



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



Année: 2020

Thèse N°: 263

**ETUDE DU PROFIL CLINIQUE, BIOLOGIQUE,
ET EVOLUTIF DE LA LEUCEMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE
AU SEIN DE L'HMIMV DE RABAT :
À PROPOS DE 51 CAS**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR

Monsieur Komlan Apolinaire Axlakpo AFODOME

Né le 12 Septembre 1995

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Leucémie lymphoïde chronique; Score de Matutes; Stades de Binet;
Score de Rai; Protocole RFC

Membres du Jury :

Monsieur Abdelkader BELMEKKI

Professeur d'Hématologie

Monsieur Kamal DOGHMI

Professeur d'Hématologie Clinique

Monsieur Azlarab MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Youssef SEKKACH

Professeur de Médecine Interne

Président

Rapporteur

Juge

Juge



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

<i>Doyen</i>	Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Étudiantes</i>	Professeur Brahim LEKEHAL
<i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Toufiq DAKKA
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Younes RAHALI
<i>Secrétaire Général</i>	Mr. Mohamed KARRA

* Enseignants Militaires

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

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

Médecine Interne - Clinique Royale
Anesthésie - Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie - Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

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

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

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

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique

* Enseignants Militaires

Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Chirurgie Générale - Directeur du CHIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie Inspecteur du SSM
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie Directeur HMI Mohammed V

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

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

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis

* Enseignants Militaires

Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

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

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

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDA GHRI ALA OUI Asmae

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

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
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. KABIRI EL Hassane*

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa*
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale *Directeur Hôpital Ibn Sina*
Chirurgie Thoracique

* Enseignants Militaires

Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique *V-D chargé Aff Acad. Est.*
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

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. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUJLE Yamina
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUIJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie *Dir.-Adj. HMI Mohammed V*
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLEH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale

* Enseignants Militaires

Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Avachi Salé*
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. 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. SOUALHI Mouna

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

* Enseignants Militaires

Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed *
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRANI Saad *
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. RABHI Monsef *
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TABERKANET Mustafa *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

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

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale

* Enseignants Militaires

Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufik*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne *Directeur ERSSM*
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Anatomie Pathologique

* Enseignants Militaires

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. RAISSOUNI Maha *

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSCHIR Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH 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
Pr. EL JAUDI Rachid *
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane *
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire

* Enseignants Militaires

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

Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

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

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

* Enseignants Militaires

DECEMBRE 2014

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

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

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

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

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

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

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

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

* Enseignants Militaires

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *	Gynécologie-obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *	Chirurgie Générale
Pr. BOUZELMAT Hicham *	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS Jalal *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAFRY Bouchaib *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa *	Anatomie Pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *	Neurochirurgie
Pr. DAMIRI Amal *	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal *	Anesthésie-réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham *	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *	Gynécologie-obstétrique
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman *	Anesthésie-réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam *	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *	O.R.L
Pr. HJIRA Naoufal *	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed *	Médecine Interne
Pr. JNIE NE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham *	Chirurgie Générale
Pr. MAHFOUD Tarik *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed *	Anesthésie-réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine *	Ophthalmologie
Pr. NAOUI Hafida *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL Majdouline	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI Abdelhakim *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB Rachida *	Radiologie
Pr. SBITTI Yassir *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG Omar *	Traumatologie Orthopédie
Pr. ZIDOUH Saad *	Anesthésie-réanimation

* 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. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement,Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

* Enseignants Militaires



A mon père, AFODOME Yao,

*Merci pour l'éducation que tu m'as donnée,
tu as toujours été là pour moi et tu m'as soutenu par tes prières
. Ce travail est une part d'accomplissement de ton garçon.*

A ma mère, Aimée GNASSOUNOU,

*Je n'aurais pas espéré meilleure mère dans cette vie,
tous les sacrifices que tu as faits pour nous tes enfants,
l'éducation et le caractère que tu nous as communiqués,
merci infiniment et Dieu te récompensera pour cela
(Matthieu 10 : 42).*

A mes frères,

***Ambroise,** Le bon garçon de la famille, enfin j'ai aussi un diplôme.*

Je te souhaite du succès et du progrès dans l'excellence.

***Kwami,** mon dur grand frère à qui je ressemble,*

*je ne pourrai pas être assez reconnaissant pour tout le soutien
que tu m'as apporté, tu as pris beaucoup sur toi et tu as été patient.*

*Dieu a permis tout ceci et les grandes réalisations sont
à venir ; soit richement béni.*

A ma grande sœur, Edi

*Merci pour ton soutien, tes prières,
et que Dieu vous comble de ses grâces, toi et ta famille.*

A mon pasteur, Amos KAKA,

*Je n'ai pas suffisamment de mots pour vous remercier,
avec vous je sais ce que c'est que la douceur d'un berger,
j'ai tellement appris rien qu'en observant votre vie.*

*Le combat est rude mais Celui-là qui a commencé
son œuvre en moi l'emmènera à l'achèvement.*

A toute ma famille, cousins, tantes, oncles

*Vous avez toujours été là pour me soutenir,
pour m'aider à réaliser quelque chose dans cette vie, merci infiniment.
Mes cousins, **Samuel** et **Boris**, merci pour vos efforts sans cesse fournis
pour notre bien-être et confort. J'ai encore beaucoup à apprendre
et je sais que vous me guiderez dans la bonne voie.*

Que Dieu vous bénisse.

*Ma tante **Mélanie**, ma deuxième maman, je ne fais
aucune différence entre toi et ma mère, merci pour ta présence.*

*Ma tante **Gina**, merci pour toutes vos pensées pour
votre neveu presque invisible, je vais corriger mes voies.*

A mes frères et sœurs en Christ,

***Bienvenue DJASSE, notre révérend pasteur,**
que de bons souvenirs, j'espère qu'on se reverra.
Stéphane, Jude, Jacques, Elie, Samuel, Germaine, ...
merci pour vos prières*

A mes chers amis du Maroc,

*la bouche ne peut pas tout dire mais les sentiments
qui proviennent de mon cœur sont purs et sincères.*

***François, mon second, ou plutôt mon frère,**
on a fait une longue marche ensemble, mais de grandes
choses restent à venir.*

***Klénan, le premier non togolais auquel je me suis attaché,**
merci pour ce parcours, vous êtes formidables,
toi et ta famille, et je te souhaite le meilleur pour la suite.*

Casimir, nos points en commun nous ont rapidement rapprochés,
le désir de connaissance, le bricolage, et même la paresse.

Merci pour tout ce que tu m'as appris,
je te considère comme un partenaire sûr.

Paul, l'un des amis les plus polyvalents que j'ai, la culture,
l'humour, le travail, les principes, tout ceci fait de toi qui tu es,
et je te souhaite de la réussite dans ton entreprise,
la persévérance finie par payer, on reste ensemble.

Emmanuel GRAHAM, notre promotionnaire qui joue dans une autre
catégorie, tu es de ces gens qui impactent juste par le fait de croiser ton
chemin, que Dieu vous bénisse, toi et ta famille.

Atema, ma première et unique petite sœur au Maroc,
je te souhaite un bel avenir, du courage et beaucoup de maturité.

Jena, des circonstances font qu'on rencontre des gens
formidables dans notre vie, tu es l'une de ces personnes
et j'espère te connaître plus...

Laurent, un petit qui vient toujours à pic, tu es notre backup.
Que le bonheur et le succès inondent ta vie.

ADJESSON Laurent, c'est un plaisir de te connaître,
merci pour ton soutien. Que Dieu te bénisse.

Joseph, mon petit frère, continuons le combat jusqu'
à achever la course. Que Dieu te bénisse, Shalom !!!

Marc, un autre polyvalent, à la fin tu verras tous
tes efforts couronnés, et ce sera la joie.

**Moïse, Junior, Martial, Octave, Evrard, Holali,
Léa, Soumaila, Roni, Jonathan...**

d'une manière ou d'une autre vous rendez
ma vie agréable dans ce pays.

A mes promotionnaires militaires,
Brigitte, Dania, Reine, les cours à l'amphi valaient
la peine d'être suivis avec vous ;

Jonathan, le 'fitman'

Rigo, ou Rigobert, l'homme d'affaire

A mes amis marocains,

***Nourelhouda, Chaima NOURI, tous les stages effectués
avec vous m'ont permis de connaître les personnes
formidables que vous êtes.***

***Rima, Majdouline, Hala, Shaima HSAIN, Brahim,
Asmae, Basma, Achraf, Zeine... je vous apprécie.***

A mes anciens

***Théodore, Dr DRAME, Bilgo, Inès, Christiana,
Pascal, Geneviève, Fahima, Sandra, Clémence, Eliada,
Rosemonde, Edem, Massama... merci pour tout
ce que vous m'avez appris.***

Mes spéciales dédicaces,

***A L'Heureuse**, ma grande sœur, je ne serais sûrement pas le même si je ne t'avais pas connu au Maroc ; au moment où on se sent seul Dieu met sur notre voie quelqu'un pour nous dire de persévérer.*

Je ne te le dis pas mais tu as eu un grand impact dans ma vie et je ne pourrai t'être assez reconnaissant.

Que Dieu t'élève et bénisse ta famille.

***A Wadjid**, le seul que je considère comme mon grand frère, je ne t'oublie pas.*

***A Constant**, mon bon petit 'droitier', allons seulement, un futur brillant t'attend.*

Remerciements





A notre Maître et Président de thèse

Pr BELMEKKI Abdelkader

Professeur d'Hématologie

*C'est un grand honneur pour nous de vous avoir
comme président de ce jury,*

*Nous avons été particulièrement touchés par la simplicité
et la rigueur de travail qui vous caractérisent.*

*Permettez-nous de vous exprimer notre profond
respect et vive reconnaissance.*



A notre Maître et Rapporteur de thèse

Monsieur le Médecin Colonel Kamal DOGHMI

Chef du service d'Hématologie Clinique de l'HMIMV de Rabat

Votre nom est synonyme d'excellence, de rigueur, et de gentillesse.

Nous avons eu la chance et le privilège d'être parmi vos étudiants et de profiter de votre enseignement de qualité et de votre sagesse.

Que ce travail soit un témoignage de notre profonde gratitude.



A notre Maître et Juge

Pr MASRAR Azlarab

Professeur d'Hématologie biologique

*Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur
que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance
et de nos sincères remerciements.*



A notre Maître et Juge

Monsieur le Médecin Colonel SEKKACH Youssef

Professeur de Médecine Interne

*Nous vous remercions pour l'honneur
et le privilège que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.
Votre présence est pour nous l'occasion de vous exprimer notre
admiration et nos profonds respects.*

A notre maître et Juge

Pr EI MEHDI MAHTAT

Professeur Assistant d'Hématologie clinique

Nous sommes honorés de votre présence dans ce jury.

Merci pour votre disponibilité et la gentillesse avec laquelle vous nous avez accompagné durant ce travail. Que ceci soit le témoignage de notre profonde reconnaissance et sincère gratitude.



