*



SOMMAIRE

I. INTRODUCTION	2
II. DONNEES HISTORIQUES	4
III. EPIDEMIOLOGIE	6
IV. PHYSIOPATHOLOGIE	8
1. Diminution de l'apoptose.....	8
2. Prolifération	8
3. Rôle de la stimulation antigénique du récepteur des cellules B (BcR).....	9
V. MANIFESTATIONS CLINIQUES	13
VI. DIAGNOSTIC	16
1. Hémogramme	16
2. Etude de la moelle osseuse	19
a. Myélogramme.....	19
b. La biopsie ostéo-médullaire	19
3. Immunophénotypage	19
4. Autres examens.....	23
a. Bilan immunologique.....	23
b. Le test de Coombs direct.....	23
c. Une biopsie ganglionnaire.....	23
VII. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	25
1. Lymphocytoses polyclonales.....	25
2. Lymphocytose monoclonale B	25
a) Lymphome lymphocytaire	25
b) Lymphocytose monoclonale B.....	25
c) Leucémie prolymphocytaire.....	25
d) Leucémie à tricholeucocytes	26
e) Lymphome de la zone marginale avec ou sans lymphocytes villeux circulants (SLVL).....	26
f) Lymphomes non hodgkiniens.....	26
g) Maladie de Waldenström	26
3. Lymphoproliférations T	27

VIII. EVOLUTION ET PRONOSTIC	31
1. Évolution	31
1.1 Complications hématologiques	31
a. Anémie Thrombopénie.....	31
b. Neutropénies absolues.....	31
1.2 Transformation maligne et cancers associés.....	31
a. Transformation maligne	31
b. Cancers associés	32
1.3 Complications infectieuses	32
2. Pronostic	33
2.1 Classifications anato-mo-cliniques de Rai et Binet	33
2.2 Facteurs hématologiques	35
a) Le temps de doublement lymphocytaire	35
b) Le degré d'infiltration lymphocytaire.....	35
c) La morphologie des lymphocytes sanguins	36
2.3 Les facteurs sériques.....	36
a) Le marqueur CD23 soluble	36
b) La β 2-microglobuline.....	36
c) La thymidine kinase.....	37
d) Le marqueur CD38	37
e) ZAP-70.....	38
2.4 Les facteurs cytogénétiques	38
2.5 Statut mutationnel des gènes des régions variables des chaînes lourdes des immunoglobulines (IgVH).....	40
a) Comparaison le CD38 avec le statut mutationnel IgVH	41
b) Comparaison le Zap-70 le statut mutationnel IgVH	41
2.6 Les nouveaux facteurs pronostiques en cours d'étude	43
a) AID	43
b) Les miARN.....	43

2.7 Les autres marqueurs pronostiques	45
a) Les facteurs angiogéniques	45
b) La longueur des télomères et télomérases (hTERT).....	46
c) La lipoprotéine lipase A et ADAM29	46
d) MCL-1.....	46
e) Le marqueur CLLU1.....	47
IX. TRAITEMENT	50
X. CONCLUSION	54
RESUMES	55
REFERENCES	59

LISTE DES ABREVIATIONS

ADAM29	: Adistintegrin And Metalloproteinase 29
ADN	: Acide désoxyribonucléique
AID	: Activation-induced
Ang-2	: Angiopoïétine-2
ATM	: Ataxia Telangiectasia Mutated
β2M	: La β 2-microglobuline
Bcl-2	: b cell lymphoma-2
BCR	: B-Cell Receptor
bFGF	: basic Fibroblast Growth Factor
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	: Fludarabine Cyclophosphamide Rituximab
FISH	: Fluorescence In Situ Hybridization
FMC7	: Clone d'un anticorps reconnaissant une protéine exprimée à la surface des cellules B
Hb	: Hémoglobine
HSC	: Cellules souches hématopoïétiques
Ig	: Immunoglobuline
IgVH	: Immunoglobulin Variable Heavy chain
KDI	: Kilodalton
LLC	: Leucémie Lymphoïde Chronique
LPL	: Leucémie prolymphocytaire

LPL-A	: La lipoprotéine lipase A
Mcl-1	: Myéloïde-cell-leukemia1
mi-ARN	: micro-ARN
MMP-9	: métalloprotéases 9
NCI/WG	: National Cancer Institute/Working Group
NFS	: Némuration formule sanguine
NK	: Natural Killer
PCR	: Polymerase Chain reaction
PDGF	: Platelet-Derived Growth Factor
PLT	: Plaquette
RC	: Rémission Complète
RIA	: Radio-immunoassay
RMH	: Royal Marsden Hospital
TCR	: T-Cell receptor
TDL	: Temps de doublement lymphocytaire
TK	: Tyrosine Kinase
TPO	: thrombopoïtine-1
TSP-1	: Thrombospondine-1
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
Zap-70	: Zeta-chain Associated Protein kinase de 70 kDa

LISTES DES FIGURES

Figure 1 : Interactions entre les différents mécanismes aboutissant à la prolifération des cellules de LLC in vivo [25].	10
Figure 2 : Rôle de la simulation d'antigène dans la LLC [25].	11
Figure 3 : des aires ganglionnaires [4].	14
Figure 4 : Frottis sanguin caractéristique d'une LLC-B (Coloration de May- Grünwald-Giemsa) [1]	17
Figure 5 : Aspects morphologiques de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) [31].	18
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. [4].	21
Figure 7 : Iconographie du Laboratoire Central d'Hématologie.	21
Figure 8 : Aspects morphologiques des différents syndromes lymphoprolifératifs chroniques B.	27
Figure 9 : (suite) Aspects morphologiques des différents syndromes lymphoprolifératifs chroniques B.	28
Figure 10 : Aspects morphologiques des différents syndromes lymphoprolifératifs chroniques T.	28
Figure 11 : (suite) Aspects morphologiques des différents syndromes lymphoprolifératifs chroniques T.	29
Figure 12 : Schématisation du développement des lymphocytes B [90]	43

LISTES DE TABLEAUX

Tableau I : Immunophénotypage de la Leucémie Lymphoïde Chronique déterminé par cytométrie en flux.	20
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].....	22
Tableau III : Classification anatomo-clinique de Rai [42]	34
Tableau IV : Classification anatomo-clinique selon Binet [43].....	34
Tableau V : Signature des miARN associé à d'autres facteurs pronostiques (patients ayant un statut mutationnel non muté et un taux élevé de ZAP-70) [15].....	44
Tableau VI : les facteurs pronostiques de LLC	48



Introduction

I. INTRODUCTION :

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une hémopathie lymphoïde chronique définie par l'accumulation lente et progressive, dans la moelle osseuse, le sang périphérique, la rate, les ganglions et le foie, de petits lymphocytes B néoplasiques d'aspect mature et d'origine monoclonale [1]. Elle est la plus fréquente des leucémies de l'adulte en Occident.

La LLC est le plus souvent découverte de façon fortuite, en l'absence de tout symptôme clinique, à partir du résultat de l'hémogramme. Elle est parfois suspectée devant des adénopathies superficielles, une splénomégalie, beaucoup plus rarement devant une complication infectieuse ou auto-immune [2].

Ces dernières années, la recherche sur la LLC a donné lieu à d'importantes découvertes qui permettent de pronostiquer la maladie chez les patients au moment du diagnostic. Ces découvertes correspondent à de nouveaux marqueurs moléculaires et protéiques des lymphocytes leucémiques [3].

L'évolution de la LLC est variable et la survie du patient va de quelques années à plusieurs dizaines d'années.

Par ailleurs, les taux de réponse obtenus chez les patients en bonne condition physique ont considérablement augmenté grâce à l'introduction de nouveaux traitements (analogues nucléosidiques, polychimiothérapies, anticorps monoclonaux, allogreffe de cellules souches à conditionnement atténué et, depuis peu, chimio-immunothérapie) Toutefois, il n'est pas encore démontré de manière certaine si ces nouveaux traitements permettent de prolonger la survie [4]. Ceci est d'autant plus important que la LLC reste, à ce jour, une pathologie incurable [3].

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



Données historiques

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.
- ❖ La distinction entre formes chronique et aigüe de leucémie n'a été repérée que plus tard en 1967.
- ❖ 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 [5, 6] .
- ❖ La découverte récente de nouveaux facteurs pronostics conduit également à envisager d'autres thérapeutiques ciblées.



Epidémiologie

III. EPIDEMIOLOGIE :

La LLC survient typiquement chez des hommes âgés. L'incidence de la LLC dans les pays occidentaux est de 4 cas pour 100 000 habitants par an. En France, près de 3 300 cas incidents de LLC sont estimés en 2010 [7], soit moins de 1% de l'ensemble des cancers [2].

Ce taux est légèrement inférieur chez les individus de race noire et nettement inférieure chez les individus d'origine asiatique. L'âge médian lors du diagnostic est de 65 à 70ans, moins de 15% des patients ayant moins de 55 ans et moins de 3% moins de 45 ans. Le ratio patients masculins /patients féminins est de 2environ [8]. Les personnes ayant des parents au premier degré atteints de LLC présentent un risque accru de développer la maladie. Aucun facteur de risque environnemental n'a pu être associé de manière certaine à la LLC [9].

Malgré cette forte fréquence, l'étiologie de la maladie reste obscure. Seul l'Agent Orange, un herbicide utilisé au Vietnam, a été explicitement associé à un risque accru d'apparition de LLC [5,10]. S'ajoute à ces risques environnementaux peu définis et très spécifiques, un rôle bien mieux établi du patrimoine génétique dans l'apparition de LLC dites « familiales » pour approximativement 5 à 10 % des cas. Cette part solide de la génétique repose sur l'observation d'une augmentation de 7,5 fois du risque de développement de LLC-B pour les personnes apparentées au premier degré à un patient LLC-B. Récemment, ces constats épidémiologiques se sont renforcés scientifiquement avec la preuve formelle de l'existence de loci communs impliqués dans la susceptibilité à la LLC-B [11].



Physiopathologie

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 [12,13]. 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 [14] 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 leucogenèse 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 [15, 16]. 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 [17, 18].

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 [19], 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 [17].

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 [20, 21]. 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 [22] ou inhiber [23] l'apoptose (Figure 2), tandis que la stimulation par une IgD de surface inhiberait l'apoptose [22, 24]. Cette différence reste à l'heure actuelle inexplicée. En conséquence, l'évolution finale de chaque cellule de LLC dépendrait de la balance entre ces signaux [25, 20, 26].

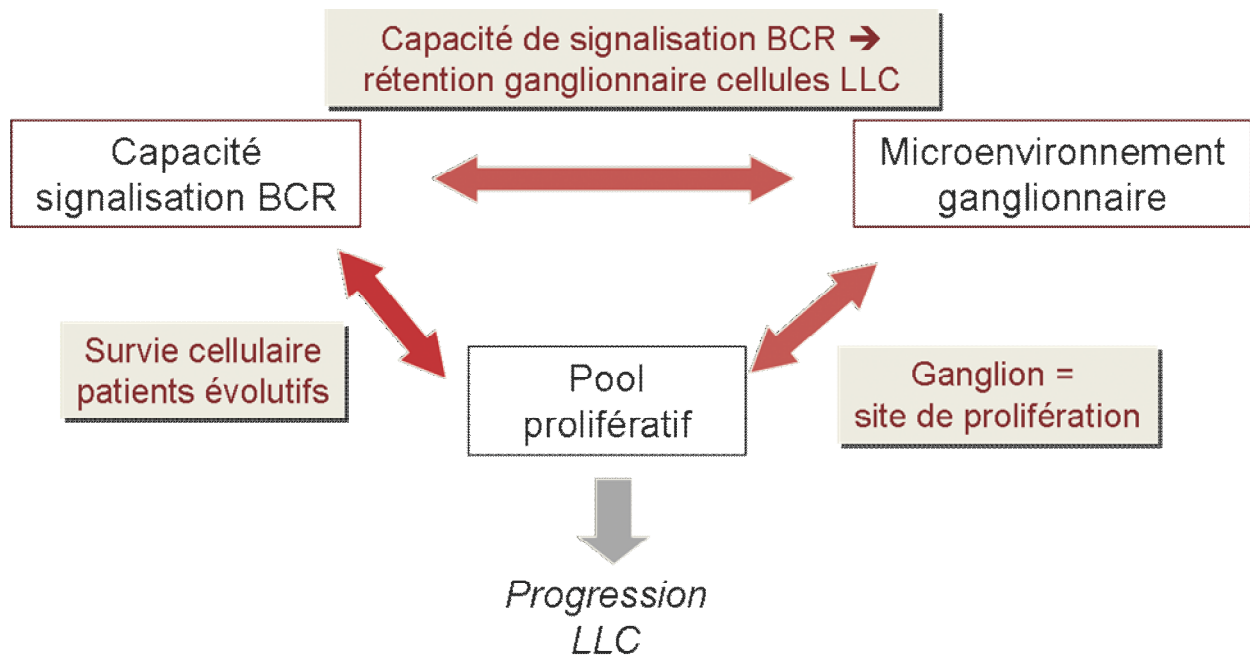


Figure 1 : Interactions entre les différents mécanismes aboutissant à la prolifération des cellules de LLC in vivo [25].