Liste des abréviations

LISTE DES ABREVIATIONS

OMS	Organisation Mondiale de la Santé
LLC	Leucémie Lymphoïde Chronique
MBL	Lymphocytose B Monoclonale
IgVH	Immunoglobulin Variable region Heavy chain
BCR	B Cell Receptor
Btk	Bruton's tyrosine kinase
Syk	Spleen tyrosine Kinase
PI3k	Phosphoinositide 3-Kinase
NFKB	Nuclear factor-kappa B
NFAT	Nuclear Factor of Activated T-cells
NCI-WG	National Cancer Institute-Working Group
IWCLL	International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia
CMF	Cytométrie en Flux
K	Kappa
λ	Lambda
SFH	Société Française d'Hématologie
Ig	Immunoglobulines
Hb	Hémoglobine
Plq	Plaquettes
LDT	Temps de Dédoublément Lymphocytaire
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
F	Fludarabine
C	Cyclophosphamide
R	Rituximab
p	Bras court
q	Bras long
TP53	Tumor Protein 53
BR	Bendamustine Rituximab
RFC	Rituximab Fludarabine Cyclophosphamide
BCRi	B-cell Receptor signaling inhibitors
CAR-T cells	Chimeric Antigen Receptor T- cells

SR	Survie relative
HMIMV	Hôpital Militaire d'instruction Mohamed V
CIRS-G	Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics
PS	Performance Status
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
ADP	Adénopathie
PNN	Polynucléaires neutrophiles
LT	Lymphocyte T
LB	Lymphocyte B
LDH	Lactate Déshydrogénase
HVB	Hépatite virale B
HVC	Hépatite virale C
HIV	Virus de l'Immunodéficience Humaine
PET-Scan/TEP	Tomographie par Emission de Positons
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
BOM	Biopsie Ostéo-Médullaire
FISH	Fluorescent In Situ Hybridization
del	Délétion
β2M	Beta-2 Microglobuline
EPP	Electrophorèse des Protéines Plasmatiques
ORL	Oto-Rhino-Laryngologie
PTI	Purpura Thrombopénique Immunologique
CLB	Chlorambucil
CHOP	Cyclophosphamide Doxorubicine Vincristine Prednisone
COP	Cyclophosphamide Vincristine Prednisone
AHAI	Anémie Hémolytique Auto-Immune
OR	Overall Response
CR	Complete Response
PR	Partial Response
NR	Non response
PD	Progressive Disease
SD	Stable Disease
SAM	Syndrome d'Activation macrophagique
PFS	Progression Free survival
OS	Overall Survival
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results

SBi	Symptomatic Bronchial involvement
SLL	Small Lymphocytic Lymphoma
NFS	Numération Formule Sanguine
URCACyt Cytométrie	Université de Reims Champagne Ardenne – Plateau technique de en flux
TDC	Test de Coombs
CMV	Cytomégalovirus
PCR	Polymerase Chain Reaction
TDM	Tomodensitométrie
ARN	Acide Ribonucléique
ATM	Ataxia Telangiectasia Mutated
BIRC3	Baculoviral IAP Repeat Containing 3
CMH	Complexe Majeur d’Histocompatibilité
TFS	Treatment Free Survival
TK	Tyrosine Kinase
CD23s	CD23 soluble
ZAP-70	Zeta-chain-associated protein of 70kDa
NK	Natural Killers
RT-PCR	Real Time - Polymerase Chain Reaction
CLL-IPI	International Prognostic Index for Chronic Lymphocytic Leukemia
ALD	Affection de Longue Durée
UE	Union européenne
ADCC	Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity
CDC	Complement-dependent Cytotoxicity
MAP	Microtubule-associated Protein
EBTM	European Society for Blood and Marrow Transplantation
GCLLSG	German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group
MRD	Minimal Residual Disease
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
PSL	Produits Sanguins labiles
GIMEMA	Italian adult haematological diseases group
ANA	Anticorps antinucléaire
LRP4	Low-density lipoprotein receptor-related protein 4
EMA	European Medicines Agency
CSH	Cellule Souche Hématopoïétique

Ag	Antigène
Ac	Anticorps
Ag HBs	Antigène de surface du virus de l'Hépatite B
Ag HBc	Antigène de la capside du virus de l'Hépatite B
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
ACFA	Arythmie Cardiaque par Fibrillation Atriale



Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Un modèle pour l'origine cellulaire de la LLC, d'après Klein et al.	4
Figure 2: Intermédiaires de la signalisation du BCR, et inhibiteurs	4
Figure 3: Interaction des différents mécanismes aboutissant.....	5
Figure 4: Étalement sanguin chez un homme de 67 ans présentant une leucémie lymphoïde chronique.....	7
Figure 5: Répartition des patients par tranche d'âge	18
Figure 6: Répartition des patients selon le Sexe	19
Figure 7: Répartition des patients en fonction de l'ECOG PS.....	20
Figure 8: Répartition des patients en fonction de la localisation des adénopathies	22
Figure 9: Répartition des patients en fonction de la tranche de lymphocytose.....	23
Figure 10: Répartition des patients en fonction du score de Matutes.....	26
Figure 11: Répartition des patients en fonction des anomalies de la FISH	29
Figure 12: Répartition des patients en fonction du stade de Binet.....	31
Figure 13: Répartition en fonction du score de Rai.....	32
Figure 14: Répartition des patients selon les protocoles thérapeutiques	37
Figure 15: Diagramme montrant le suivi des patients.....	38
Figure 16: Incidences cumulées de la survie globale et de la survie sans rechute.....	41
Figure 17: Incidence cumulée de la survie globale et de la survie sans rechute sous RFC.....	41
Figure 18: Lymphocytes de LLC sur un frottis sanguin	48
Figure 19: Cytomètre de flux	49
Figure 20: Principe de fonctionnement d'un cytomètre de flux, d'après l'URCACyt 2018 ..	49
Figure 21: Aire ganglionnaires définies dans la classification de Binet	56
Figure 22: Les sondes utilisées pour la FISH	58
Figure 23: Technique de la FISH par le National human genome research institute.....	58
Figure 24: La microscopie en épifluorescence	59
Figure 25: Chronologie du développement de diverses modalités ! de traitement dans la LLC	74

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Score de Matutes ou du Marsden Hospital (25).....	7
Tableau 2 : ECOG PERFORMANCE STATUS	15
Tableau 3 : Répartition des patients en fonction des signes B.....	20
Tableau 4 : Score de comorbidité.....	21
Tableau 5 : Signes cliniques de la LLC chez nos patients.....	22
Tableau 6 : Répartition selon la valeur d'Hémoglobine.....	24
Tableau 7 : Répartition selon le taux de plaquettes.....	24
Tableau 8 : Répartition selon le taux de PNN.....	25
Tableau 9 : Répartition des patients en fonction de l'aspect au frottis sanguin.....	25
Tableau 10 : Répartition en fonction du test de Coombs direct.....	26
Tableau 11 : Répartition en fonction du taux de LDH.....	27
Tableau 12 : Répartition selon les résultats de la FISH.....	28
Tableau 13 : Répartition en fonction du LDT < 12 mois.....	29
Tableau 14 : Répartition selon le taux de β 2M	30
Tableau 15 : Réponse au traitement de première ligne	34
Tableau 16 : Age et Sexe dans la LLC dans différentes études.....	44
Tableau 17 : Évaluation de base des patients atteints de LLC	53
Tableau 18 : Classification de Rai.....	55
Tableau 19 : Classification de Binet.....	55
Tableau 20 : Tableau comparatif des résultats de la FISH dans différentes séries.....	61
Tableau 21 : Score pronostique CLL-IPI.....	64
Tableau 22 : Recommandations des associations Ibrutinib – Antiagrégants/anticoagulants ...	71
Tableau 23 : Définition de la réponse après traitement des patients LLC.....	84



Sommaire

Table des matières

1. INTRODUCTION	2
1.1. La leucémie lymphoïde chronique	2
1.2. Objectifs.....	11
2. PATIENTS ET METHODES	13
2.1. Patients.....	13
2.1.1. Critères d'inclusion	13
2.1.2. Critères d'exclusion.....	13
2.2. Méthodes d'étude	14
2.2.1. Recueil des données	14
2.2.2. Evaluations des données.....	14
2.2.3. Analyse statistique.....	16
3. RESULTATS	18
3.1. Aspects épidémiologiques	18
3.1.1. Age	18
3.1.2. Sexe	19
3.2. Aspects cliniques.....	20
3.2.1. Etat General	20
3.2.2. Les manifestations cliniques.....	21
3.3. Bilan paraclinique	23
3.3.1. Biologie	23
3.3.2. Sérologies	27
3.3.3. Radiologie.....	27
3.3.4. Histologie.....	27
3.4. Aspects évolutifs et pronostiques.....	28
3.4.1. Cytogénétique	28
3.4.2. Temps de Dédoublment Lymphocytaire (LDT).....	29
3.4.3. La beta2-microglobuline β 2M	30
3.4.4. La gammaglobuline.....	30
3.4.5. Classifications clinico-biologique.....	31
3.5. Aspects Thérapeutiques.....	33
3.5.1. Abstention Thérapeutique.....	33

3.5.2.	Traitement de première ligne	33
3.5.3.	Réponse au traitement	33
3.5.4.	Toxicité du traitement.....	34
3.5.5.	Les rechutes	35
3.6.	Complications et décès	38
3.6.1.	Complications auto-immunes et hématologiques	38
3.6.2.	Complications tumorales	39
3.6.3.	Décès	40
3.7.	Résultats de survie.....	40
4.	DISCUSSION	43
4.1.	Aspects épidémiologiques	43
4.2.	Aspects cliniques.....	44
4.3.	Paraclinique.....	45
4.3.1.	Hémogramme.....	45
4.3.2.	Immunophénotypage	48
4.3.3.	Autres examens	50
4.4.	Aspects Pronostiques.....	54
4.4.1.	Classifications clinico-biologiques	54
4.4.2.	Cytogénétique	57
4.4.3.	Autres Facteurs Pronostiques.....	61
4.4.4.	Score pronostique CLL-IPI.....	64
4.5.	Aspects thérapeutiques	65
4.5.1.	Objectifs du traitement	65
4.5.2.	Moyens thérapeutiques	66
4.5.3.	Indications.....	74
4.6.	Complications de la LLC.....	88
4.6.1.	Complications infectieuses	88
4.6.2.	Complications auto-immunes	91
4.6.3.	Complications tumorales	92
5.	CONCLUSION	96
	<i>Résumé</i>	97
	<i>Annexes</i>	101
	<i>Références</i>	107



1.INTRODUCTION

1.1. La leucémie lymphoïde chronique

1.1.1. Définition

D'après la révision 2016 de la classification OMS des hémopathies lymphoïdes matures, mettant à jour la classification de 2008 (1), la Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) est définie comme une hémopathie maligne caractérisée par la prolifération monoclonale de lymphocytes B matures dans le sang, la moelle osseuse et les organes lymphoïdes secondaires (2). Les lymphocytes de la LLC ont un phénotype particulier, co-exprimant l'antigène de surface CD5 avec les antigènes des cellules B CD19, CD20 et CD23 ; les taux d'immunoglobuline de surface, de CD20 et de CD79b sont typiquement bas comparés à ceux trouvés sur les cellules B normales. Le diagnostic de LLC est évoqué en présence d'une lymphocytose monoclonale supérieure à 5×10^9 lymphocytes B/L soit plus de 5000 éléments/mm³.

Une entité précurseur de la LLC est la Lymphocytose B Monoclonale (MBL) définie par un taux de lymphocyte inférieur à 5000/mm³ persistant plus de 3 mois, sans symptômes ni atteinte ganglionnaire, nécessitant un suivi médical annuel pour en surveiller la progression (2, 3).

1.1.2. Epidémiologie

La LLC fait partie des hémopathies malignes les plus fréquentes. Elle est la plus fréquente des leucémies de l'adulte dans les pays occidentaux, mais reste rare en Asie, en Amérique du Sud et en Afrique (4). Son incidence augmente avec l'âge, la médiane d'âge au diagnostic étant de 72 ans. Il y a une prédominance de cette affection chez l'homme, avec un ratio Homme / Femme de 1,7-2 (5). Au Maroc la LLC est placée au 5^{ème} rang des hémopathies malignes après les lymphomes non-Hodgkinien et Hodgkinien, le myélome multiple et les syndromes myéloprolifératifs ; avec un âge médian de 67 ans et un sexe ratio H/F de 2,8 (6).

1.1.3. Physiopathologie

De nombreux progrès ont été faits dans la compréhension de la physiopathologie de la LLC, et certains domaines restent encore à explorer. L'étude des mutations des gènes des domaines variables des chaînes lourdes des immunoglobulines (IgVH) a permis de subdiviser la maladie en deux groupes distincts ayant des pronostics différents, suggérant une origine centro-germinative ou post-germinative pour les cellules B avec une mutation des gènes IgVH et une origine pré-centre germinatif pour les cellules avec un profil IgVH non muté (7, 8). La **Figure 1** illustre l'origine des cellules B de la LLC.

Les cellules B présentent à leur surface le récepteur BCR, dont la signalisation joue un rôle important dans l'évolution de la LLC (**Figure 2**). La fixation de l'antigène sur le BCR déclenche une cascade de phosphorylation des protéines du complexe des kinases (Btk, Syk, PI3k) qui activent les facteurs de transcription NFkB et NFAT permettant la prolifération des cellules B et le maintien de l'activation du BCR. L'intérêt de la signalisation du BCR est confirmé par des travaux montrant l'impact de la capacité de réponse des cellules B à stimulation du BCR sur l'évolutivité et la survie de la maladie, et aussi l'efficacité des inhibiteurs de la signalisation du BCR (Ibrutinib, Idelalisib) (9-13).

Depuis 2005, les travaux de ChiorraZZi et al. ont permis de comprendre que l'accumulation des clones des cellules B dans la LLC peut être expliquée, non seulement par leur résistance à l'apoptose - du fait des altérations génétiques touchant les protéines impliquées dans les voies de l'apoptose - (14-16), mais aussi par la **prolifération *in vivo*** de ces cellules (17, 18).

Le rôle du microenvironnement dans la survie et la prolifération des cellules B est aussi évoqué du fait de l'augmentation de l'apoptose spontanée des cellules de LLC en dehors de leur milieu naturel (18, 19). La **figure 3** résume les interactions entre les différents mécanismes aboutissant à la prolifération des cellules de LLC.

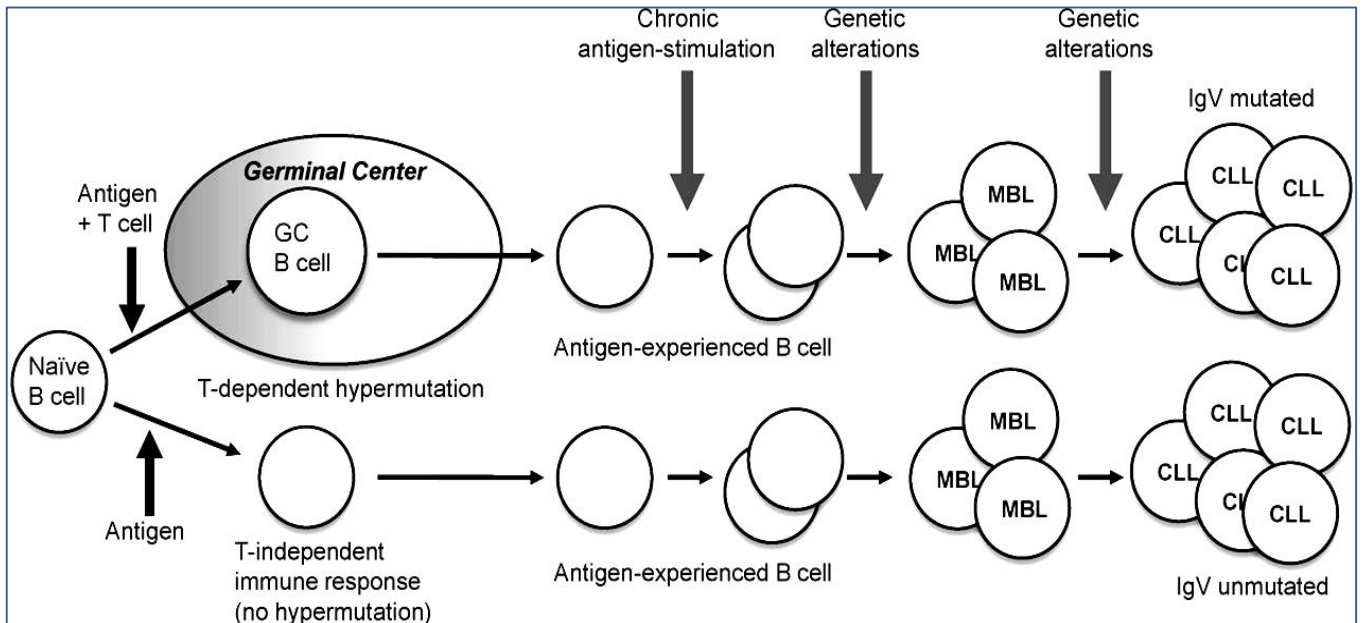


Figure 1 : Un modèle pour l'origine cellulaire de la LLC, d'après Klein et al. (20)

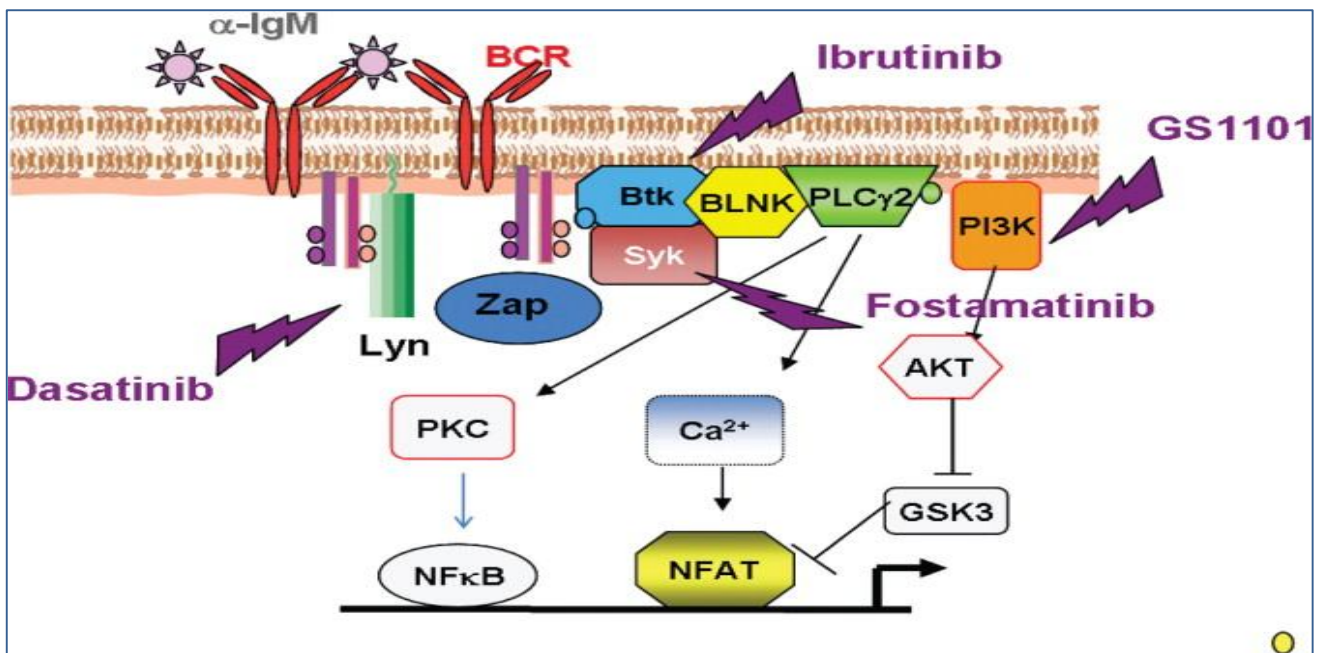


Figure 2: Intermédiaires de la signalisation du BCR, et inhibiteurs (21)

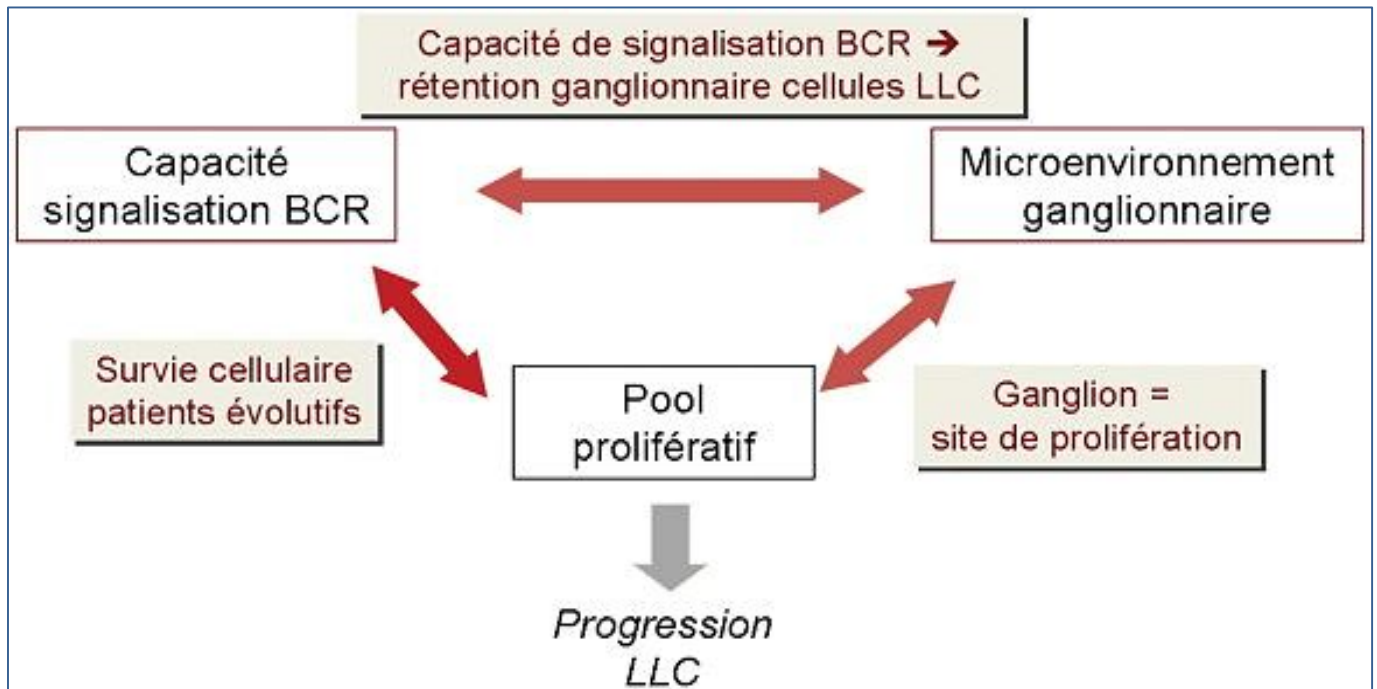


Figure 3: Interaction des différents mécanismes aboutissant à la prolifération des cellules de LLC *in vivo* (21).