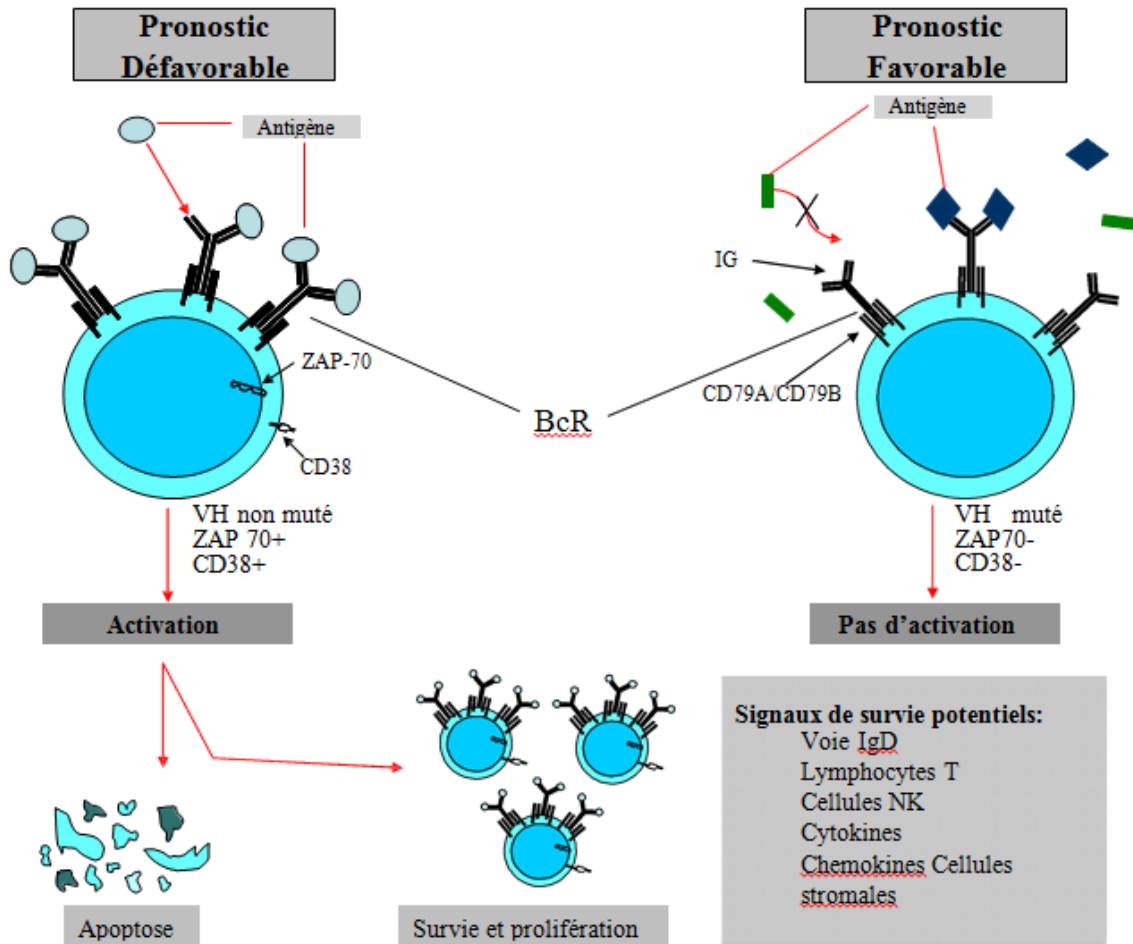


Figure 2 : Rôle de la stimulation d'antigène dans la LLC, d'après Chiorazzi et al [25]. Les cellules B des patients qui ont des marqueurs pronostiques défavorables (à gauche de la figure) sont stimulées par des antigènes au niveau du BcR. La balance dynamique des signaux positifs et négatifs délivrés 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.



*Manifestations
cliniques*

V. MANIFESTATIONS CLINIQUES

Aujourd'hui, la LLC est diagnostiquée principalement à un stade précoce chez des patients ne présentant généralement aucun symptôme ou présentant des symptômes non spécifiques lors du diagnostic. Cette maladie évoluant lentement, les patients demeurent parfois asymptomatiques pendant des années. Les patients symptomatiques peuvent se plaindre de fatigue, qui est généralement liée à l'anémie. Les symptômes tels que les sueurs nocturnes, la fièvre d'origine non infectieuse et la perte de poids sont inhabituels (seuls 15 à 20% des patients symptomatiques présentent ces symptômes) et doivent alerter les médecins quant aux éventuelles complications comme la transformation en lymphome agressif (syndrome de Richter) ou à des infections. Les patients atteints de LLC sont sujets aux infections d'origine bactérienne ou virale, car les cellules leucémiques induisent une suppression de l'immunité humorale et cellulaire.

À l'examen clinique, le signe le plus fréquent est la découverte d'une adénopathie isolée ou généralisée, située généralement dans les zones cervicales et supra-claviculaires (figure 3). Ces adénopathies sont non douloureuses, fermes et mobilisables à la palpation. Une hypertrophie de la rate et du foie peut être décelée (splénomégalie, hépatomégalie). Les symptômes et les signes dus à l'infiltration par des cellules leucémiques dans d'autres tissus ou organes, notamment le système nerveux central, sont rares [4].

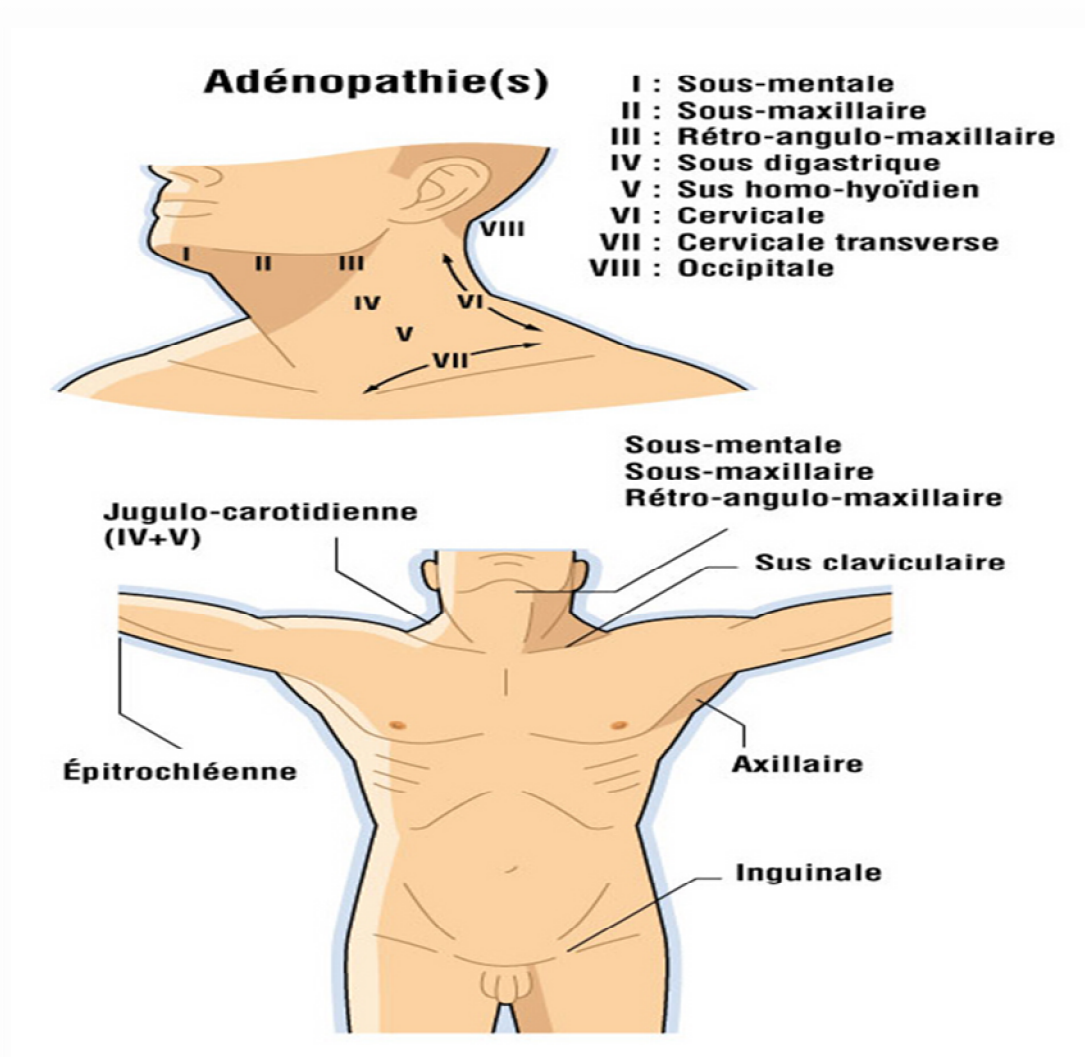


Figure 3 : des aires ganglionnaires. Pour la stadification, est décomptée comme un nerf ganglionnaire une atteinte uni- ou bilatérale des aires ganglionnaires cervicales, axillaires, inguinales, une hépatomégalie ou une splénomégalie. Le décompte des aires ganglionnaires atteintes s'appuie sur l'examen 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].



Diagnostic

VI. DIAGNOSTIC :

Le diagnostic de LLC repose sur l'hémogramme, la morphologie des cellules et l'immunophénotypage et nécessite la persistance d'une lymphocytose avec un taux de lymphocytes B $\geq 4 \text{ G/L}$ dans le sang périphérique pendant au moins 3 mois.

1. Hémogramme :

Cette hémopathie est le plus souvent découverte au cours d'un examen systématique chez un patient sans symptôme apparent [25,27]. Elle repose sur la découverte d'une hyperlymphocytose sanguine (augmentation du nombre de lymphocytes) supérieure au seuil de ($> 4 \times \text{G/L}$) persistante sur plusieurs semaines ou mois. La lymphocytose très variable d'un patient à l'autre, est en moyenne de $30 \times \text{G/L}$, mais peut atteindre des chiffres beaucoup plus élevés ($> 200 \times \text{G/L}$) [3]. Une anémie ($\text{Hgb} < 10 \text{ g/dl}$) est observée dans 8-10% des cas et peut relever de plusieurs mécanismes : insuffisance médullaire, auto-immunité, hypersplénisme ou érythroblastopénie. Une thrombopénie ($\text{PLT} < 100 \text{ G/L}$) 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 chromatiniennes, 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 Gümprécht 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 nucléo-cytoplasmique 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 smudge cells ou ombres de Gümprecht, 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 [29, 30].

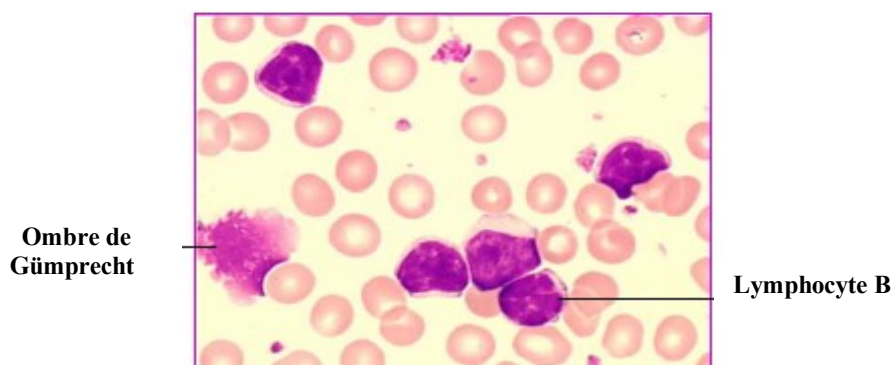
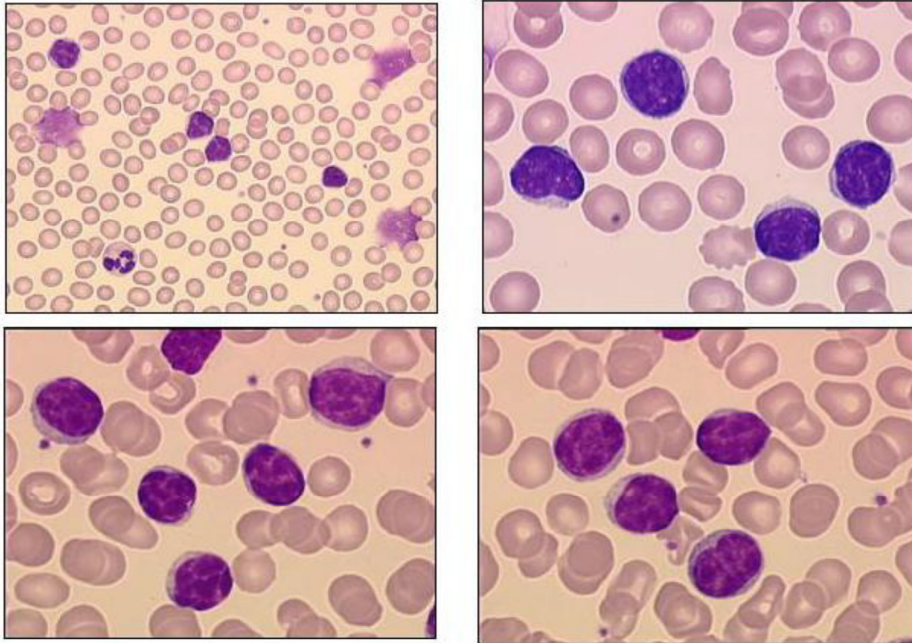
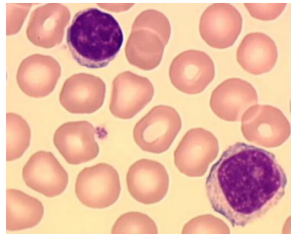


Figure 4 : Frottis sanguin caractéristique d'une LLC-B (Coloration de May-Grünwald-Giemsa) [1]

A) Forme typique : Lymphocytes de petite taille à chromatine mure et dense et ombres 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, binucléées et lymphoplasmocytaires

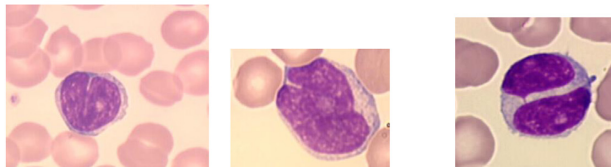


Figure 5: Aspects morphologiques de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) [31].

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%) [32].

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.

Le caractère monotypique de la prolifération est révélé par l'expression d'une seule chaîne légère d'IG, kappa ou lambda. Les IG membranaires sont faiblement exprimées à la surface de la cellule leucémique et sont plus fréquemment de type IgM ± IgD (dans une plus faible proportion les IgG ou IgA) [33, 34].

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

Marqueurs	Intensité des IG de surface	CD19	CD22	CD23	FMC7
LLC	Faible	+	-	+	-

Marqueurs	CD5	CD10	CD25	CD11	CD103	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 [35]. 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 préactivées. En revanche, le FMC7 (épitope du CD20), le CD22 et le CD79B sont peu ou pas exprimés (Figure6,7).

Le score Royal Marsden Hospital (RMH), encore appelé score de Matutes (TableauII) [33,34, 36], 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.

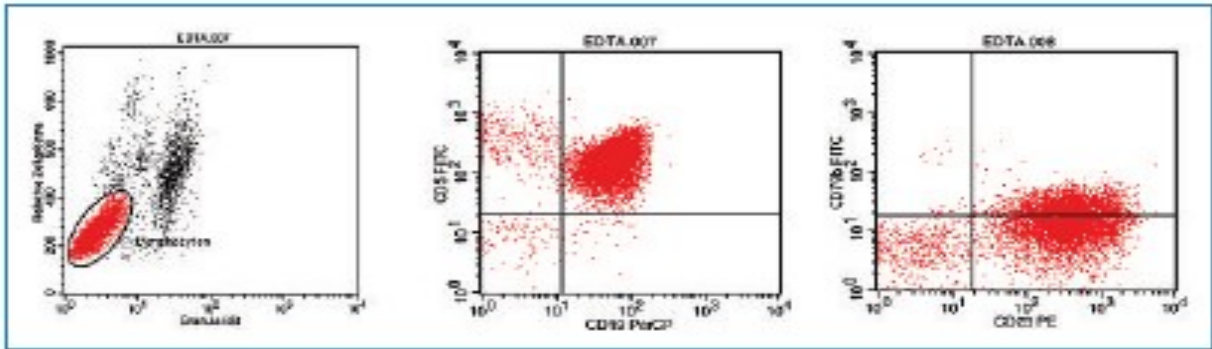


Figure 6 : L'analyse immunophénotypique des lymphocytes d'un patient atteint de LLC montre des cellules leucémiques de la lignée des lymphocytes B (CD19 positif) avec coexpression du CD23 et du CD5. Le niveau d'expression de l'antigène CD79b de la lignée des lymphocytes B est typiquement faible [4].

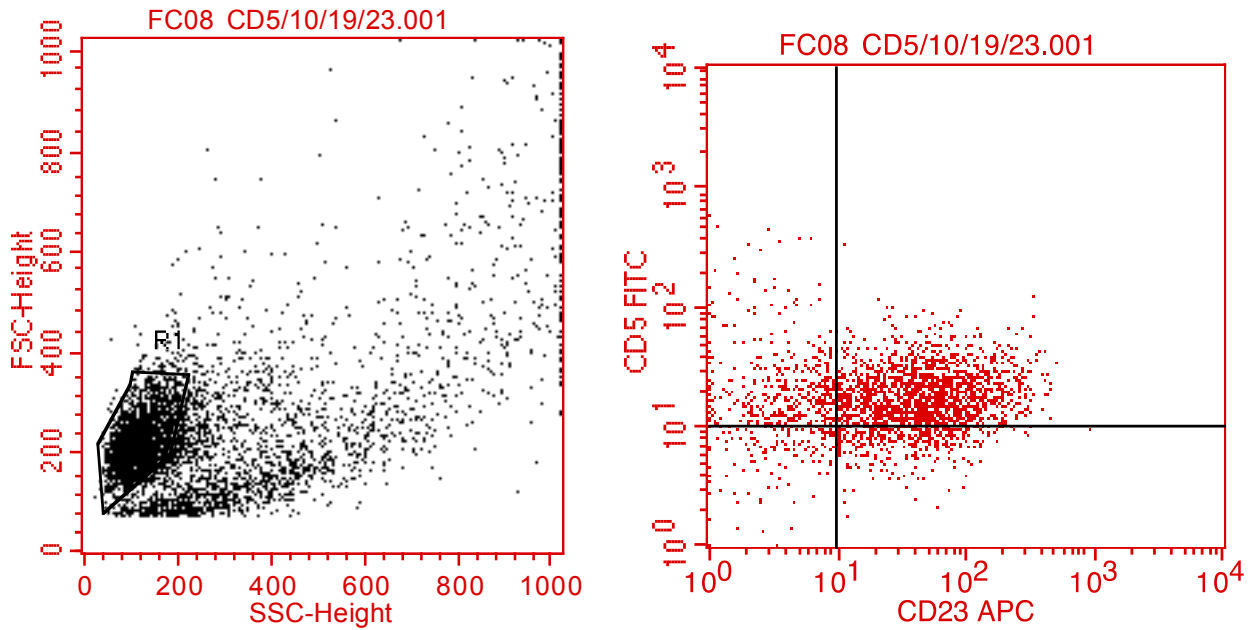


Figure 7: Iconographie du Laboratoire Central d'Hématologie

La LLC se définit par un score de Matutes supérieur ou égal à 4. Un score à 3 correspond généralement à une «LLC atypique». 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 [3].

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 inexplicée [38].



Diagnostic Différentiel

VII. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

La LLC est définie par une hyperlymphocytose. Celle-ci ne doit pas être confondue avec d'autres lymphocytoses citées ci-dessous.

1. Lymphocytoses polyclonales

Elles sont facilement éliminées sur le contexte clinique car observées dans le cadre d'infections virales (mononucléose infectieuse, infection à cytomégalo virus CMV), d'une toxoplasmose, ou d'infections bactériennes particulières comme la coqueluche. Une lymphocytose B polyclonale dont les lymphocytes ont un noyau souvent bilobé a été décrite chez les sujets fumeurs, plus particulièrement de sexe féminin.

2. Lymphocytose monoclonale B

a) Lymphome lymphocytaire

Il est défini par la présence d'adénopathies et l'absence d'hyperlymphocytose ($<4 \times 10^9/l$). Le diagnostic repose sur l'histologie et/ou la présence d'un clone circulant avec marqueurs de surface typiques de LLC.

b) Lymphocytose monoclonale B

Elle est définie par la présence isolée d'un clone circulant avec marqueurs de surface typiques de LLC en l'absence d'hyperlymphocytose, de cytopénie ou d'adénopathie. [39]

c) Leucémie prolymphocytaire

Elle est caractérisée par une hyperleucocytose fréquemment supérieure à $100\ 000/mm^3$ et une splénomégalie, peu ou pas d'adénopathies. L'hyperlymphocytose est constituée majoritairement de prolymphocytes facilement reconnaissables par l'étude cytologique du frottis sanguin. L'étude phénotypique retrouve fréquemment la négativité du CD5 et une forte expression du FMC7. Ce type de leucémie compliquant parfois l'évolution d'une LLC est fréquemment associé à l'existence de signes généraux cliniques (figure 8D).

d) Leucémie à tricholeucocytes

Elle est révélée le plus souvent par une splénomégalie importante. La leucémie à tricholeucocytes, caractérisée par un noyau de taille moyenne et une chromatine dispersée, un cytoplasme abondant, très mal délimité, émettant des expansions (aspect chevelu) et parfois un nucléole visible. D'autre part, la biopsie ostéo- médullaire trouve une myélofibrose (Figure1B).

e) Lymphome de la zone marginale avec ou sans lymphocytes villeux circulants (SLVL)

Il associe une volumineuse splénomégalie à une hyperlymphocytose moyenne. Sont les moins typiques : elles peuvent être des cellules lymphoplasmocytaires, des cellules à cytoplasme en couronne claire (cellules monocytoïde) ou bien des lymphocytes à chromatine mottée et cytoplasme avec villosités (lymphocytes villeux) (Figure8C).

f) Lymphomes non hodgkiniens

Il s'agit alors de formes leucémiques dans le cadre de lymphome de faible grade de malignité. La population lymphocytaire est plutôt pléomorphe avec des cellules lymphoïdes à noyau clivé. Le lymphome du manteau était fréquemment confondu avec la LLC du fait d'un tableau clinique très proche (Figure 8E), surtout dans les formes tumorales de LLC. Il est maintenant facilement reconnu grâce à la présence d'une translocation chromosomique de type t(11,14) ou la présence en biologie moléculaire de l'oncogène bcl 1 avec surexpression de la cycline D1 (figure9).

g) Maladie de Waldenström

Elle peut s'accompagner de la présence de lymphocytes circulants. Cependant, ces lymphocytes ont une allure particulière (lymphoplasmocytes) et l'infiltration pléomorphe du sang et de la moelle est associée régulièrement à une IgM monoclonale sérique en quantité importante (Figure 8).

3. Lymphoproliférations T

Les leucémies lymphoïdes T à large granular lymphocyte (LGL), dont le phénotype correspond le plus souvent à des cellules de type natural killer, sont à différencier des leucémies prolymphocytaires T et du syndrome de Sézary qui ont un phénotype correspondant aux cellules T matures auxiliaires le plus souvent (CD3+, CD4+, mais CD7-) (Figure10, Figure11). Les adult T cell leukemia/lymphoma (ATL) sont elles aussi caractérisées par un phénotype T CD4+, et sont, de plus, régulièrement associées à une infection par l'human T lymphocyte virus type 1 (HTLV1) et de pronostic rapidement catastrophique [32].

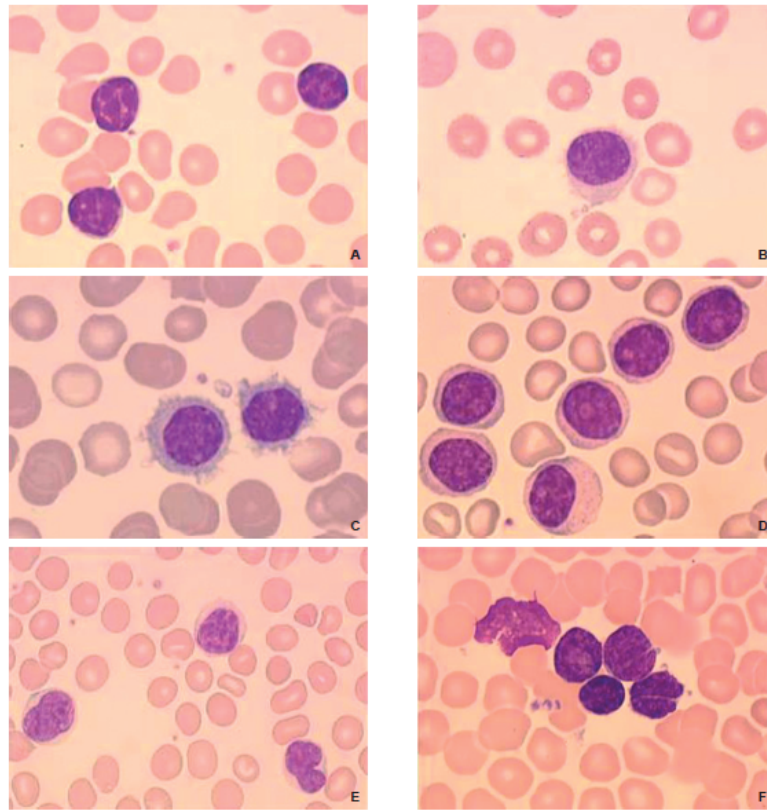


Figure 8 : Aspects morphologiques des différents syndromes lymphoprolifératifs chroniques B.

- | | |
|---|------------------------------------|
| A. Leucémie lymphoïde chronique. | D. Leucémie à prolymphocytes. |
| B. Leucémie à tricholeucocytes (forme classique). | E. Lymphome à cellules du manteau. |
| C. Lymphome splénique de la zone marginale. | F. Lymphome folliculaire [31]. |

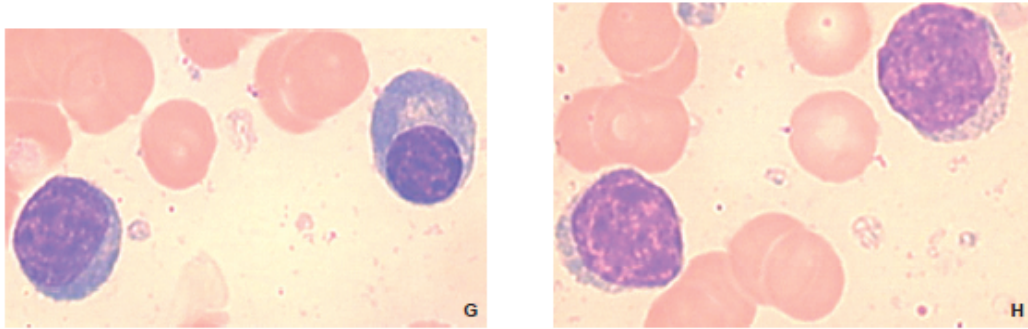


Figure 9 : (suite) Aspects morphologiques des différents syndromes lymphoprolifératifs chroniques B.

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

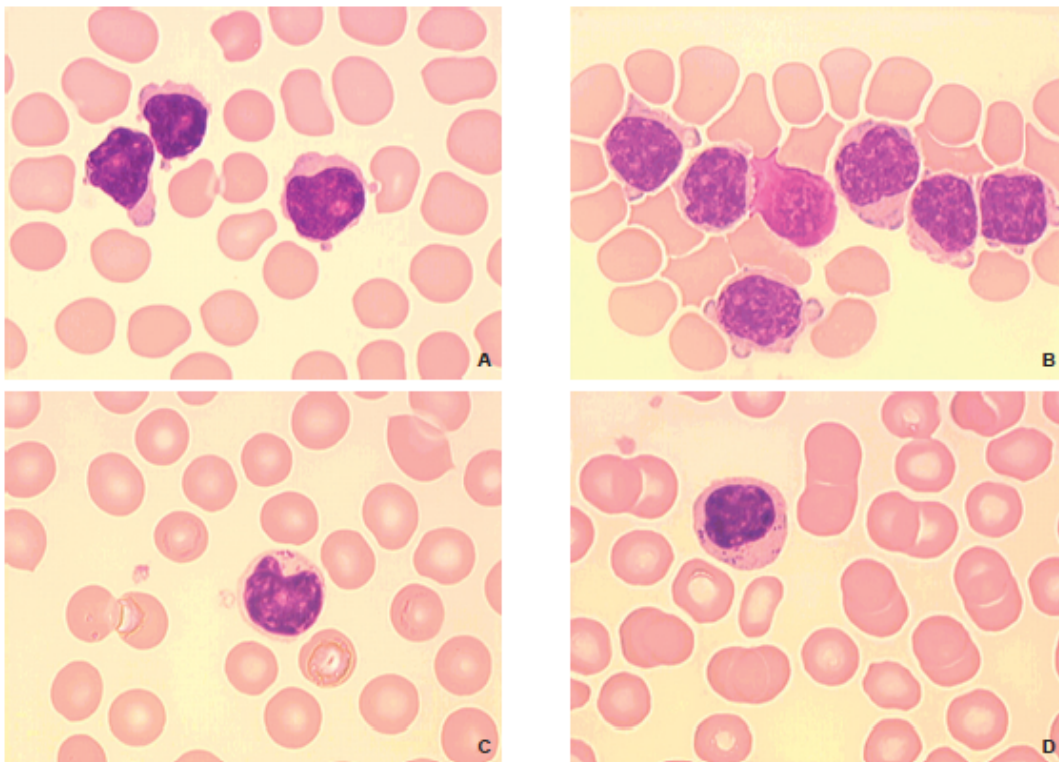


Figure 10 : Aspects morphologiques des différents syndromes lymphoprolifératifs chroniques T.