1.1.4. Diagnostic

En 1996, la National Cancer Institute-Working Group (NCI-WG) a élaboré les critères de diagnostic de la LLC (22), qui seront mis à jour par l'IWCLL (International Workshop on CLL) en 2008 (23), puis en 2018. Selon les recommandations 2018 de l'IWCLL (3), le diagnostic de LLC repose sur l'analyse de la numération sanguine, le frottis sanguin et l'immunophénotypage. Le diagnostic de LLC nécessite la présence de plus de 5000 lymphocytes B /mm³ dans le sang périphérique persistant plus de 3 mois.

Dans la forme typique, on retrouve des lymphocytes matures, caractérisés par une petite taille, une bordure de cytoplasme fine, un noyau dense sans nucléole discernable et dont la chromatine est partiellement agrégée. Les ombres de Gumprecht, ou "smudge cells", peuvent aussi être observées sur le frottis et correspondent à des cellules lymphoïdes lysées (**Figure 4**) (24).

Le caractère monoclonal des lymphocytes est confirmé par l'immunophénotypage sanguin, réalisé par la technique de cytométrie en flux (CMF). Les lymphocytes de la LLC co-expriment l'antigène de surface CD5, normalement retrouvé à la surface des lymphocytes T avec les antigènes de cellules B CD19, CD20 et CD23. Le caractère clonal de la prolifération est révélé par l'expression monotypique d'une seule chaîne légère d'immunoglobuline, kappa (κ) ou lambda (λ). Les taux d'immunoglobuline de surface, de CD20 et de CD79b sont typiquement bas par rapport à ceux trouvés sur les cellules B normales (25, 26).

Ces données de l'immunophénotypage ont permis d'établir en 1994 le score de Matutes (**Tableau 1**), modifié en 1997, et permettant le diagnostic de la LLC sur base de la positivité ou de la négativité des marqueurs (25, 27). Un score total égal à 4 ou 5 est en faveur du diagnostic de LLC typique. Seulement 5% des LLC ont un score égal à 3. Dans ce cas, le diagnostic de LLC peut être retenu exceptionnellement si le CD5, le CD23 et le CD43 sont positifs, si le CD20 est faible et si la recherche de cycline D1 est négative. Un score inférieur à 3 exclut le diagnostic de LLC (lymphomes B leucémisés).

La LLC est une maladie à évolution lente, les premiers symptômes n'apparaissant qu'après plusieurs années d'évolution, ce qui explique le diagnostic souvent tardif.

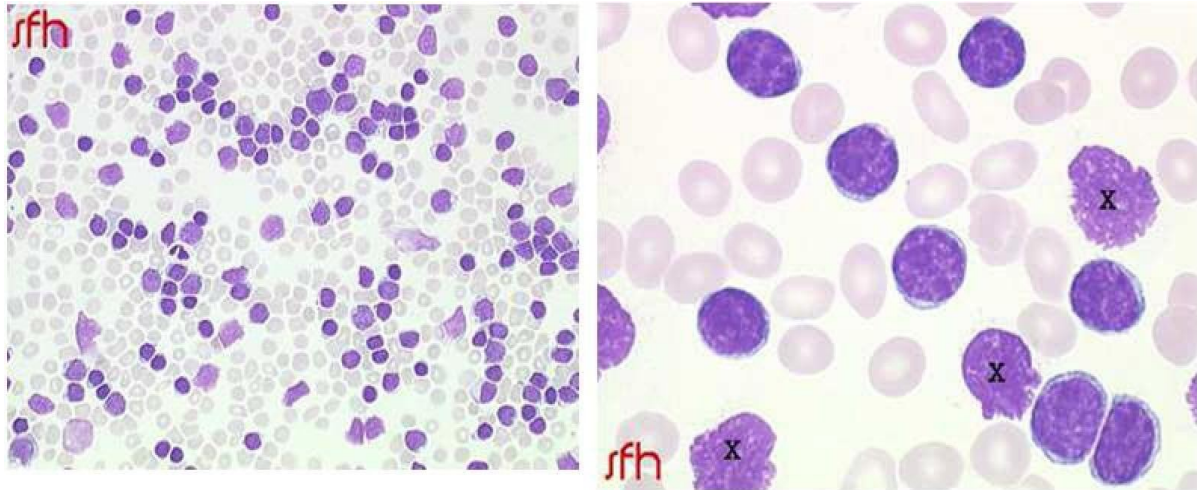


Figure 4: Étalement sanguin chez un homme de 67 ans présentant une leucémie lymphoïde chronique. Nombreux petits lymphocytes avec noyau arrondi et cytoplasme très réduit. Les lymphocytes de la LLC sont très fragiles : les cellules éclatées (marquées d'une croix sur la photo) s'appellent « ombres de Gumprecht » (28).

Tableau 1 : Score de Matutes ou du Marsden Hospital (25).

	1 point si	0 point si
CD5	+	-
CD23	+	-
CD22/CD79b	Faible expression	Expression forte
FMC7	-	+
Ig de surface	Faible expression	Expression forte

1.1.5. Traitement

Le traitement de la LLC a principalement pour objectif d'obtenir la meilleure réponse possible, voire la guérison, avec une toxicité gérable, afin de prolonger la survie et d'améliorer la qualité de vie des patients.

Selon les recommandations de l'IWCLL 2008 (23) , actualisées en 2018 (3) , le traitement de la LLC est indiqué devant une « maladie active » soit lorsqu'au moins un des critères suivants est présent :

- Insuffisance médullaire progressive avec développement ou aggravation d'une anémie (Hb < 10 g/dL) et/ou d'une thrombopénie (plaquettes < 100 G/L) ;
- Splénomégalie massive (> 6 cm sous le rebord costal) ou splénomégalie progressive ou symptomatique ;
- Ganglions de grande taille (> 10 cm de diamètre) ou adénopathie progressive ou symptomatique ;
- Lymphocytose progressive avec augmentation de plus de 50 % en 2 mois ou temps de doublement lymphocytaire (LDT) < 6 mois. Chez les patients ayant un taux de lymphocytes initial < $30 \cdot 10^9/L$, la LDT ne peut être utilisé comme seule indication de traitement. Les facteurs augmentant la lymphocytose comme une infection ou une corticothérapie systémique doivent être exclus ;
- Complications auto-immunes, y compris anémie ou thrombopénie, peu sensibles aux corticostéroïdes ;
- Atteinte extra ganglionnaire symptomatique (peau, rein, poumon, rachis) ;
- présence de signes généraux ou symptômes B définis par la présence d'au moins un des signes suivants :

- Perte de poids non volontaire de plus de 10 % dans les 6 mois précédents,
- Fatigue significative (ECOG \geq à 2 : impossibilité de travailler ou de réaliser les activités usuelles),
- fièvre $> 38^{\circ}$ C durant 2 semaines sans infection documentée,
- sueurs nocturnes pendant plus d'un mois sans infection documentée.

Le traitement dans la LLC a parcouru un long chemin depuis l'avènement de la monothérapie avec des agents alkylants tels que le **Chlorambucil** associé ou pas à la **Prednisone**, les analogues de purine tels que la **Fludarabine** (F), ou une combinaison de Fludarabine avec du **Cyclophosphamide** (C) et plus tard l'association avec le **Rituximab** (R) dans le cadre de l'immunochimiothérapie à la fin des années 2000. Ensuite il y a eu la découverte des nouveaux anticorps monoclonaux anti-CD20 tels que l'**Obinutuzumab** et anti CD52 tels que l'**Alemtuzumab**, les inhibiteurs de la kinase de signalisation BCR tels que l'**Ibrutinib** et ses combinaisons avec d'autres agents, l'**Idélalisib** et l'antagoniste Bcl2-**Vénétoclax**. Les principaux avantages des nouveaux agents sont l'adaptation aux patients physiquement inaptes et âgés, la voie d'administration orale et l'impact sur la catégorie des patients ayant une délétion 17p (29).

Le traitement de première ligne repose sur l'immuno-chimiothérapie pour les patients ne présentant pas d'anomalie de TP53 ; ces patients sont classés en fonction de leur âge et des comorbidités. Les sujets dits « fit » sont ceux en bon état général, avec une fonction rénale adéquate et ayant peu ou pas de comorbidité ; alors que les patients dits « unfit » présentent des comorbidités et une fonction rénale défaillante. Les sujets « fit » bénéficient du **RFC** (fludarabine, cyclophosphamide et rituximab) qui est le traitement de référence ou d'une association de Bendamustine et Rituximab (BR). Pour les patients « unfit » une immuno-chimiothérapie avec un anticorps monoclonal anti-CD20 associé au chlorambucil ou à la bendamustine est recommandée (30).

L'indication d'un inhibiteur de la signalisation du BCR (BCRi) est posée chez les patients présentant une délétion 17p ou une mutation TP53, vu l'inefficacité de l'immuno-chimiothérapie chez ces derniers. Le choix se porte en première intention sur l'Ibrutinib, mais le R-idelalisib ou le vénétoclax peuvent aussi être utilisés dans de rares cas de contre-indication à l'ibrutinib (5, 31).

En cas de rechute après un long délai (>3 à 5 ans) chez les patients ayant reçu une immuno-chimiothérapie par RFC ou BR, il convient de proposer à nouveau le même traitement. Si la rechute est précoce ou s'il y a apparition d'anomalie de TP53, on proposera un traitement par BCRi, de préférence l'Ibrutinib en l'absence de contre-indication. Une rechute en cours de traitement par BCRi serait une indication à un traitement par Vénétoclax ou par un autre BCRi.

Il convient de rechercher une anomalie du TP53 à chaque nouvelle ligne thérapeutique (30).