A, B. Leucémie à prolymphocytes T.

C, D. Leucémie à grands lymphocytes granuleux [31].

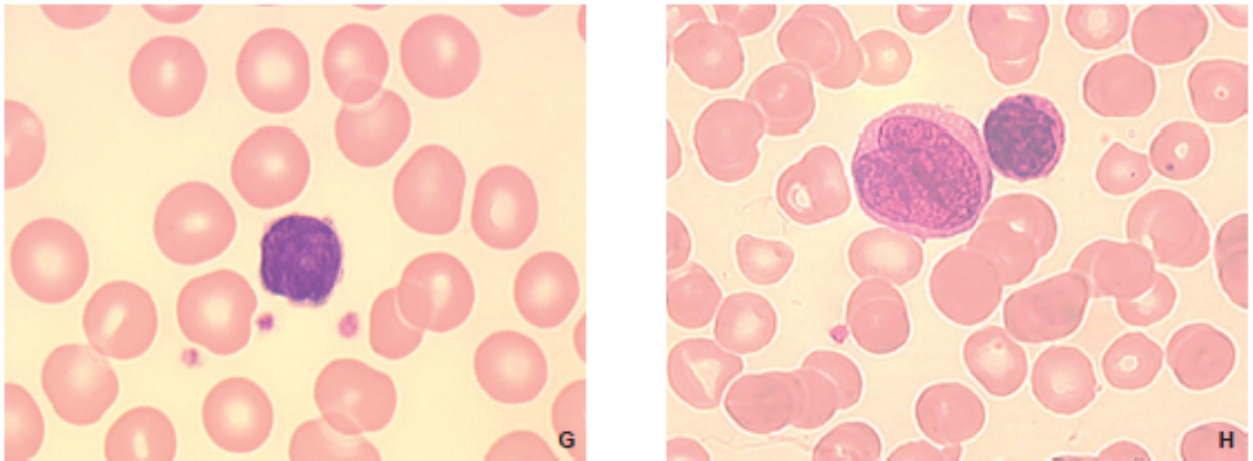


Figure 11 : (suite) Aspects morphologiques des différents syndromes lymphoprolifératifs chroniques T.

G, H. Syndrome de Sézary[31].



Evolution et Pronostic

VIII. EVOLUTION ET PRONOSTIC

1. Évolution

1.1 Complications hématologiques

a. Anémie Thrombopénie

Une anémie et/ou une thrombocytopénie peuvent être observées à un stade avancé chez 15% des patients [40]. Ces cytopénies sont le plus souvent d'origine auto-immune mais elles peuvent également être la conséquence d'une baisse de production de la moelle hématopoïétique due à un envahissement médullaire ou encore à une hémodilution dans le cas d'hypersplénisme [41]. La survenue de telles complications auto-immunes aggrave le pronostic car elle impose souvent une prise en charge thérapeutique (corticoïdes, splénectomie) majorant le risque infectieux [1].

b. Neutropénies absolues

Plus rares, elles se voient le plus souvent chez les patients ayant reçu une ou plusieurs chimiothérapies. Elles témoignent là aussi d'une maladie évoluée. Les neutropénies d'origine auto-immune sont beaucoup plus exceptionnelles [42].

1.2 Transformation maligne et cancers associés

a. Transformation maligne

Le classique syndrome de Richter survient dans 5 % des LLC et doit être évoqué devant des masses ganglionnaires très tumorales, douloureuses et compressives associées à la présence de signes généraux cliniques, pouvant parfois survenir pendant le traitement, et résister au traitement classique. Le diagnostic est évoqué devant la présence de grandes cellules parfois immunoblastiques sur la ponction ganglionnaire et confirmé par la biopsie. Le pronostic est très péjoratif.

L'évolution de la LLC se fait couramment vers des formes où l'aspect cytologique périphérique devient polymorphe avec apparition de grandes cellules qui signent le passage vers une forme prolymphocytaire de traitement difficile [42].

Les patients développant une transformation prolymphocytaire présentent des cytopénies et une splénomégalie. L'examen cytologique retrouve de plus des prolymphocytes à côté des lymphocytes typiques de la LLC-B [43]. Ces prolymphocytes correspondent à de grands lymphocytes matures avec un cytoplasme modérément basophile et volumineux, un nucléole central bien visible et leur nombre augmente progressivement : au-delà de 55%, on parle alors de leucémie lymphoïde à prolymphocytes. Le syndrome de Richter survient dans 3 à 10% des cas au stade terminal de la LLC-B [41]. Il s'agit le plus souvent d'un lymphome dit "agressif" (B diffus à grandes cellules) et beaucoup plus rarement d'une maladie de Hodgkin [1].

La transformation en myélome multiple ou même en leucémie aiguë a été décrite. Les cas décrits de leucémie aiguë de type myéloïde sont probablement la conséquence d'un traitement prolongé par les alkylants (chlorambucil) ou les associations d'alkylants et de fludarabine [42].

b. Cancers associés

La fréquence des cancers chez les sujets atteints de LLC est plus élevée que dans la population normale du même âge et du même sexe. Elle varie autour de 10 % des patients atteints de LLC. Tout type de cancer peut être retrouvé avec peut-être une prédominance des cancers épithéliaux [32]. L'incidence de l'apparition de cancers pourrait être augmentée par l'utilisation du Chlorambucil (traitement utilisé dans certaines formes de LLC) chez les patients par rapport au groupe de patients non traités [3].

1.3 Complications infectieuses

Des infections surviennent dans 50% des cas, particulièrement dans les stades avancés de la maladie. Souvent sévères, elles constituent la cause la plus fréquente de morbidité et de mortalité des LLC-B. Elles sont favorisées par le déficit de l'immunité cellulaire, la présence d'une hypogammaglobulinémie et les neutropénies provoquées par l'évolution de la maladie ou l'administration de certains traitements tels que les immunosuppresseurs ou les corticoïdes. Ces infections sont essentiellement bactériennes et affectent l'appareil respiratoire, la peau et l'appareil urinaire. Les septicémies sont assez fréquentes et d'autres organes peuvent être touchés. Ces infections peuvent également être virales : les plus fréquentes sont dues aux virus herpès Herpès simplex ou virus varicelle zona. Les infections mycobactériennes ou fongiques sont moins fréquentes [44].

2. Pronostic :

2.1 Classifications anatomo-cliniques de Rai et Binet :

L'évaluation clinique standard repose sur les classifications introduites par Rai en 1975 (Tab III) [45], très utilisées aux États-Unis et celle de Binet en 1981 largement utilisées en Europe (Tab IV) [46]. La classification de Rai est divisée en cinq stades allant de 0 à IV tandis que la classification de Binet (davantage utilisée) est divisée en trois stades allant de A à C. Ces systèmes de classification de la maladie, fondés sur des signes cliniques (adénopathies, hépatosplénomégalie) et des paramètres biologiques simples (Hémogramme) ont permis de distinguer trois grands groupes de patients ayant des pronostics distincts: des stades précoces (Rai 0 et Binet A), intermédiaires (Rai I/II, Binet B) et avancés (Rai III/IV, Binet C) avec une moyenne de survie estimée respectivement à : 10 ans, 5-7 ans et 1-3 ans [45, 46,47]. Ces classifications anatomo-cliniques restent limitées car il existe une forte hétérogénéité dans l'évolution clinique au sein d'un même groupe de patients. Aucune d'entre elles ne permet de déterminer si la maladie sera indolente ou de progression rapide à un diagnostic au stade 0/A. Or 80% des patients sont maintenant diagnostiqués à un stade précoce de la maladie [48]. Il est donc devenu indispensable d'identifier d'autres marqueurs permettant de prédire l'évolution de la maladie afin d'envisager une thérapeutique adaptée.

Tableau III : Classification anatomo-clinique de Rai [45]

Stade		Risque	Survie médiane
0	Lymphocytose sanguine et médullaire isolée	Faible	>15ans
I	Lymphocytose+ adénopathies		9ans
II	Lymphocytose + splénomégalie et/ou hépatomégalie	intermédiaire	5ans
III	Lymphocytose+ anémie (Hb <11g/dl)	Elevé	2ans
IV	Lymphocytose +thrombopénie (100 G/L)		2ans

Hb : Hémoglobine

Tableau IV : Classification anatomo-clinique selon Binet [46]

Stade	Pronostic	Syndrome tumoral	Hématopoïèse	% de LLC	Survie médiane
A	Bon	Adénopathies <3 aires palpables	Hb \geq 10g/dL et plaquettes \geq 100G/L	63%	12ans
B	Intermédiaire	Atteint au moins 3 aires ganglionnaires lymphoïdes	Hb \geq 10g/dL et plaquettes \geq 100G/L	30%	5ans
C	Mauvais	Quel que soit le nombre d'aires ganglionnaires atteintes	Hb<10g/dl et/ou plaquettes <100G/L	7%	2ans

2.2 Facteurs hématologiques :

a) Le temps de doublement lymphocytaire

Le temps de doublement lymphocytaire (TDL) repose sur la notion d'évolution dynamique de la maladie et est défini comme étant la période de temps nécessaire mis par les lymphocytes pour doubler en quantité lors du diagnostic. Des différences de survie ont été observées suivant la vitesse de ce TDL [49]. Un TDL inférieur ou égal à 12 mois est synonyme de mauvais pronostic de LLC (avec une médiane de survie de 36 mois), tandis qu'un TDL supérieur à 12 mois est synonyme de bon pronostic de LLC (La médiane de survie n'a pu être déterminée) [50]. En 2008, dans la mise à jour des lignes directrices du diagnostic et du traitement de LLC, un TDL de moins de six mois est cité parmi d'autres paramètres comme marqueur décisionnel de traitement de première ligne [51]. Le TDL représente même un critère pour débiter un traitement selon le National Cancer Institute sponsored Working Group (NCI-WG) [52].

b) Le degré d'infiltration lymphocytaire

Concernant le degré d'infiltration lymphocytaire, les patients présentant une infiltration diffuse dans la moelle osseuse avaient un mauvais pronostic de LLC contrairement à ceux présentant une infiltration nodulaire ou mixte (soit, à la fois diffuse et nodulaire) [53].

Il existe une différence significative dans la survie globale entre les profils d'infiltration médullaire. En effet, les patients présentant un profil diffus ont une médiane de survie égale à 87 mois, tandis que, chez les patients présentant un profil nodulaire, aucun d'eux n'est décédé au cours de l'étude, donc la médiane de survie n'a pu être déterminée [54]. En 2007, une étude allemande CLL1 a montré qu'en raison d'un faible impact, le degré d'infiltration lymphocytaire ne devrait pas figurer comme facteur pronostique majeur de la LLC [55].

c) La morphologie des lymphocytes sanguins

Sur l'hémogramme on distingue de petits lymphocytes matures, au noyau dense et avec un faible liseré cytoplasmique. Mais ces cellules peuvent être mélangées avec des cellules plus grandes ou plus atypiques appelées prolymphocytes. Les patients atteints de LLC à un pourcentage en prolymphocytes de 11 à 55% définis comme LLC/LPL (LLC/leucémie prolymphocytaire). Une LLC avec un taux de prolymphocytes inférieur ou égal à 10% est de bon pronostic (médiane de survie de 8ans), versus une LLC dont le taux est supérieur à 10% et donc de mauvais pronostic (médiane de survie de 3ans) [56].

2.3 Les facteurs sériques

a) Le marqueur CD23 soluble

Le CD23 est un récepteur de faible affinité pour les IgE. La forme soluble se comporte comme une cytokine, induisant la prolifération des lymphocytes B normaux et leucémiques, ce récepteur est évalué par technique Elisa. Un taux élevé sérique de sa forme clivée, soit le CD23 soluble (CD23s), est synonyme de mauvais pronostic de la maladie. En fait une étude sur un groupe des patients diagnostiqués en stade A de Binet, ont montré qu'un taux sérique supérieur à 574 U/ml donnait une médiane de progression de la maladie péjorative, de 42 mois, contrairement à un taux inférieur ou égal 574 U/ml avec une médiane de progression de 88 mois [57].

Dans cette étude le caractère péjorative du temps de doublement du taux de CD23s a été également défini. Dans une population LLC, le temps de doublement du taux de CD23s augmente le risque de décès d'un facteur 3,2 et dans une population en stade A de LLC, ce temps de doublement augmente d'un facteur 15 le risque de progression de la maladie [57,58].

b) La β 2-microglobuline

La β 2-microglobuline (β 2M) est une petite protéine extracellulaire liée de façon non covalente au complexe Majeur d'Histocompatibilité de type I (CMH-1) exprimées à la surface de toutes les cellules nucléées. Les méthodes de dosage de la β 2-M sont des

techniques immunochimiques: chimiluminescence, turbidimétrie et la technique RIA (radio-immunoassay) [59].IL a été démontré qu'une concentration élevée de β 2M (supérieure ou égale à 2,4 mg /dl) est associée à un mauvais pronostic de LLC et à une médiane de survie raccourcie [60,61].

c) La thymidine kinase

La thymidine kinase sérique (TK) est une enzyme impliquée dans le contrôle de la synthèse de l'ADN en particulier des cellules en division. Déterminée par radio-immunologie.

Il a été observé qu'un taux sérique élevé de TK ($>7,1$ U/l) donnait une médiane de survie sans progression de la maladie de 8mois versus 49 mois pour un taux inférieur ou égal à ce seuil ($\leq 7,1$ U/l). Aussi un fort taux de TK sérique serait corrélé à l'activité de prolifération des lymphocytes B de la LLC [62,63].

d) Le marqueur CD38

CD38 est une glycoprotéine membranaire d'environ 45 kDa, qui témoigne de l'activation et de la maturation cellulaire. Elle joue, également, un rôle dans la signalisation cellulaire, marqueur de surface de certaines cellules hématopoïétiques, qui s'exprime notamment lors de l'activation du lymphocyte B [64]. Ainsi, le marqueur CD38 est fortement exprimé au niveau de précurseurs médullaires. Un récent travail de Gentile et al. (2005) a évalué l'expression de CD38 chez 242 patients au diagnostic et sur du matériel frais afin de rechercher le seuil de positivité le plus pertinent : il semble qu'une expression de CD38 supérieure ou égale à 7 % soit un paramètre important pour l'identification des LLC précoces à risque évolutif défavorable et que cette expression soit stable dans le temps [65].

Une forte expression du marqueur CD 38 ($\geq 20\%$) est associée à une infiltration diffuse de la moelle osseuse, à une hyperlymphocytose et à une médiane de survie courte (30 mois) [66].

L'intérêt de l'analyse du marqueur CD38 est la simplicité de sa mesure par cytométrie en flux.

e) ZAP-70

ZAP-70 (Zeta- chain associated protein kinase de 70 kDa) est une protéine appartenant à la famille des tyrosine-kinases, impliquée dans la cascade de signalisation du TCR semble avoir un rôle majeur [67]. Normalement exprimée par les lymphocytes T et les cellules Natural Killer (NK). Elle est anormalement exprimée dans les LLC par les lymphocytes B tumoraux [68].

La détermination de l'expression de ZAP-70 apparaît être un excellent substitut pour une réalisation en routine. La technique de choix est la cytométrie de flux. Néanmoins, tous les problèmes techniques ne sont pas résolus (choix de l'anticorps, seuil de positivité, mode d'expression des résultats) et les résultats ne sont pas à ce jour reproductibles d'un laboratoire à l'autre, malgré les efforts de standardisation [69].

Une expression élevée de ZAP-70($\geq 20\%$) était synonyme d'une progression rapide de la maladie. A des stades précoces de la maladie (stades A de Binet), les patients avec un taux $\geq 20\%$ ZAP-70 avaient une médiane de survie de 90 mois, tandis que les patients présentant des taux $< 20\%$ ne sont pas décédés dans les années suivant le diagnostic (pas de médiane de survie définie) [68].

2.4 Les facteurs cytogénétiques

Les aberrations génomiques et chromosomiques [70] sont d'autres facteurs génétiques connus pour avoir une signification pathogénique et clinique dans la LLC leur étude par caryotype conventionnel a progressivement été abandonnée au profit de celle par fluorescent in situ hybridization(FISH) [71]. L'analyse d'hybridation fluorescente in situ (FISH), réalisée sur des noyaux cellulaires en interphase, permet de retrouver des anomalies génomiques dans plus de 80% des cas de LLC. Döhner et al. [70] ont établi un modèle pronostique hiérarchique permettant d'identifier cinq groupes.

Ces anomalies améliorent notre compréhension de la pathogenèse de la maladie. Les anomalies chromosomiques les plus fréquentes observées par ordre croissant de pronostic de survie sont:

- (a) La délétion de la bande 17p13 La délétion du bras court du chromosome 17 (17p), elle induit une inactivation de p53, protéine impliquée dans la réparation de l'ADN et dans l'induction de l'apoptose (7% des cas) .Elle est corrélée à un mauvais pronostic de la maladie avec une médiane de survie courte (32 mois) [70].
- (b) La délétion 11q22-23 délétion du chromosome 11q. Les délétions de 11q22-23 induisent une mutation du gène suppresseur de tumeur ATM (ataxia telangiectasia) qui peut entraîner un dysfonctionnement de la voie p53 dans la protection du génome en cas de lésions de l'ADN (18%). Elle est corrélée à un mauvais pronostic de la maladie et la médiane de survie de 79 mois [72,73].
- (c) La trisomie 12 est observée dans 16% des cas. Elle peut être isolée ou associée à d'autres anomalies cytogénétiques (comme la délétion 13q14 dans 9% des cas). La morphologie de cette trisomie est atypique et présente un score de MATUTES égal à 3. Mais son pronostic reste réservé avec une médiane de survie de 114 mois [70].
- (d) La délétion 13q14 (del (13q)) est la plus fréquente des anomalies détectées (55%des cas). Elle touche les microARN miR15/16 qui, seraient impliqués dans la physiopathologie de la LLC. Cette anomalie est le plus souvent associée à un bon pronostic de la maladie et à une morphologie normale des cellules lymphoïdes (médiane de 133 mois) [45,70].

Sur un plan clinique et thérapeutique, la recherche de ces délétions 11q22 et 17p13 est particulièrement utile car ces anomalies sont associées à une moindre réponse voire à une résistance aux cytotoxiques classiquement utilisés dans cette hémopathie, notamment la fludarabine, et peuvent poser l'indication du recours à une immunothérapie par anticorps monoclonaux [74,75].

2.5 Statut mutationnel des gènes des régions variables des chaînes lourdes des immunoglobulines (IgVH)

En 1999, deux groupes de chercheurs misent en évidence qu'environ 50 % des patients présentaient dans les cellules leucémiques des hypermutations somatiques dans les régions variables réarrangées des chaînes lourdes des immunoglobulines [76, 77]. L'étude de ce statut mutationnel permet de répartir les patients en deux groupes d'évolution bien distincte, l'absence de mutation des IgVH se définissant par une homologie $\geq 98\%$ à la séquence germinale. Ainsi, les LLC dites « naïves » ou non mutées, c'est-à-dire développées à partir d'un lymphocyte B naïf n'ayant pas transité par le centre germinatif du follicule lymphoïde secondaire et n'ayant pas rencontré d'antigène, sont différenciées des LLC dites « mémoires » ou mutées, c'est-à-dire développées à partir d'un lymphocyte B mémoire qui a transité par le centre germinatif et subi le phénomène d'hypermutation somatique des IgVH (figure 12). Les patients mutés ont une évolution favorable et une faible probabilité de développer une maladie agressive, alors que les patients non mutés sont à risque de présenter une pathologie évolutive avec une survie raccourcie. L'absence de mutation est également associée à une morphologie atypique des lymphocytes du sang périphérique, à une plus grande fréquence d'anomalies cytogénétiques défavorables et à une résistance à la chimiothérapie. Les deux études génomiques, publiées en 2001, réfutent clairement cette hypothèse [78,79]: le profil d'expression génique de toutes les LLC, que les gènes VH des Ig soient mutés ou non indiquent que les cellules ont eu une expérience antigénique et présentent un profil proche d'une cellule mémoire [80].

La valeur pronostique du statut mutationnel apparaît être un élément puissant, fiable et stable dans le temps chez un même sujet. Cependant, le séquençage des gènes IgVH n'est pas une technique de routine, elle est longue, difficile, coûteuse et réservée à certains laboratoires spécialisés. Des recommandations internationales ont été effectuées, afin de déterminer les conditions optimales de sa réalisation [78]. La nécessité d'identifier un ou des marqueurs substituts s'est donc rapidement imposée.

a) Comparaison le CD38 avec le statut mutationnel IgVH :

Initialement, une corrélation a été observée entre une forte expression de CD38 ($\geq 30\%$) et le statut mutationnel d'IgVH non muté [77]. Ce fut le premier marqueur à être corrélé au statut mutationnel d'IgVH. Cependant, l'expression de CD38 était un facteur de risque indépendant qui pourrait être utilisé conjointement avec le statut mutationnel d'IgVH et les stades cliniques, afin de prévoir le pronostic de LLC [81, 82, 83,84]. En effet, des discordances entre l'expression de CD38 et le statut mutationnel ont été rapportées chez 28,3% des patients [81]. Mais, dans un tiers des cas, une faible expression de CD38 correspondant également à un statut non muté [81,85]. En 2012, la puissance du marqueur CD38 reste toujours incertaine [85].

b) Comparaison le Zap-70 le statut mutationnel IgVH :

Des travaux ont par ailleurs montré que l'expression de Zap-70 (taux $\geq 20\%$) est corrélée à un statut mutationnel non muté d'IgVH et donc à un pronostic défavorable. La signification pronostique de l'expression de Zap-70 a été démontrée dans plusieurs études, avec une évolution plus péjorative pour les LLC-B Zap 70+ [86, 80, 87,88]. Cependant en 2006, les travaux de KROBER A. et collaborateurs ont montré qu'il existait une discordance entre ces deux facteurs de 25% (différence pouvant être due à la cytométrie de flux et aux stratégies de détection, ou bien à des anomalies génétiques comme l'usage du gène VH3-21, la délétion 17p ou 11q) [82]. En 2008, RASSENTI LZ et collaborateurs confirment que le taux de ZAP-70 est un facteur pronostique indépendant [89].

ZAP-70 a démontré son utilité dans la détermination du pronostic de LLC. Néanmoins il ne peut être utilisé seul comme facteur pronostique et doit être combiné à l'évaluation du statut mutationnel d'IgVH et à l'expression de CD38 [85].

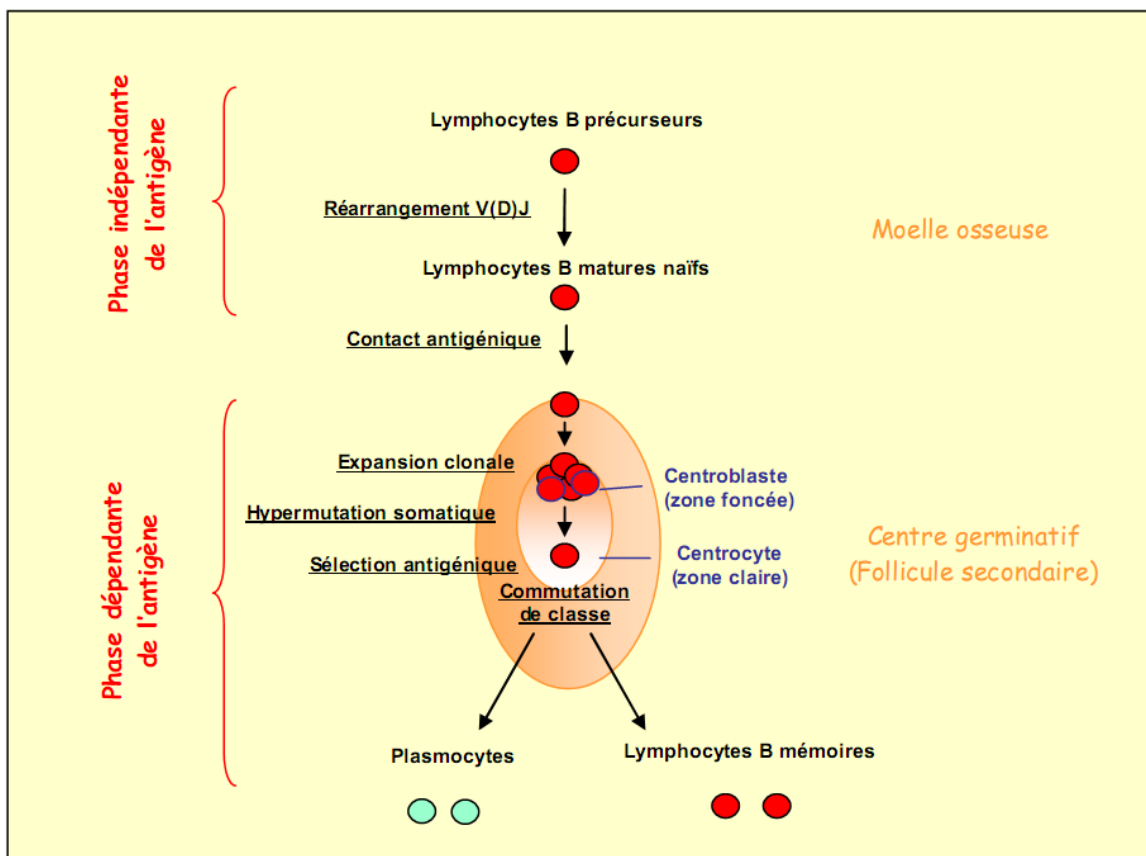


Figure 12 : Schématisation du développement des lymphocytes B [90]

2.6 Les nouveaux facteurs pronostiques en cours d'étude

a) AID

AID (activation-induced cytidine deaminase) est une molécule qui contribue à la diversité de l'immunoglobuline. Une forte expression d'AID est détectée par RT-PCR quantitative chez 56% des patients LLC (taux huit fois plus élevé que dans la population saine) et cette positivité d'AID a été associée à un statut mutationnel non muté du gène d'IgVH (dans 88% des cas), alors qu'une expression élevée d'AID pourrait être un marqueur de mauvais pronostic de LLC [91,75]. Cependant, aucune corrélation directe avec la survie n'a encore été démontrée et l'association avec le statut mutationnel du gène VH n'est pas absolue. L'expression d'AID mérite une étude plus poussée.

b) Les miARN

Les microARNs sont ARN non codants de 21 à 25 nucléotides qui jouent un rôle dans la régulation de l'expression génique dans les cellules des organismes supérieurs animaux, végétaux et humains. Leur rôle précis est entre autres de réguler négativement l'expression de BCL2 : ils agissent comme des gènes suppresseurs dont les mutations engendrent la surexpression de BCL2. L'analyse des microARNs de patients atteints de LLC a montré un profil d'expression (« signature ») très particulier [15].

Dans la LLC, il a été observé que l'expression de 13 gènes miR était associée à d'autres facteurs pronostiques tel que l'expression de ZAP-70 et le statut mutationnel d'IgVH, et que cette expression pourrait être utilisée pour prédire le temps entre le diagnostic et le traitement initial [15,92] (Tableau V).