L'allogreffe reste une indication thérapeutique en cas d'évolution sous BCRi et chez les patients répondeurs au vénétoclax ou en cas de rechute malgré BCRi et vénétoclax (31).

Les CAR-T cells sont des lymphocytes T qui ont été génétiquement modifiés pour exprimer des fragments d'une immunoglobuline spécifique. Ils représentent une perspective d'avenir pour le traitement de la LLC et des études sont menées dans ce sens (32-34).

1.1.6. Survie

En France, la survie relative (SR) à 5 ans des patients atteints de LLC enregistrés entre 1989 et 2004 était de 78 % chez la femme et 75 % chez l'homme à 5 ans ; Elle était de 59 % chez la femme et de 52 % chez l'homme à 10 ans selon les données de l'institut de veille sanitaire (35). Une étude rétrospective réalisée sur la période 2005–2010 chez 5000 patients, montre que la survie relative 5 ans après le diagnostic était de

83 % (36). La SR à 5 ans s'améliore, passant de 76 % pour les cas diagnostiqués en 1989 –1993 à 83 % pour les cas diagnostiqués en 2005 – 2010. La survie globale à 10 ans s'améliore aussi et passe de 59 % pour les cas diagnostiqués en 1989– 1993 à 63 % pour les cas diagnostiqués en 1999–2004.

Les données du SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) aux États-Unis montrent aussi avec une amélioration de la SR à 5 ans passant de 69 % (1980–1984) à 75 % (2000–2004) (37). La survie globale chez les sujets avec une LLC est inférieure à celle de sujets du même âge sans LLC, sauf chez les patients de plus de 75 ans. L'amélioration de la survie est liée à une meilleure prise en charge des patients notamment la prise en compte des comorbidités et des facteurs pronostiques, la standardisation des traitements de première ligne chez les sujets jeunes par des immuno-chimiothérapies, et l'apparition de nouvelles molécules.

1.2. Objectifs

L'objectif principal de notre étude était de décrire les caractéristiques cliniques, biologiques et pronostiques des patients suivis pour LLC au sein de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat (HMIMV). Secondairement notre objectif était d'évaluer la prise en charge de la LLC chez ces patients ; puis de rapporter les résultats du traitement à savoir la réponse au traitement en termes de rémission complète ou partielle et la survie globale.



***Patients
Et
Méthodes***

2. PATIENTS ET METHODES

Il s'agissait d'une étude rétrospective descriptive, portant sur des sujets adultes, atteints de la LLC et suivis au service d'hématologie clinique de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat. Cette étude s'est étalée sur la période de Décembre 1999 à Janvier 2020.

2.1. Patients

Notre étude a inclus 51 patients suivis pour LLC.

2.1.1. Critères d'inclusion

Tous les adultes d'âge supérieur à 36 ans, répondant aux critères diagnostiques de l'IWCLL, et dont le diagnostic a été mentionné dans le dossier médical étaient éligibles pour cette étude.

2.1.2. Critères d'exclusion

Ont été exclus de cette étude les patients :

- dont les dossiers n'ont pas été retrouvés dans les archives
- dont les données de l'immunophénotypage lymphocytaire n'ont pas été mentionnées
- suivis pour syndrome lymphoprolifératif chronique et dont le diagnostic de LLC n'a pas été confirmé.
- Ayant d'autres types d'hémopathies malignes

2.2. Méthodes d'étude

2.2.1. Recueil des données

Nous avons recueilli les données consignées dans les dossiers médicaux des patients, selon une fiche d'exploitation (**voir Annexe 1**). La fiche d'exploitation rassemblait les données cliniques (Identité, antécédents, état général, symptômes cliniques) ; biologiques (Date de diagnostic, NFS, frottis sanguin, score de Matutes, biochimie) ; pronostiques (Classification de Rai et Binet, Caryotype/FISH, Temps de dédoublement lymphocytaire) et thérapeutiques (Début du traitement, protocole de 1ere ligne, protocole de 2eme ligne).

Ces renseignements ont ensuite été saisis sur une feuille de calcul du logiciel Excel 2013.

2.2.2. Evaluations des données

2.2.2.1. Le score de comorbidité CIRS-G

Il s'agit d'un score permettant de mesurer la comorbidité. Il mesure la charge de morbidité de la maladie tout en tenant compte de la gravité des maladies chroniques. Le CIRS a été développé en 1968 par l'équipe de BS Linn (38) puis ensuite révisé sous le nom de CIRS-G pour être adapté aux problèmes courants des personnes âgées (39)(**Annexe 2**). Le score de comorbidité CIRS-G a été déterminé pour chaque patient à partir des renseignements cliniques.

2.2.2.2. ECOG Performance Status

L'échelle de performance de l'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) décrit le niveau de fonctionnement d'un patient en termes de capacité à prendre soin de lui-même, d'activité quotidienne et de capacité physique (marche, travail, etc...). Il a été publié en 1982 et est utilisé en oncologie pour mesurer l'impact de la maladie sur les capacités de vie quotidiennes d'un patient (40).

Tableau 2: ECOG PERFORMANCE STATUS

indice	description
0	Asymptomatique (activité normale : aucune restriction à poursuivre les activités précédant l'affection).
1	Symptomatique (gêné pour les activités physiques soutenues mais capable de se déplacer seul et d'assurer un travail léger ou sédentaire, par exemple un travail de bureau ou le ménage).
2	Symptomatique, alité moins de 50 % de la journée (capable de se déplacer seul et de s'occuper de soi-même mais incapable de produire un travail léger).
3	Symptomatique, alité plus de 50 % de la journée, sans y être confiné (capable de prendre soin de soi-même de manière limitée, alité ou confiné au fauteuil plus de 50 % de la journée).
4	Confiné au lit (totalement dépendant, incapable de prendre soin de soi-même, confiné au lit ou au fauteuil).
5	Mort.

2.2.3. Analyse statistique

Nous nous sommes basés dans notre analyse descriptive sur le logiciel statistique SPSS version 20.0 pour la description des caractéristiques cliniques et paracliniques des patients atteints de LLC. Les variables quantitatives ont été décrites en termes de moyenne \pm écart type ou médiane et intervalle interquartile. Les variables qualitatives ont été décrites en fréquence et pourcentage. Les courbes de Kaplan Meier ont été utilisées afin de calculer la survie globale et la survie sans progression. Le test du log-rank a été utilisé pour comparer la survie entre les différents sous-groupes.



Résultats

3. RESULTATS

3.1. Aspects épidémiologiques

3.1.1. Age

L'âge moyen de nos patients était de 62,82 ans avec un écart-type de 10,3. La médiane étant de 63 ans avec des extrêmes allant de 36 à 85 ans. 39,2 % des patients avaient plus de 65 ans et le pic de fréquence était dans la tranche de 56 à 65 ans. Cinq patients soit 9,8% avaient moins de 50 ans.

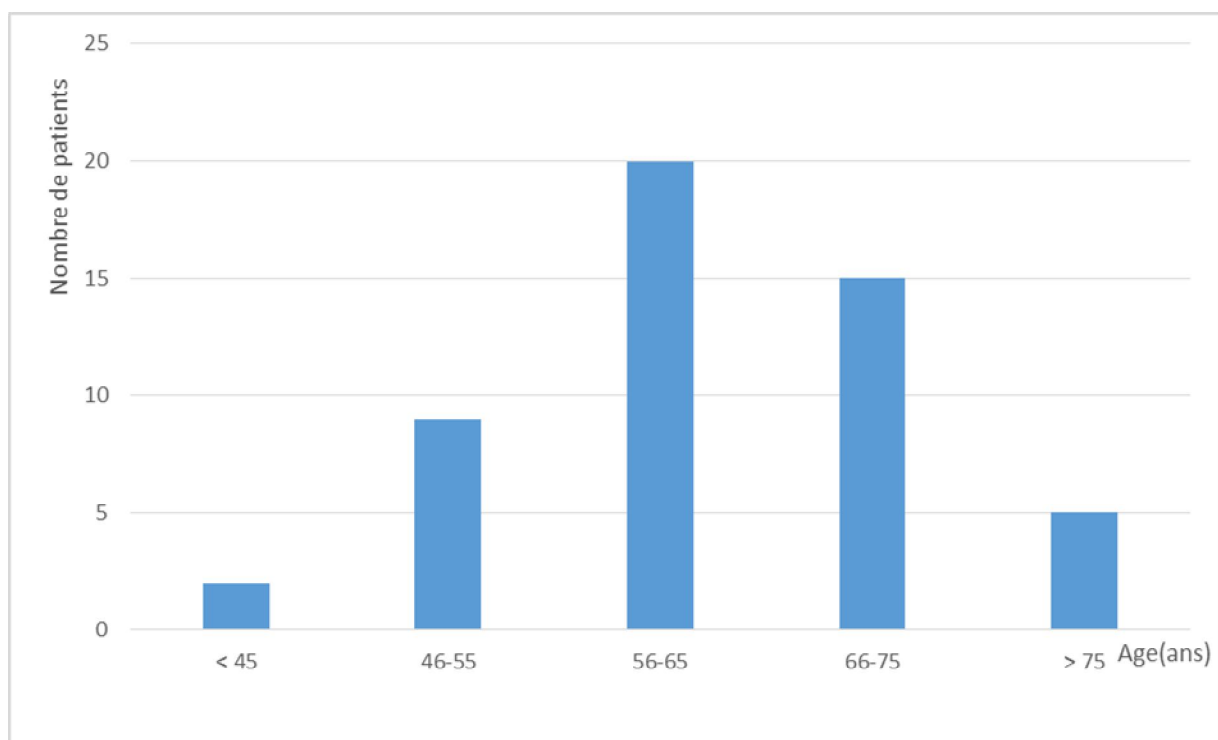


Figure 5: Répartition des patients par tranche d'âge

3.1.2. Sexe

Notre étude comprenait 38 hommes (74.5%) et 13 femmes (25.5%), soit un ratio Hommes/Femmes de 2,92.