Tableau V : Signature des miARN associé à d'autres facteurs pronostiques (patients ayant un statut mutationnel non muté et un taux élevé de ZAP-70) [15]

Signature	miARN	Locus chromosomiques	Taux d'expression
1	miR-15a	13q14.3	Elevé
2	miR-195	17p13	Elevé
3	miR-221	Xp11.3	Elevé
4	miR-23b	9q22.1	Elevé
5	miR-155	21q21	Elevé
6	miR-223	Xq12-13.3	Elevé
7	miR-29a-2	7q32	Elevé
8	miR-24-1	9q22.1	Elevé
9	miR-29b-2	1q32.2-32.3	Elevé
10	miR-146	5q34	Elevé
11	miR-16-1	13q14.3	Elevé
12	miR-16-2	3q26.1	Elevé
13	miR-29c	1q32.2-32.3	Faible

Il a ensuite été démontré que l'expression de miR-150, miR-223, miR-29b/c est corrélée au statut hypermuté des gènes VH et à une clinique d'évolution favorable [93]. Ces résultats ont été confirmés par la suite. En effet, inversement, une faible expression de miR-223 et de miR-29c est corrélée à un statut mutationnel non muté, à une expression élevée de ZAP-70 et à une maladie progressive [94].

En 2010, ROSSI S. et collaborateurs ont élaboré un score de risque de mortalité, appelé 21FK, qui combine l'expression de miR-21 aux aberrations cytogénétiques. Un score de 0 est attribué aux patients ayant pour une faible expression de miR-21 et la présence d'un caryotype normal, tandis qu'un score de 1 est donné pour une forte expression de miR-21 et la présence de la délétion 17p dans le caryotype. La survie était significativement plus élevée chez les patients ayant un score de 0 que chez les patients présentant un score de 1 ou 2. De plus, ce score s'est révélé être un bon marqueur pronostique de LLC puisqu'il présente une faible p-value comparée à celles de l'expression de ZAP-70 et du statut mutationnel d'IgVH [95].

Bien que les chercheurs aient d'abord identifié ce nouveau paradigme de l'oncologie moléculaire chez les patients atteints de LLC, le rôle joué par ces miARN dans la LLC reste indéfini. En s'intéressant aux études portant sur leur fonction, il sera peut-être possible de proposer un nouveau modèle de prédisposition et de progression de la maladie [96].

2.7 Les autres marqueurs pronostiques

En plus des marqueurs pronostiques étudiés, de nombreuses enquêtes sur la physiopathologie de la LLC ont contribué à créer une liste grandissante de gènes, petites molécules et profils biologiques de signification pronostique potentielle. Mais avant leur utilisation en clinique, ils nécessitent d'être validés par des travaux complémentaires sur de plus larges séries de patients et dans le cadre d'études prospectives.

a) Les facteurs angiogéniques

D'après MOLICA S. et collaborateurs, un taux sérique élevé de VEGF (pour Vascular Endothelial Growth Factor) serait prédictif du risque de progression des formes précoces de LLC. Il existerait d'ailleurs une corrélation positive entre taux de VEGF circulant et l'expression de ZAP-70 et CD38, et le statut mutationnel d'IgVH [97]. Néanmoins, des travaux ont permis récemment de montrer que l'expression du gène VEGF est indépendante des marqueurs classiques du pronostic, notamment le stade selon Binet et le statut mutationnel, par contre, une expression plus importante de VEGF est associée à une survie plus courte chez les patients tous stades confondus [98].

Une relation directe entre le taux plasmatique de la thrombopoïtine (TPO) et un statut mutationnel non muté des gènes d'IgVH a été également rapportée. D'autres facteurs tels que le bFGF (pour basic Fibroblast Growth Factor), le PDGF (pour Platelet-Derived Growth Factor), l'angiopoïétine-2 (Ang-2), la thrombospondine-1 (TSP-1), les métalloprotéases MMP-9 seraient impliqués dans les mécanismes de survie de la cellule LLC [99].

b) La longueur des télomères et télomérases (hTERT)

La longueur des télomères évaluée par PCR quantitative en temps réel (Tel-PCR), serait également un facteur de pronostic qui, combiné à l'évaluation du statut mutationnel, permettrait de distinguer deux groupes de patients au statut mutationnel hypermuté : l'un avec des télomères longs et une médiane survie plus favorable que l'autre groupe présentant des télomères raccourcis et une évolution défavorable [100].

L'expression de la sous-unité catalytique de la télomérase (hTERT) déterminée par RT-PCR quantitative permettrait de discriminer les LLC hypermuté des LLC non mutées dans 89% des cas, quel que soit le stade de la maladie du patient [101].

En 2012, les travaux de RAMPAZZO E. et collaborateurs ont montré que la longueur des télomères était inversement corrélée aux taux de télomérases, et qu'un taux élevé de télomérases correspondant à des télomères raccourcis étaient souvent retrouvés chez des patients LLC au statut mutationnel non muté. De plus, ceci a été corrélé à la présence des aberrations chromosomiques del(11q) et del (17p) [102]. Ainsi, ces données pourraient être particulièrement utiles pour affiner le pronostic des patients atteints de LLC présentant un statut hypermuté et aucune aberration chromosomique à haut risque.

c) La lipoprotéine lipase A et ADAM29

Il a été observé que les gènes codant pour la lipoprotéine lipase A (LPL-A) et que ceux codant pour ADAM29 (pour A distintegrin And Metalloproteinase 29) ne sont pas exprimés par les lymphocytes normaux et peuvent, à ce titre, être évalués par RT-PCR quantitative dans la LLC. L'augmentation d'expression de LPL-A est associée à un profil non muté et à un mauvais pronostic et une expression faible d'ADAM29 est associée à un profil muté et à un bon pronostic. Le ratio entre les deux effectué par PCR multiplex pourrait être utile [103].

d) MCL-1

L'expression du gène anti-apoptotique myéloïde –cell-leukemia-1 (MCL-1) évaluée par RT-PCR quantitative en temps réel, serait un indicateur pronostique pour les patients tout stade confondu. En effet, les patients exprimant faiblement MCL-1 constituent un groupe dont la survie globale est prolongée. De plus, ce nouveau marqueur serait indépendant des marqueurs classiques de pronostic, en particulier du statut mutationnel des gènes d'IgVH [98].

e) Le marqueur CLLU1

CLLU1 est l'un des derniers marqueurs mis en évidence déterminée par RT-PCR quantitative. Situé sur le locus chromosomique 12q22, est associée significativement à une diminution de la survie essentiellement chez les patients âgés de moins de 70 ans [104]. Il code pour un transcrit spécifique de la LLC et a une valeur pronostique potentielle. Une haute expression de CLLU1 a été significativement corrélée avec des gènes d'IgVH non mutés, une positivité des expressions de ZAP-70 et CD38 et l'absence de délétion 13q [105]. L'analyse de l'expression de CLLU1 permettrait d'affiner le pronostic des patients atteints de LLC avec des gènes d'IgVH mutés.

Tableau VI : 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



Traitements

IX. TRAITEMENT :

La stratégie thérapeutique traditionnellement adoptée pendant des années reposait sur le principe: 'primum non nocere' ou 'd'abord ne pas nuire', réflexion éthique du médecin vis à vis du principe de précaution entre la maladie et le risque du traitement. Cette approche était basée sur le fait que les patients appartenaient à une population relativement âgée qui devait à priori mourir d'une autre cause que la LLC. En outre, les traitements généralement utilisés pour traiter la LLC restaient inefficaces pour prolonger la vie du patient et s'accompagnaient très rarement de rémissions complètes [52]. Le développement de nouveaux facteurs de pronostics [106, 76, 77] a permis une bien meilleure classification des patients dans des catégories de risques différents. De plus il est devenu évident au fil des années que les patients qui ont une progression de la LLC mourront des complications de cette maladie, spécialement d'infections. Car, au fur et à mesure que la maladie progresse, le dysfonctionnement immunitaire et la myélosuppression (diminution de l'activité des cellules de la moelle osseuse) deviennent de plus en plus sévères. La LLC étant reconnue comme une maladie d'évolution très hétérogène, une meilleure caractérisation de l'affection, tant sur le plan diagnostique que pronostique, ainsi que la découverte d'agents thérapeutiques nouveaux, ont permis de diversifier les stratégies de traitement de la LLC. De récentes améliorations des traitements thérapeutiques plus efficaces et moins toxiques ont permis d'atteindre de hauts pourcentages de rémission complète (RC) [52] pour 60 à 70% des patients après traitement.

Néanmoins, une rechute est attendue pour la plupart de ces patients. Malgré les avancées dans la prise en charge de la LLC, aucun traitement permettant une guérison totale n'a encore été découvert. La détermination d'un tel traitement reste encore de nos jours un des buts à atteindre pour la médecine moderne. Etablir le diagnostic de la LLC n'implique pas la mise en place d'un traitement, la décision de traiter ou de ne pas traiter la leucémie lymphoïde chronique dépendant d'un certain nombre de critères, tels que le stade évolutif de la maladie, l'âge du patient, l'existence ou non de facteurs de mauvais pronostics.

En considérant l'hétérogénéité de l'évolution de la maladie, la principale question que se posent les hématologues est de déterminer le moment pour traiter le patient. Il existe à l'heure actuelle un consensus, une ligne de conduite définie par le NCI-WG (pour National Cancer Institute-Working Group) [52], pour déterminer le moment approprié de l'initiation de la thérapie durant l'évolution de la LLC:

(1) Les patients en stade Binet A et Rai 0, soit 60% des patients, ne sont pas actuellement traités en première intention. Il faudrait disposer d'un traitement efficace, ayant peu d'effets secondaires et peu coûteux pour changer cette attitude. Néanmoins, la possibilité de mieux caractériser la maladie en accord avec les nouveaux marqueurs de pronostic (tel que le statut mutationnel des IGHV [106, 76, 77]) peut inciter les médecins à tester les avantages d'un traitement pour les patients présentant un mauvais pronostic.

(2) Les patients en stade Binet B ou Rai I et II devront être traités, quand ils présenteront des preuves de la progression de la maladie.

(3) En revanche, les patients en stade Binet C et Rai IV sont traités en première intention.

Le traitement standard a été, pendant des dizaines d'années, basé sur des agents alkylants pris quotidiennement ou par intermittence seuls ou associés avec des corticoïdes. La Chlorambucil seule peut fournir jusqu'à 70% de réponse, mais il existe seulement 10% de rémission complète. De nos jours, la Chlorambucil est seulement indiquée comme traitement palliatif.

Actuellement, et ce depuis le milieu des années 80, les patients sont traités classiquement par des analogues de purines: la Cladribine, la Pentostatine et en particulier la Fludarabine, qui a été l'agent le plus étudié et le plus utilisé. Ils inhibent l'ADN polymérase et la ribonucléotidase réductase, favorisant l'apoptose, ce qui permet d'obtenir jusqu'à 80% de réponse, avec 38% de RC [107]. La réponse à ce traitement est supérieure, en termes de RC et de durée de rémission, à celle des agents alkylants seuls, tels que la Chlorambucil. Mais aucune différence en termes de survie globale n'a été démontrée [108,109]. La Fludarabine est souvent associée à un agent alkylant la cyclophosphamide [110], en raison de la synergie dans la LLC entre ces deux molécules [111] et donne de meilleurs résultats en termes de survie [111,112].

D'autres lignes thérapeutiques utilisent les chimiothérapies associées à des anticorps monoclonaux, tel que le Rituximab [113,114]. Ce dernier est un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20 utilisé avec succès pour les patients atteints de lymphomes B. En monothérapie, il ne permet d'obtenir que des réponses partielles, et il est le plus souvent associé à la Fludarabine et au cyclophosphamide (FCR). L'alemtuzumab est lui aussi un anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène CD52 qui est exprimé sur les cellules T et B normales et leucémiques, les macrophages et les monocytes. Particulièrement efficace, il a malheureusement une toxicité importante qui limite son utilisation. Sa toxicité est diminuée lorsqu'il est administré par voie sous-cutanée.

De nos jours, la médecine moderne permet également de traiter les patients par des greffes de cellules souches hématopoïétiques (HSC). Cette thérapie donne un taux important de rémission complète. Malheureusement, ce traitement ne permet toujours pas d'atteindre une guérison définitive [115, 116]. De plus, l'utilisation de ces greffes est limitée par l'âge avancé des patients et le taux de mortalité dû à la transplantation (20 et 41%) [117].

Néanmoins, la greffe de cellules souches hématopoïétiques est la seule stratégie qui permette, à l'heure actuelle, une guérison potentielle de la maladie [118,119]. Le rôle précis des allogreffes n'est pas encore très bien défini quant à sa place dans la stratégie thérapeutique et évoluera probablement avec la définition de nouveaux groupes pronostiques de patients.

Néanmoins, un consensus sur les indications de l'allogreffe a été établi et publié par le groupe européen de l'EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) [120]. Malgré les avancées thérapeutiques majeures, la LLC est une pathologie incurable. Seule la greffe allogénique a permis d'obtenir des rémissions prolongées, aucun des traitements actuels n'est curateur, et la maladie évoluant habituellement en phases successives nécessite plusieurs types de traitements.



Conclusion

X. 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. 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.



Résumés

RESUME

Titre: Facteurs pronostics de La leucémie lymphoïde chronique

Auteur: CHAIR Oumaima

Mots clés: Leucémie lymphoïde chronique ; Facteurs pronostics ; Diagnostic ; ZAP70, statut mutationnel

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) peut provenir de cellules T ou B, ou cellules ' null ' C'est la leucémie la plus commune dans le monde occidental, et affecte les adultes et les personnes âgées. Le but de cette thèse est d'étudier, les facteurs pronostics actuels de LLC.

Le diagnostic de la LLC est basé sur l'hémogramme, la morphologie des cellules et sur l'immunophénotypage. Une LLC est diagnostiquée lors de la persistance pendant au moins trois mois d'une lymphocytose avec un taux de lymphocytes de plus $4G \times /l$ dans le sang périphérique. Parmi les facteurs ayant un impact sur le pronostic, la classification de Binet et Rai reste incontournable et essentielle. 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. Le traitement de la LLC est indiqué lorsque le patient présente une maladie avancée et/ou lorsque la maladie est symptomatique.

Même si la maladie reste à ce jour incurable en dehors des stratégies d'allogreffe, le choix du traitement optimal dépendra de la condition physique du patient, de la présence ou non de comorbidités et de la possibilité de réaliser des traitements intensifs avec la volonté de rendre indétectable la maladie résiduelle chez le sujet jeune et d'améliorer la qualité de vie chez le sujet plus âgé.

SUMMARY

Title: Prognostic factors of Chronic Lymphocytic Leukemia

Author: CHAIR Oumaima

Keywords: Chronic lymphocytic leukemia; Prognostic factors; diagnosis; Zap-70 mutational status

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) can come from T or B cells, or cells 'null' this is the most common leukemia in the Western world, and affects adults and the elderly. The aim of this thesis is to study, current prognostic factors of CLL.