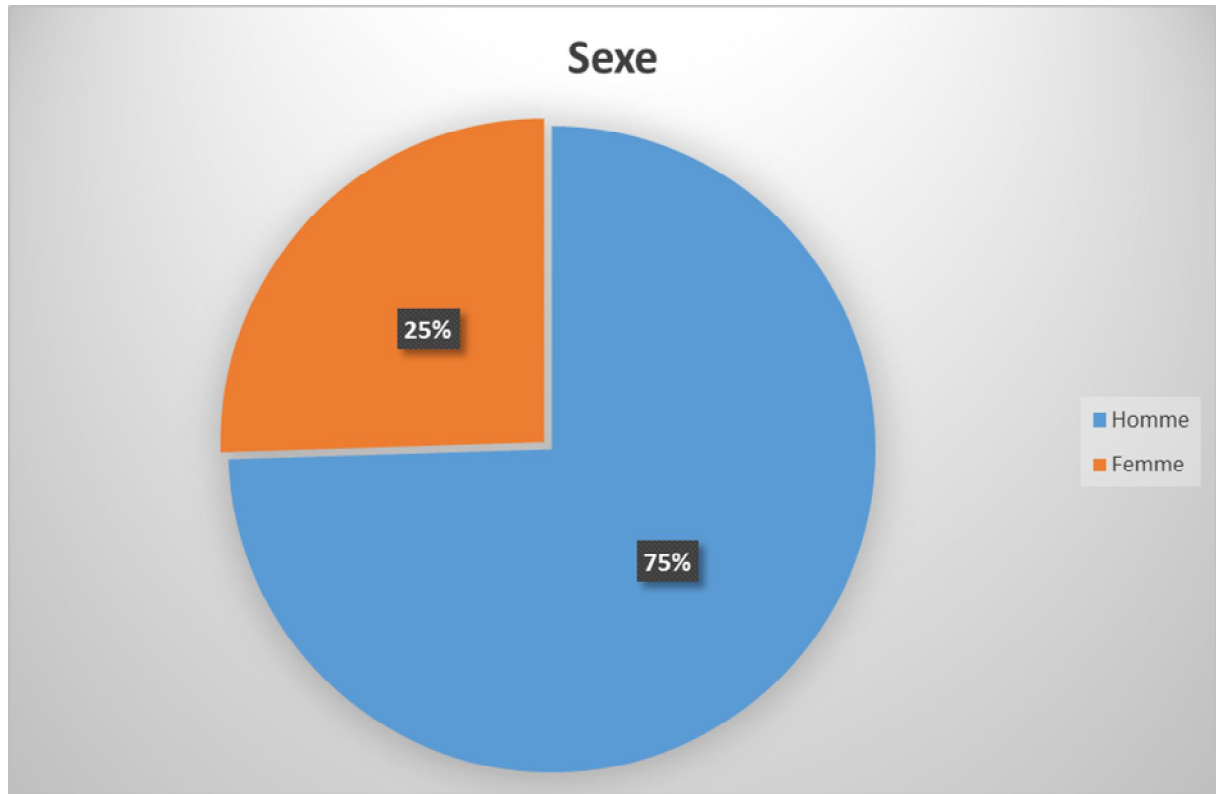


Figure 6: Répartition des patients selon le Sexe

3.2. Aspects cliniques

3.2.1. Etat General

3.2.1.1. Signes B

24 patients (47,1%) présentaient des signes généraux ou signes B au moment du diagnostic.

Tableau 3: Répartition des patients en fonction des signes B

Signes B	Nombre de cas	Pourcentage %
Présents	24	47,1
Absents	27	52,9

3.2.1.2. ECOG Performance Status (PS)

Au diagnostic, 13 patients (25,5%) avaient un PS supérieur ou égal à 2.

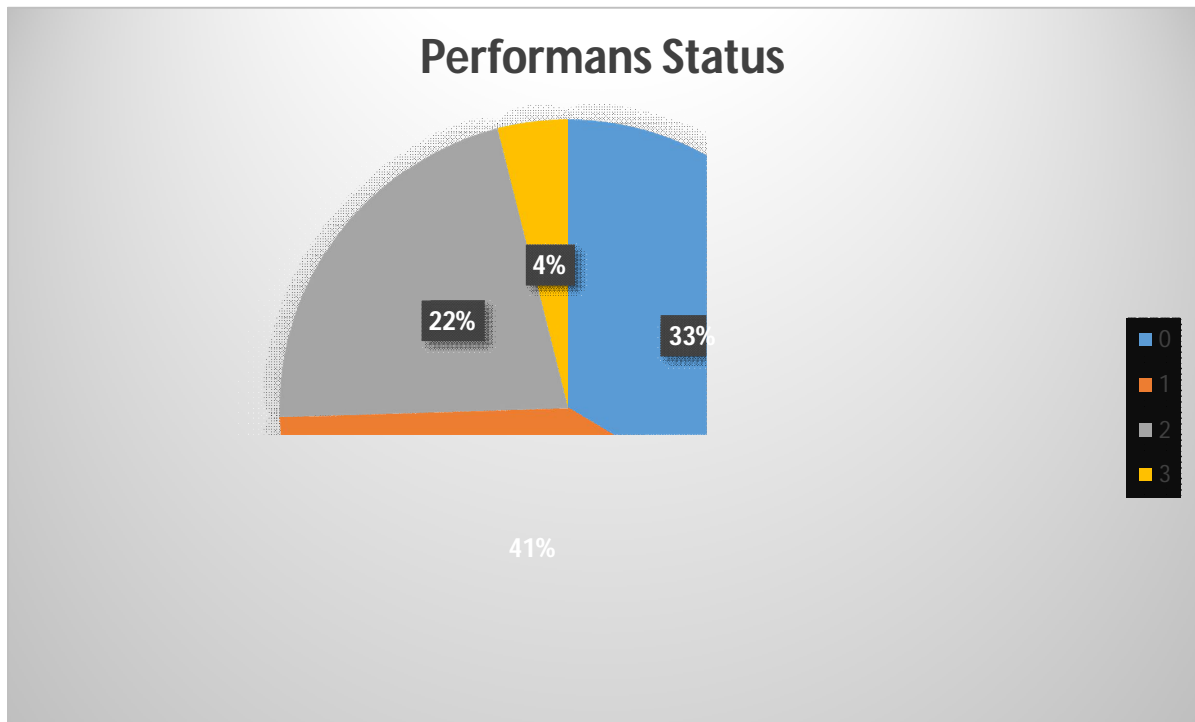


Figure 7: Répartition des patients en fonction de l'ECOG PS

3.2.1.3. Score de comorbidité CIRS-G

Dans notre série, 98% des patients avaient un score de comorbidité inférieur ou égal à 6, et 1 (2%) patient avait un score de 7. Douze patients (23,5%) ne présentaient aucune tare associée à la LLC.

Tableau 4: Score de comorbidité.

Score CIRS-G	Nombre de cas	Pourcentage %
0	12	23,5
1	8	15,7
2	11	21,6
3	9	17,6
4	4	7,8
5	5	9,8
6	1	2,0
7	1	2,0

3.2.2. Les manifestations cliniques

3.2.2.1. Le syndrome tumoral

Chez 36 patients soit 70,6% des cas, on trouvait un syndrome tumoral fait d'hépatomégalie, de splénomégalie et d'adénopathies. Les ADP étaient plus fréquentes chez 35 patients (68,6%), de localisation cervicale (C), axillaire (A) ou inguinale (I). 22,86% des ADP concernaient une seule aire, 34,29% deux aires et 42,86% concernaient les trois aires ganglionnaires.

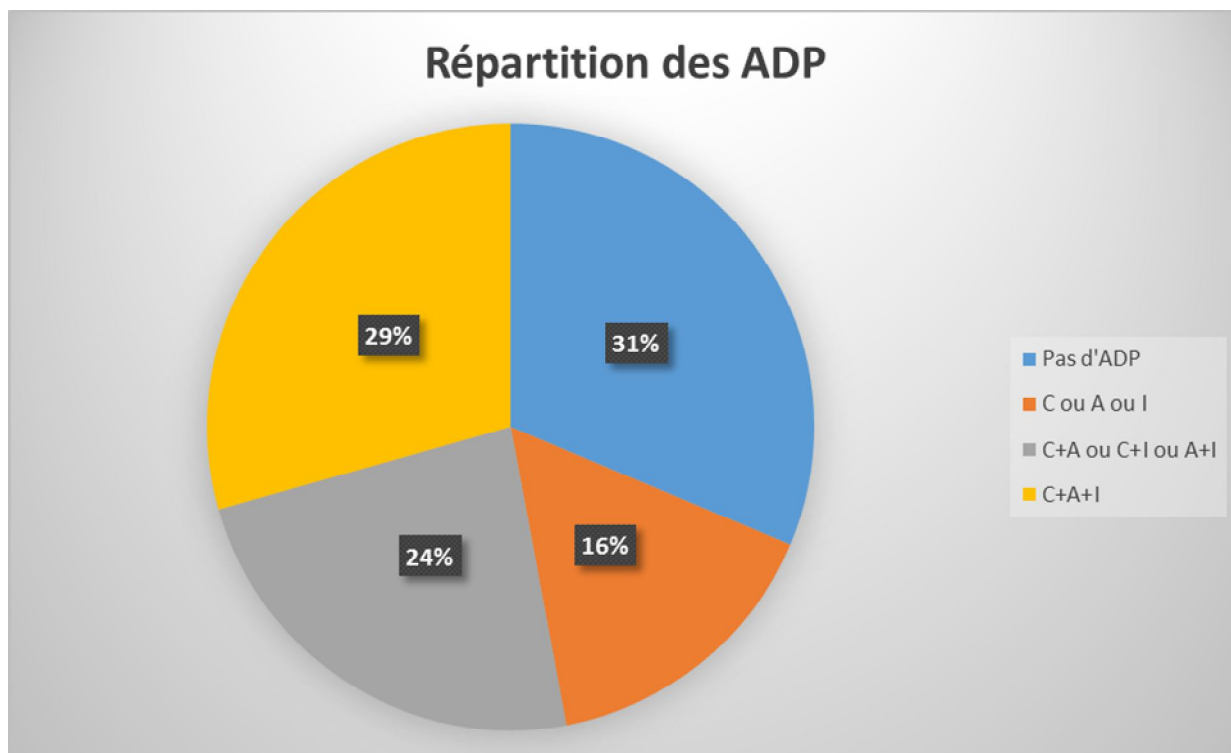


Figure 8: Répartition des patients en fonction de la localisation des adénopathies

3.2.2.2. Le syndrome hémorragique et syndrome infectieux

Seuls 3 patients soit 5,9% présentaient un syndrome hémorragique au diagnostic; et le syndrome infectieux était présent dans 2% des cas.

Tableau 5: Signes cliniques de la LLC chez nos patients

Clinique	Nombre de cas	Pourcentage %
Signes B	24	47,1
Syndrome tumoral	36	70,6
Syndrome infectieux	1	2
Syndrome hémorragique	3	5,9

3.3. Bilan paraclinique

3.3.1. Biologie

3.3.1.1. La Numération Formule Sanguine

🚑 Les Lymphocytes

La lymphocytose était présente chez 49 patients soit 96%. 47 patients (92,15%) avaient une lymphocytose supérieure à 5000/mm³ au diagnostic. Le taux moyen de lymphocytes était de 62 940,22 ± 79 702,26 ; la médiane étant de 20 741,5 avec des extrêmes allant de 1411 à 296670.