A high number of other prognostic factors have been recently described but they are not useful in routine. The improvement of the knowledge of B-CLL is the basis of an optimal management of patients with B-CLL, including individualized treatment decisions.

The diagnosis of CLL is based on the blood count, cell morphology and immunophenotyping. CLL is diagnosed when persisting for at least three months lymphocytosis with lymphocyte counts more $4G \times / l$ in peripheral blood. Factors affecting the prognosis, classification of Rai and Binet remain unavoidable and essential. A doubling time of the cell less than 12 months, the presence of proliferation markers (serum soluble CD23, thymidine kinase), a non-mutated gene profile of immunoglobulin heavy chain (IgVH) or presence of a deletion 17p13 or deletion 11q22 - q23 have a negative impact on prognosis. Many other factors have been described more recently but are not used in everyday practice as substitution factor of the study IGHV profile. The CLL is indicated when the patient has advanced disease and / or when the disease is symptomatic.

Although the disease remains incurable to this day outside allograft strategies, choosing the optimal treatment depends on the patient's physical condition, the presence or absence of comorbidities and the possibility of intensive treatment with will make undetectable residual disease in young patients and improve the quality of life in the more elderly.

ملخص

العنوان: العوامل النذير لسرطان الدم الليمفاوي المزمن

الكاتبة: اميمة الشاعر

الكلمات الأساسية: سرطان الدم الليمفاوي المزمن, العوامل النذير, التشخيص,

Zap-70, الوضع التغيري.

سرطان الدم الليمفاوي المزمن (CLL) يمكن أن يأتي من الخلايا T أو الخلايا B ، أو الخلايا 'فارغ' هذا هو سرطان الدم الأكثر شيوعا في العالم الغربي (خصوصا الخلايا B) ، ويؤثر على البالغين وكبار السن . وغالبا ما يتم تشخيصه في مرحلة مبكرة عند المرضى الذين ليس لديهم عادة أي أعراض عند التشخيص. الهدف من هذا البحث هو دراسة العوامل النذير الحالية لCLL.

ويستند تشخيص CLL على تعداد الدم و مورفولوجيا الخلايا و المناعي . يتم تشخيص CLL عندما يستمر معدل اللمفاويات مرتفعا لمدة ثلاثة أشهر على الأقل ، أكثر من 4/G لتر في الدم المحيطي . العوامل التي تؤثر على التشخيص ، تصنيفات الراي و بينيه تظل لا مفر منها و ضرورية. زمن تضاعف الخلية أقل من 12 شهرا و وجود علامات انتشار (المصل CD23 القابلة للذوبان و ثيميدين كيناز) و لمحة غير تحور الجين المناعي للسلسلة الثقيلة (IgVH) أو وجود حذف 17p13 أو حذف 11q22-q23 يكون لها تأثير سلبي على التشخيص . وقد وصفت العديد من العوامل الأخرى في الأونة الأخيرة ولكن لا تستخدم في الممارسة اليومية كعامل استبدال لدراسة IGHV . بينما يتم وصف علاج CLL عندما يكون المريض في مراحل متطورة من المرض و / أو عندما يتم ظهور أعراض المرض .

على الرغم من أن المرض لا يزال غير قابل للشفاء حتى يومنا هذا خارج استراتيجيات الزرع ، واختيار العلاج الأمثل يعتمد على حالة المريض الجسدية ، مع وجود أو عدم وجود أمراض مصاحبة وإمكانية العلاج المكثف مع الإرادة لجعل المرض المتبقية لا يمكن الكشف عنها في المرضى الصغار وتحسين نوعية الحياة لكبار السن .



Références

- [1] **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.
- [2] **Guide-affection de longue durée (ALD)** tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. *Leucémie lymphoïde chronique* Juin2011.
- [3] **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.
- [4] **Michael Gregor a, Mario Bargetzi b , 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] **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.
- [6] **Galton DA.** The pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. *Can Med Assoc J* 1966; 94: 1005-10.
- [7] Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010 http://www.invs.sante.fr/applications/cancers/projections2010/rapport_projections_nationales_cancer_2010.pdf.
- [8] **Dores GM, Anderson WF, Curtis RE, et al.** Chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma: overview of the descriptive epidemiology. *Br J Haematol*. 2007; 139:809–19.
- [9] **Goldin LR, Slager SL. Familial CLL.** Genes and environment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007. 2007:339–45.

- [10] **Dighiero G**, Hamblin TJ. Chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet* 2008; 371: 1017-29.
- [11] **Zenz T, Mertens D, Kupperts R, Dohner H, Stilgenbauer S**. From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2010; 10: 37-50.
- [12] **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).
- [13] **Kirkin, V., Joos, S. and Zörnig, M.** The role of Bcl-2 family members in tumorigenesis. *Biochim Biophys Acta* 1644, 229-249 (2004).
- [14] **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).
- [15] **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. *N Engl J Med* 353, 1793-1801 (2005).
- [16] **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 Acad Sci U S A* 102, 13944-13949 (2005).
- [17] **Bouley, J., Deriano, L., Delic, J. and Merle-Beral, H.** New molecular markers in resistant B-CLL. *Leuk Lymphoma* 47, 791-801 (2006).

- [18] **Trbusek, M., Malcikova, J., Smardova, J., Kuhrova, V., Mentzlova, D., Francova, H., Bukovska, S., Svitakova, M., Kuglik, P., Linkova, V., Doubek, M., Brychtova, Y., Zagal, 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).
- [19] **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).
- [20] **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).
- [21] **Stevenson, F.K. and Caligaris-Cappio, F.** Chronic lymphocytic leukemia: revelations from the B-cell receptor. *Blood* 103, 4389-4395 (2004).
- [22] **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).
- [23] **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).
- [24] **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).

- [25] **Chiorazzi, N., Rai, K.R. and Ferrarini, M.** Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 352, 804-815 (2005).
- [26] **Caligaris-Cappio, F.** Role of the microenvironment in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 123, 380-388 (2003).
- [27] **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).
- [28] **Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al.** Proposals for the classification of chronic (mature) B and T lymphoid leukaemias. French-American-British (FAB) Cooperative Group. *J Clin Pathol* 1989; 42(6):567-84.
- [29] **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.
- [30] **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. *Leuk Res* 2010; 34(7):892-8
- [31] **X. Troussard.** Nouveautés sur les hémopathies lymphoïdes chroniques B matures ; New insights about mature chronic B lymphoid hemopathies : Immunanalyse et biologie spécialisée (2013) 28, 174—182.
- [32] **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.
- [33] **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).

- [34] **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).
- [35] **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).
- [36] **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).
- [37] **Item163: Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) 2009-2010 ;**
- [38] **Anne-Sophie Michallet** service d'Hématologie clinique-centre Hospitalier LYON SUD.
- [39] **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.
- [40] **Kalil N., Cheson B. D.** (1999) chronic lymphocytic leukemia. *Oncologist* 4, 352-369.
- [41] **Dighiero G., Travade P., Chevret S., Fenaux P., Chastang C., Binet J. L.** (1991) B-cell chronic lymphocytic leukemia: present status and future directions. French Cooperative Group on CLL. *Blood* 78, 1901-1914.
- [42] **Carney DA, Westerman DA, Tam CS.** Therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia following fludarabine combination chemotherapy. *Leukemia* 2010;24:2056-62
- [43] **O'Brien S., del Giglio A., Keating M.** (1995) Advances in the biology and treatment of B-247 cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 85, 307-318.

- [44] **Binet J. L., Maloum K., Leblond V., Sutton L., Gabarre J., Gonzalez H., Merle-Beral H.** (1997) Leucémie lymphoïde chronique. Source : Cancers : évaluation, traitement et surveillance. Andrieu J.M., Colonna P. (Paris, ESTEM). Disponible sur <http://www.medespace.com/cancero/doc/lle.html>.
- [45] **AURRAN-SCHLEINITZ T., ARNOULET C., IVANOV V. et al.**, Prise en charge actuelle de la leucémie lymphoïde chronique. *La revue de médecine interne*. 2008 ; 29(5), 424-35.
- [46] **Rai K.R., Sawitsky A., Cronkite E.P. et al.**, **Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia.** *Blood*. 1975; 46(2), 219-34.
- [47] **Binet J.L., AUQUIER A., DIGHIRO G. et al.** A New prognostic Classification of Chronic Lymphocytic Leukemia Derived from Multivariate Survival Analysis. *Cancer*. 1981; 48(1), 198-206.
- [48] **Byrd J.K., Stilgenbauer S. et Flinn I.W.**, Chronic Lymphocytic Leukemia. *Hematology*. 2004 (1), 163-83.
- [49] **Monserrat E., Sanchez-Bisono J., Vinolas N. et al.**, Lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic Leukaemia analysis of its prognostic significance. *British Journal of Haematology*. 1986; 62(3), 567-75.
- [50] **Molica S., Alberti A.**, Prognostic value of the lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*. 1987; 60(11), 2712-6.
- [51] **Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D. et al.**, Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia Updating The National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008; 111(12), 5446-56.
- [52] **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).

- [53] **Gray J.L., Jacobs A., BLOCK M.**, Bone marrow and peripheral blood lymphocytosis in the prognosis of chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*. 1974; 33(4), 1169-78.
- [54] **HAN T., BARCOS M., EMRICH L. et al.**, Bone marrow infiltration patterns and their prognostic significance in chronic lymphocytic leukemia correlations with clinical, immunologic, phenotypic, and cytogenetic data. *Journal of clinical Oncology*. 1984; 2(6), 562-70.
- [55] **BERGMANN M.A., EICHHORST B.F., BUSCH R. et al.**, Prospective Evaluation of Prognostic Parameters in Early Stage Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Results of the CLL1-Protocol of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Blood*. 2007; 110(11), 625.
- [56] **MELO J.V., CATOVSKY D., GREGORY W.M. et al.**, The relationship between chronic lymphocytic leukaemia and prolymphocytic leukaemia. IV. Analysis of survival and prognostic features. *British Journal of Haematology*. 1987; 56(1), 23-9.
- [57] **Sarfati M, Chevret S, Chastang C, Biron G, Stryckmans P, Delespesse G, et al.** Prognostic importance of serum soluble CD23 level in chronic lymphocytic leukemia [see comments]. *Blood* 1996; 88:4259—64.
- [58] **MEULEMAN N., STAMATOPOULOS B., DEJENEFFE M. et al.** Doubling time of soluble CD23 a powerful prognostic factor for newly diagnosed and untreated stage A chronic lymphatic leukemia patients. *Leukemia*. 2008; 22(10), 1882-90.
- [59] **Mohamed Rachid Anouara***, Ahmed Idmoussaa, Younès El Jahirib, Abderhman Boukhirab, Azzedine Beraoub, Saliha Chellakb. Intérêt du dosage de la bêta-2-microglobuline dans différents milieux biologiques. *REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES* - NOVEMBRE 2011 - N°436.

- [60] **HALLEK M., WANDERS L. OSTWALD M. et al.**, Serum beta2- microglobulin and serum thymidine kinase are independent predictors of progression-free survival in chronic lymphatic leukemia and immunocytoma. *Leukemia & lymphoma*. 1996; 22(5-6), 439-47.
- [61] **GENTILE M., CUTRONA G., NERI A. et al.** Predictive value of beta2-microglobulin (beta2-m) levels in chronic lymphatic leukemia since Binet A stages. *Hematologica*. 2009; 94(6), 887-8.
- [62] **HALLEK M., LANGENMAYER I., NERL C. et al.** Elevated serum thymidine kinase levels identify a subgroup at high risk of disease progression in early, non smoldering chronic lymphatic leukemia. *Blood*, 1999; 93(5), 1732-7.
- [63] **LMAGANC C., PROCHER R., DAVI F. et al.**, Predictive value of serum thymidine kinase level for IgV mutational status in B-CLL. *Leukemia*. 2003;17(1), 1337-7.
- [64] **Damle, R.N., Wasil, T., Fais, F., Ghiotto, F., Valetto, A., Allen, S.L., Buchbinder, A., Budman, D., Dittmar, K., Kolitz, J., Lichtman, S.M., Schulman, P., Vinciguerra, V.P., Rai, K.R., Ferrarini, M. and Chiorazzi, N.** Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 94, 1840-1847 (1999)
- [65] **Gentile M, Mauro FR, Calabrese E, ET al.** The prognostic value of CD38 expression in chronic lymphocytic leukaemia patients studied prospectively at diagnosis: a single institute experience. *Br J Haematol* 2005; 130: 549-57.
- [66] **LIBRAHIM S., KEATING M., DO K.A. et al.**, CD38 expression as an important prognostic factor in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2001; 98(1), 181-6.
- [67] **Chen, L., Widhopf, G., Huynh, L., Rassenti, L., Rai, K.R., Weiss, A. and Kipps, T.J.** Expression of ZAP-70 is associated with increased B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 100, 4609-4614 (2002).

- [68] **Crespo, M., Bosch, F., Villamor, N., Bellosillo, B., Colomer, D., Rozman, M., Marcé, S., López-Guillermo, A., Campo, E. and Montserrat, E.** ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 348, 1764-1775 (2003).
- [69] **Letestu R, Rawstron A, Ghia P, Villamor N, Leuven NB, Boettcher S, et al.** Evaluation of ZAP-70 expression by flow cytometry in chronic lymphocytic leukemia: A multicentric international harmonization process. *Cytometry B Clin Cytom* 2006; 70:309—14.
- [70] **Döhner, H., Stilgenbauer, S., Benner, A., Leupolt, E., Kröber, A., Bullinger, L., Döhner, K., Bentz, M. and Lichter, P.** Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 343, 1910-1916 (2000).
- [71] **LUCILE JEANNE Biologiste**, Angers D'après une communication de C. Arnoulet, lors des Journées internationales de Biologie, Paris, novembre 2009 OptionBio| Lundi 4 octobre 2010| n° 442.
- [72] **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).
- [73] **Austen, B., Powell, J.E., Alvi, A., Edwards, I., Hooper, L., Starczynski, J., Taylor, A.M.R., Fegan, C., Moss, P. and Stankovic, T.** Mutations in the ATM gene lead to impaired overall and treatment-free survival that is independent of IGVH mutation status in patients with B-CLL. *Blood* 106, 3175-3182 (2005).
- [74] **Stilgenbauer S, Bullinger L, Lichter P, Döhner H, German CLL Study Group (GCLLSG).** Chronic lymphocytic leukemia. Genetics of chronic lymphocytic leukemia: genomic aberrations and V(H) gene mutation status in pathogenesis and clinical course. *Leukemia* 2002 ; 16 :993-1007

- [75] **Heintel D, Kroemer E, Kienle D, et al.**, German CLL Study Group. High expression of activation-induced cytidine deaminase (AID) Mrna is associated with unmutated IGHV gene status and unfavourable cytogenetic aberrations in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Leukemia* 2004 ; 18 : 756-62
- [76] **Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK.** Unmutated Ig V (H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukaemia. *Blood* 1999; 94: 1848-54.
- [77] **Damle RN, Wasil T, Fais F, et al.** Immunoglobulin V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukaemia. *Blood* 1999 ; 94 : 1840-7.
- [78] **Klein U, Tu Y, Stolovitzky GA, Mattioli M, Cattoretti G, Husson H, et al.** Gene expression profiling of B cell chronic lymphocytic leukemia reveals a homogeneous phenotype related to memory B cells. *J Exp Med* 2001; 194:1625—38
- [79] **Rosenwald A, Alizadeh AA, Widhopf G, Simon R, Davis RE, Yu X, et al.** Relation of gene expression phenotype to immunoglobulin mutation genotype in B cell chronic lymphocytic leukaemia. *J Exp Med* 2001; 194:1639—47.
- [80] **Ghia P, Stamatopoulos K, Belessi C, Moreno C, Stilgenbauer S, Stevenson F, et al.** ERIC recommendations on IGHV gene mutational status analysis in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2007; 21:1—3.
- [81] **Hamblin T. J., Orchard J. A., Ibbotson R. E., Davis Z., Thomas P. W., Stevenson F. K., Oscier D. G.** (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, 1023-1029.

- [82] **Krober A., Seiler T., Benner A., Bullinger L., Bruckle E., Lichter P., Dohner H., Stilgenbauer S.** (2002) V(H) mutation status, CD38 expression level, genomic aberrations, and survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*100, 1410-1416.
- [83] **Zucchetto A., Sonogo P., Degan M., Bomben R., Dal Bo M., Russo S., Attadia V., Rupolo M., Buccisano F., Steffan A., Del Poeta G., Pucillo C., Colombatti A., Campanini R., Gattei V.** (2005) Surface-antigen expression profiling (SEP) in B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL): Identification of markers with prognostic relevance. *J Immunol Methods*305, 20-32.
- [84] **Degan M., Rupolo M., Bo M. D., Stefanon A., Bomben R., Zucchetto A., Canton E., Berretta M., Nanni P., Steffan A., Ballerini P. F., Damiani D., Pucillo C., Attadia V., Colombatti A., Gattei V.** (2004) Mutational status of IgVH genes consistent with antigen-driven selection but not percent of mutations has prognostic impact in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Clin Lymphoma*5, 123-126.
- [85] **Bulian P, Rossi D, Forconi F. et al.** IGHV gene mutational status and 17p deletion are independent molecular predictors in a comprehensive clinical-biological prognostic model for overall survival prediction in chronic lymphocytic leukemia. *Journal of translation_ translational medicine.* 2012; 10, 1-11.
- [86] **Wiestner A, Rosenwald A, Barry TS, Wright G, Davis RE, Henrickson SE, Zhao H, Ibbotson RE, Orchard JA, Davis Z, et al.** ZAP-70 expression identifies a chronic lymphocytic leukemia subtype with unmutated immunoglobulin genes, inferior clinical outcome, and distinct gene expression profile. *Blood* 2003.
- [87] **Orchard JA, Ibbotson RE, Davis Z, Wiestner A, Rosenwald A, Thomas PW, Hamblin TJ, Staudt LM, Oscier DG.** ZAP-70 expression and prognosis in chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet* 2004; 363:105-11.

- [88] **Rassenti L. Z., Huynh L., Toy T. L., Chen L., Keating M. J., Gribben J. G., Neuberg D. S., Flinn I. W., Rai K. R., Byrd J. C., Kay N. E., Greaves A., Weiss A., Kipps T. J.**(2004) ZAP-70 compared with immunoglobulin heavy-chain gene mutation status as a predictor of disease progression in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*351, 893-901.
- [89] **Rassenti L.Z., Jain s, Keating M.J. et al.** Relative value of ZAP-70, CD38, and immunoglobulin mutation status in predicting aggressive disease in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2008; 112(5), 1923-30.
- [90] **Sagaert X., De Wolf-Peeters C.**(2003) Classification of B-cells according to their differentiation status, their micro-anatomical localisation and their developmental lineage. *Immunol Lett*90, 179-186.
- [91] **Hancer V.S, Kose M., Diz-Kucukkaya R. et al,** Activation-induced cytidine deaminase mRNA levels in chronic lymphocytic leukemia, leukemia & Lymphoma. 2011; 52(1), 79-84.
- [92] **Calin G.A., Liu C., Sevignani C. et al.,** MicroRNA profiling reveals distinct signature in B cell chronic lymphocytic leukemias. *Proceedings of the national Academy of Sciences of the United States of America*. 2004; 101(32), 11755-60.
- [93] **Fulci V., Chiaretti S., Goldoni M., Azzalin G., Carucci N., Tavoraro S., Castellano L., Magrelli A., Citarella F., Messina M., Maggio R., Peragine N., Santangelo S., Mauro F. R., Landgraf P., Tuschl T., Weir D. B., Chien M., Russo J. J., Ju J., Sheridan R., Sander C., Zavolan M., Guarini A., Foa R., Macino G.** (2007) Quantitative technologies establish a novel microRNA profile of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*109, 4944-4951.
- [94] **Stamatopoulos B., Meuleman N., Haihe-kains B, et al.** microRNA-29c and microRNA-223 down-regulation has in vivo significance in chronic lymphocytic leukemia and improves disease risk stratification. *Blood*. 2009; 113(21), 5237-45.

- [95] **Rossi S, Shimizu M., Barbarotto E. et al.**, microRNA fingerprinting of CLL patients with chromosome 17p deletion identify a miR-21 score that stratifies early survival. *Blood*. 2010; 116(6), 945-52.
- [96] **Calin G.A., Croce C.M.** Chronic lymphocytic leukemia: interplay between noncoding RNAs and protein-coding genes. *Blood*. 2009; 114(23), 4761-70.
- [97] **Molica S, Cutrona G, Vitelli G, et al.** Markers of increased angiogenesis and their correlation with biological parameters identifying highrisk patients in early B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Res* 2007 ; 31 : 1575-8
- [98] **Véronèse L, Tournilhac O, Verrelle P, et al.** A. Low MCL-1 mRNA expression correlates with prolonged survival in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2007; (Nov: 29 [Epub ahead of print]).
- [99] **Xia Y., Lu R.N.**, Angiogenic factors in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia research*. 2012; 36(10), 1211-7.
- [100] **Grabowski P, Hultdin M, Karlsson K, et al.** Telomere length as a prognostic parameter in chronic lymphocytic leukemia with special reference to VH gene mutation status. *Blood* 2005 ; 105 : 4807-12.
- [101] **Tchirkov A, Chaletex C, Magnac C, et al.** hTERT expression and prognosis in B-chronic lymphocytic leukaemia. *Ann Oncol* 2004 ; 15 :1476-80.
- [102] **Rampazzo E., Bonaldi L., Trentin L. et al.** Telomere length and telomerase levels delineate subgroups of B-cell chronic lymphocytic leukemia with different biological characteristics and clinical outcomes. *Haematologica*. 2012; 97(1), 56-63.
- [103] **Oppezzo P, Vasconcelos Y, Settegrana C, Jeannel D, Vuillier F, Legarff-Tavernier M, French Cooperative Group on CLL.** The LPL/ADAM29 expression ratio is a novel prognosis indicator in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2005; 106:650—7.)

- [104] **Josefsson P, Geisler CH, Leffers H, Petersen JH, Andersen MK, Jurlander J, et al.** CLLU1 expression analysis adds prognostic information to risk prediction in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2007; 109:4973—9.
- [105] **Gonzalez D., Elise M., Wren D. et al.**, CLLU1 expression has prognostic value in CLL after first-line therapy in younger patients and those with mutated IGHV genes. *Haematologica*.2012.
- [106] **Fais, F., Ghiotto, F., Hashimoto, S., Sellars, B., Valetto, A., Allen, S.L., Schulman, P., Vinciguerra, V.P., Rai, K., Rassenti, L.Z., Kipps, T.J., Dighiero, G., Schroeder, H.W., Jr., Ferrarini, M. and Chiorazzi, N.** Chronic lymphocytic leukemia B cells express restricted sets of mutated and unmutated antigen receptors. *J Clin Invest* 102, 1515-1525 (1998).
- [107] **Keating, M.J., O'Brien, S., Lerner, S., Koller, C., Beran, M., Robertson, L.E., Freireich, E.J., Estey, E. and Kantarjian, H.** Long-term follow-up of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) receiving fludarabine regimens as initial therapy. *Blood* 92, 1165-1171 (1998).
- [108] **Rai, K.R., Peterson, B.L., Appelbaum, F.R., Kolitz, J., Elias, L., Shepherd, L., Hines, J., Threatte, G.A., Larson, R.A., Cheson, B.D. and Schiffer, C.A.** Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 343, 1750-1757 (2000).
- [109] **Leporrier, M., Chevret, S., Cazin, B., Boudjerra, N., Feugier, P., Desablens, B., Rapp, M.J., Jaubert, J., Autrand, C., Divine, M., Dreyfus, B., Maloum, K., Travade, P., Dighiero, G., Binet, J.L. and Chastang, C.** Randomized comparison of fludarabine, CAP, and ChOP in 938 previously untreated stage B and C chronic lymphocytic leukemia patients. *Blood* 98, 2319-2325 (2001).
- [110] **Yamauchi, T., Nowak, B.J., Keating, M.J. and Plunkett, W.** DNA repair initiated in chronic lymphocytic leukemia lymphocytes by 4-hydroperoxycyclophosphamide is inhibited by fludarabine and clofarabine. *Clin Cancer Res* 7, 3580-3589 (2001).

- [111] **O'Brien, S.M., Kantarjian, H.M., Cortes, J., Beran, M., Koller, C.A., Giles, F.J., Lerner, S. and Keating, M.** Results of the fludarabine and cyclophosphamide combination regimen in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 19, 1414-1420 (2001).
- [112] **Eichhorst, B.F., Busch, R., Hopfinger, G., Pasold, R., Hensel, M., Steinbrecher, C., Siehl, S., Jäger, U., Bergmann, M., Stilgenbauer, S., Schweighofer, C., Wendtner, C.M., Döhner, H., Brittinger, G., Emmerich, B. and Hallek, M.** Fludarabine plus cyclophosphamide versus fludarabine alone in first-line therapy of younger patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 107, 885-891 (2006).
- [113] **O'Brien, S.M., Kantarjian, H., Thomas, D.A., Giles, F.J., Freireich, E.J., Cortes, J., Lerner, S. and Keating, M.J.** Rituximab dose-escalation trial in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 19, 2165-2170 (2001).
- [114] **Wierda, W., O'Brien, S., Wen, S., Faderl, S., Garcia-Manero, G., Thomas, D., Do, K.-A., Cortes, J., Koller, C., Beran, M., Ferrajoli, A., Giles, F., Lerner, S., Albitar, M., Kantarjian, H. and Keating, M.** Chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 23, 4070-4078 (2005).
- [115] **Sutton, L., Maloum, K., Gonzalez, H., Zouabi, H., Azar, N., Boccaccio, C., Charlotte, F., Cosset, J.M., Gabarre, J., Leblond, V., Merle-Beral, H. and Binet, J.L.** Autologous hematopoietic stem cell transplantation as salvage treatment for advanced B cell chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 12, 1699-1707 (1998).
- [116] **Pavletic, Z.S., Bierman, P.J., Vose, J.M., Bishop, M.R., Wu, C.D., Pierson, J.L., Kollath, J.P., Weisenburger, D.D., Kessinger, A. and Armitage, J.O.** High incidence of relapse after autologous stem-cell transplantation for B-cell chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Ann Oncol* 9, 1023-1026 (1998).

- [117] **Montserrat, E.** Role of auto- and allotransplantation in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 18, 915-926, x (2004).
- [118] **Michallet, M., Archimbaud, E., Bandini, G., Rowlings, P.A., Deeg, H.J., Gahrton, G., Montserrat, E., Rozman, C., Gratwohl, A. and Gale, R.P.** HLA-identical sibling bone marrow transplantation in younger patients with chronic lymphocytic leukemia. European Group for Blood and Marrow Transplantation and the International Bone Marrow Transplant Registry. *Ann Intern Med* 124, 311-315 (1996).
- [119] **Moreno, C., Villamor, N., Colomer, D., Esteve, J., Martino, R., Nomdedeu, J., Bosch, F., Lopez-Guillermo, A., Campo, E., Sierra, J. and Montserrat, E.** Allogeneic stem-cell transplantation may overcome the adverse prognosis of unmutated VH gene in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 23, 3433-3438 (2005).
- [120] **Dreger, P., Corradini, P., Kimby, E., Michallet, M., Milligan, D., Schetelig, J., Wiktor-Jedrzejczak, W., Niederwieser, D., Hallek, M. and Montserrat, E.** Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. 2007. Department of Medicine V, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany. peter.dreger@med.uni-heidelberg.de.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيما لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ◀ لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو احتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد

العوامل النذير لسرطان الدم الليمفاوي المزمن

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

الآنسة: أميمة الشاعر

المردادة في: 25 ماي 1990 بتطوان

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: سرطان الدم الليمفاوي المزمن - العوامل النذير - التشخيص - ZAP70 -
الوضع التغيري .

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي

مشرفة

السيدة: سعاد بنكيران

أستاذة في علم الدم البيولوجي

أعضاء

السيد: عبد الله دامي

أستاذ في الكيمياء الحيوية

السيدة: منى نزيه

أستاذة في علم الدم البيولوجي