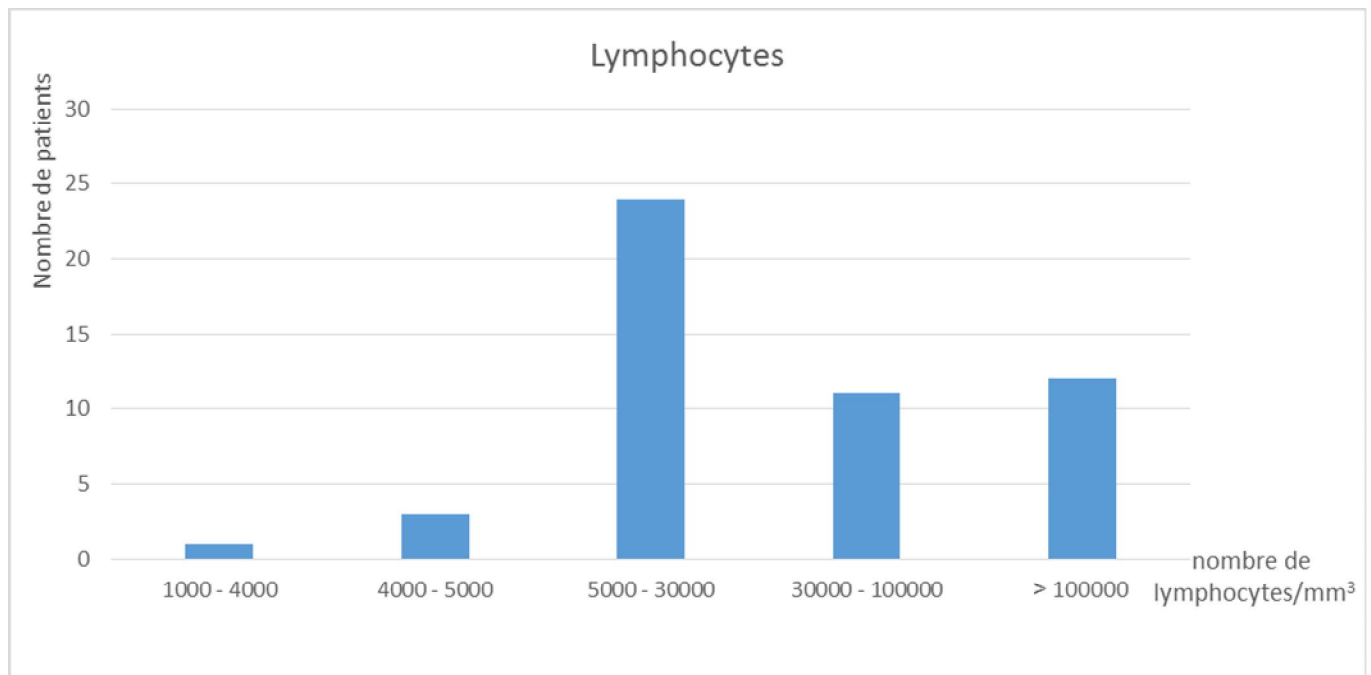


Figure 9: Répartition des patients en fonction de la tranche de lymphocytose

Hémoglobine (Hb)

La moyenne des taux d'Hb était de 11,98 g/dl avec des extrêmes allant de 5 à 16 g/dl . 7 patients (13,7%) présentaient une anémie(Hb < 10g/dl) au diagnostic.

Tableau 6: Répartition selon la valeur d'Hémoglobine

	Hb < 10g/dl	Hb > 10g/dl
Nombre de cas	7	44
Pourcentage %	13,7	86,3

Plaquettes

Le taux de plaquettes moyen était de 174 666,67/mm³. Nous avons relevé 7 cas de thrombopénie soit 13,7%.

Tableau 7: Répartition selon le taux de plaquettes

	Plaquettes < 100000/mm3	Plaquettes > 100000/mm3
Nombre de cas	7	44
Pourcentage %	13,7	86,3

Globules blancs

Chez 46 patients soit 90,19% il y avait une hyperleucocytose à prédominance lymphocytaire. 5 cas (9,8%) avaient un taux de leucocytes inférieur à 10 000/mm³.

La neutropénie a été notée chez 2 patients soit 3,9%.

Tableau 8: Répartition selon le taux de PNN

	PNN < 1500/mm3	PNN > 1500/mm3
Nombre de cas (n=50)	2	48
Pourcentage %	3,9	94,1

3.3.1.2. Le frottis sanguin

Dans notre série, 49 patients (96,1%) ont bénéficié du frottis sanguin, dont 77,6% avaient un aspect typique de LLC sur le frottis et 11 patients (22,4%) avaient un frottis atypique.

Tableau 9: Répartition des patients en fonction de l'aspect au frottis sanguin

Aspect au frottis	Nombre de cas (n= 49)	Pourcentage %
Typique	38	77,6
Atypique	11	22,4

3.3.1.3. L'immunophénotypage et score de Matutes

Tous les patients retenus dans notre étude ont bénéficié d'un immunophénotypage des lymphocytes avec identification des marqueurs T et B.

La positivité ou la négativité des marqueurs CD5, CD23, CD22/CD79b, FMC7 ainsi que l'expression monotypique des immunoglobulines nous a permis de calculer le score de Matutes. Ce dernier était de 5 chez 32 patients (62,7%) ; de 4 chez 18 patients (35,3%) et de 3 chez 1 patient (2%).

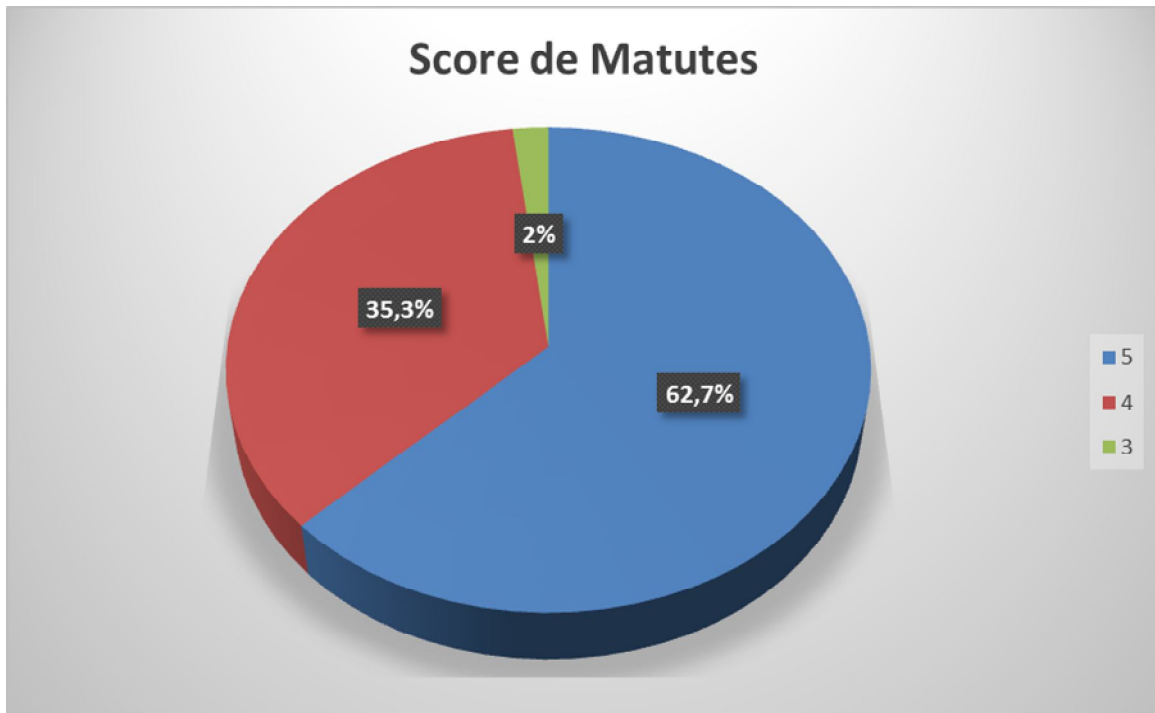


Figure 10: Répartition des patients en fonction du score de Matutes

3.3.1.4. Test de Coombs direct

Le test de Coombs direct a été réalisé chez 34 patients soit 66,7% des cas et s'est révélé positif dans 4 cas (7,8%).

Tableau 10: Répartition en fonction du test de Coombs direct.

Test de Coombs	Nombre de cas (n=34)	Pourcentage %
Positif	4	7,8
Négatif	30	58,8

3.3.1.5. Taux de LDH

Dans 41 cas soit 80,4% nous avons réalisé le dosage de la LDH-2 dont le taux était élevé chez 20 patients (48,8%).

Tableau 11: Répartition en fonction du taux de LDH

Taux de LDH	Nombre de cas (n=41)	Pourcentage %
Normal	21	51,2
Elevé > 400 UI/L	20	48,8

3.3.2. Sérologies

40 patients (78,4%) ont bénéficié de sérologies HVB, HVC, et HIV. Nous avons relevé 2 cas d'HVB soit 3,9% .

3.3.3. Radiologie

42 de nos patients ont eu a réalisé une imagerie dans le cadre du bilan d'extension de leur maladie, soit une échographie, une radiographie, un scanner ou encore un PET-Scan. Le scanner a révélé une maladie abdominale (ADP profondes) chez 34 patients ; l'IRM médullaire réalisée chez un patient présentant une lombalgie a retrouvé une atteinte osseuse de la 4ème vertèbre lombaire (L4). Le PET-scan a été indiqué chez 2 patients avec suspicion de transformation en Richter (augmentation rapide du volume des adénopathies et du taux de LDH).

3.3.4. Histologie

Une étude anatomopathologique a été faite chez certains patients, pour éliminer des diagnostics différentiels ou pour rechercher des complications de la LLC. Quatre patients (7,8%) ont eu une biopsie ganglionnaire, 3 dans le cadre d'une suspicion de syndrome de Richter montrant un lymphome B diffus à grandes cellules et 1 pour

redresser le diagnostic au départ de la lymphocytose (suspicion de lymphome) révélant un lymphome lymphocytaire B typique de LLC. 10 patients (19,60%) ont réalisé un myélogramme dont l'aspect morphologique et le profil immuno-histochimique évoquaient une LLC. Quatre (7,84%) biopsies ostéo-médullaire (BOM) ont été réalisées dont 2 dans le cadre d'une leuconéutropénie et chez 1 patient qui présentait une érythroblastopénie ; les 3 biopsies montraient une infiltration lymphocytaire massive de la moelle ; une BOM a été faite chez un patient avec frottis atypique et elle est revenue normale.

3.4. Aspects évolutifs et pronostiques

3.4.1. Cytogénétique

Certains patients suivis dans notre série ont bénéficié d'une biologie moléculaire FISH (Hybridation In Situ par Fluorescence) à la recherche d'une délétion 17p, délétion 13q et d'une trisomie 12. Quatre patients avaient une del 13q14, 6 patients avaient une del17p et chez 2 patients une trisomie 12 a été trouvée.

Tableau 12: Répartition selon les résultats de la FISH

Anomalies genetiques		Nombre de cas	Pourcentage %
Délétion 13q14	Recherché	14	27,5
	Négatif	10	19,6
	Positif	4	7,8
Délétion 17p	Recherché	17	33,3
	Négatif	11	21,6
	Positif	6	11,8
Trisomie 12	Recherché	16	31,4
	Négatif	14	27,5
	Positif	2	3,9

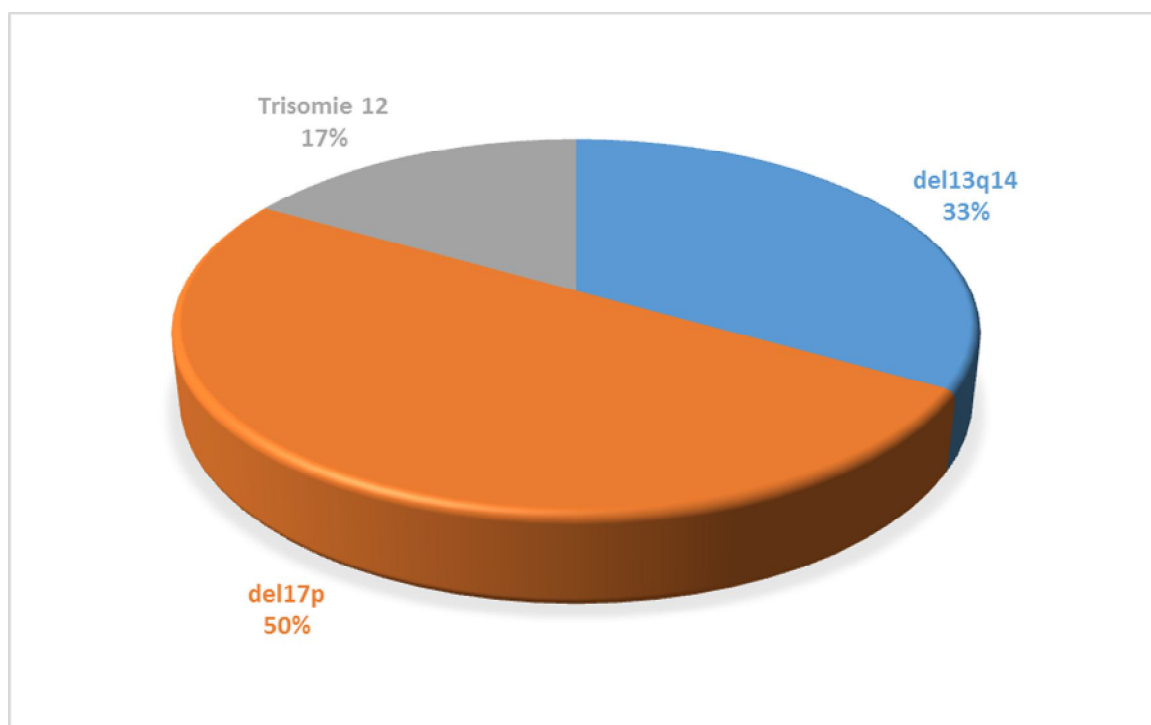


Figure 11: Répartition des patients en fonction des anomalies de la FISH

3.4.2. Temps de Dédoublément Lymphocytaire (LDT)

Chez 3 patients soit 5,9% on avait un LDT inférieur à 12 mois. 20 patients (39,2%) n'ont pas eu un suivi prolongé permettant de rechercher un LDT.

Tableau 13: Répartition en fonction du LDT < 12 mois

LDT < 12 mois	Nombre de cas	Pourcentage %
Positif	3	5,9
Négatif	28	54,9
Non recherché	20	39,2

3.4.3. La beta2-microglobuline β 2M

La β 2M était inférieure ou égale à 3,5 mg/l chez 10 patients (19,6%) et chez 10 autres patients elle était supérieure à 3,5 mg/l; parmi les 20 patients (39,2%) chez qui elle a été dosée.

Tableau 14: Répartition selon le taux de β 2M

Taux de β 2M	Nombre de cas	Pourcentage %
B2M \leq 3,5	10	19,6
B2M $>$ 3,5	10	19,6

3.4.4. La gammaglobuline

Une EPP a été réalisée chez 40 patients soit 78,4% dont 4 (10%) présentaient une hypogammaglobulinémie $<$ 6 g/l .

3.4.5. Classifications clinico-biologique

3.4.5.1. Stade de BINET

Dans notre étude, 22 patients étaient classés Binet A, 17 stades B et 12 stades C soit respectivement 43,1% ; 33,3% et 23,5%.

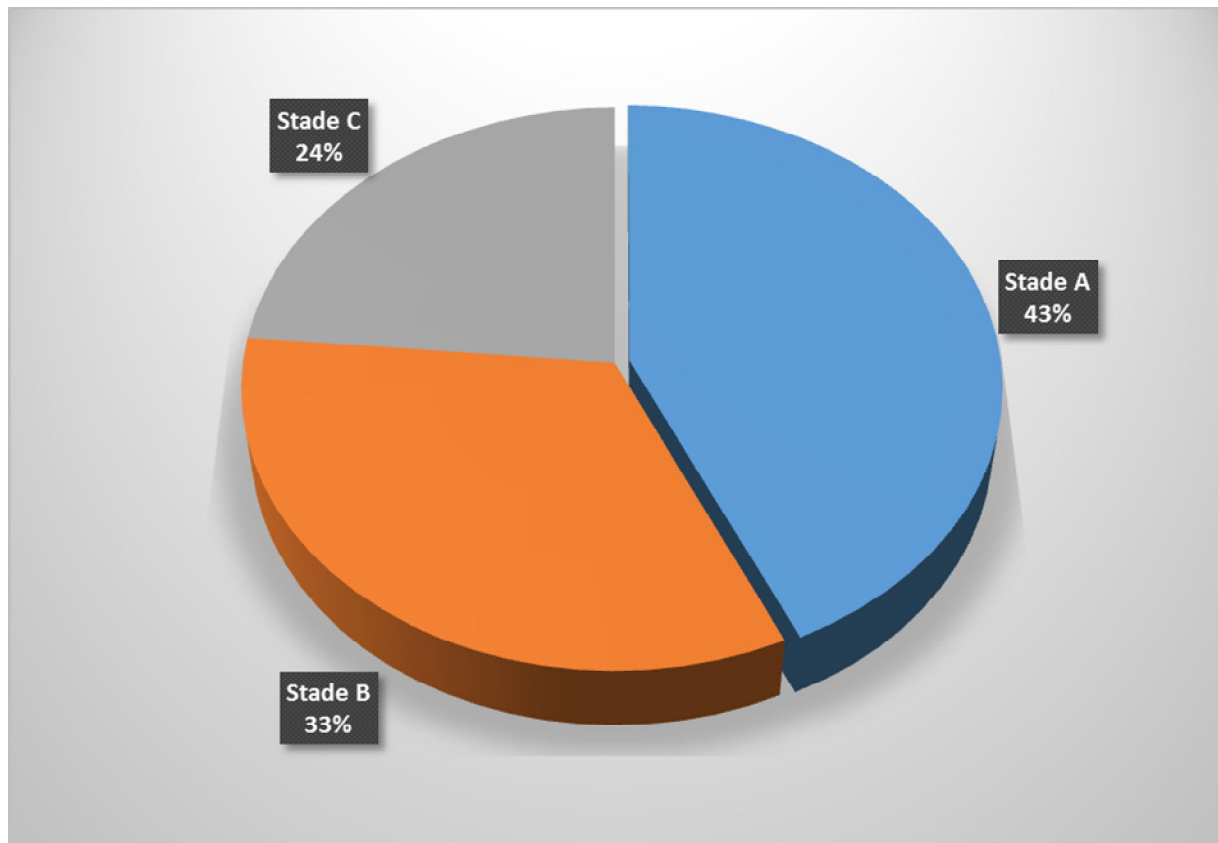


Figure 12: Répartition des patients en fonction du stade de Binet

3.4.5.2. Score de RAI

La majorité des patients de notre étude avait un score de Rai de 1 ou 2 soit 54,9% et 15 cas soit 29,4% avaient un score de Rai de 3 ou 4. Chez 8 patients (15,7%) le score était de 0.

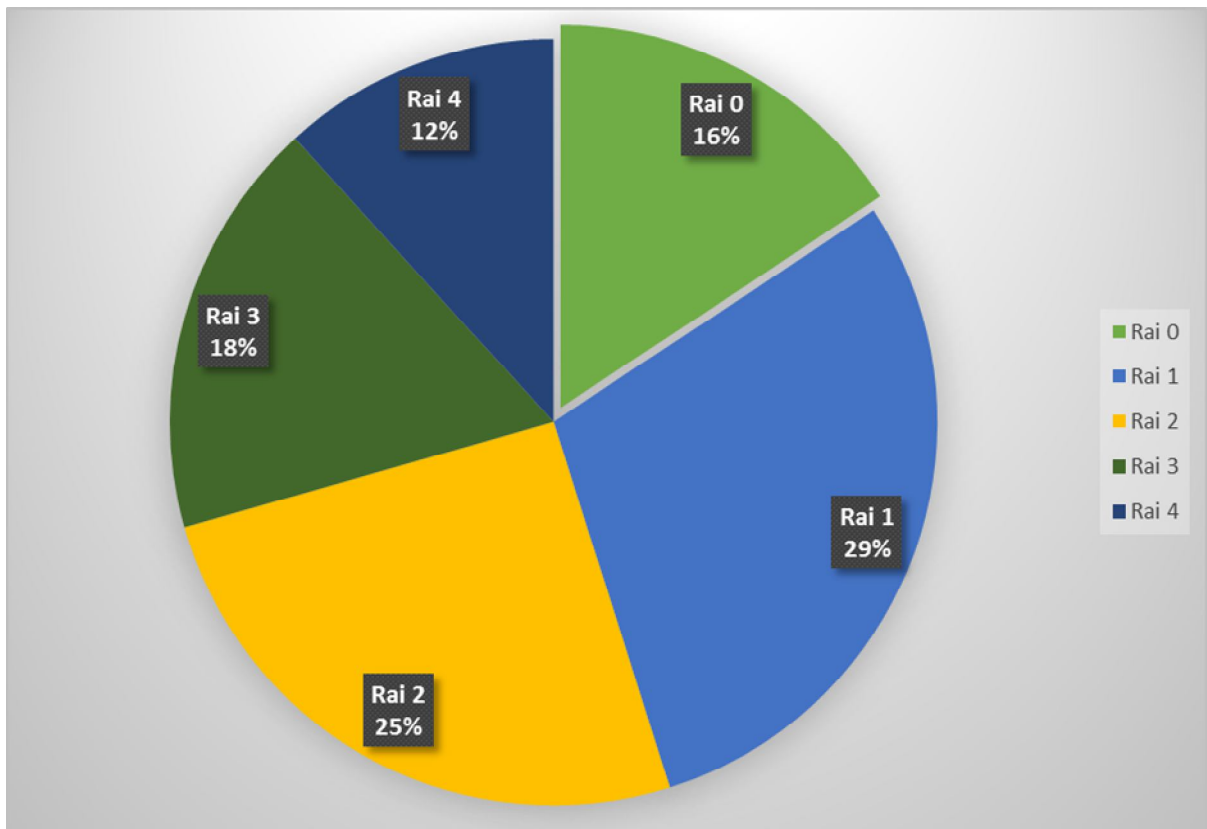


Figure 13: Répartition en fonction du score de Rai

3.5. Aspects Thérapeutiques

3.5.1. Abstention Thérapeutique

Chez 16 patients soit 31,4% , aucun traitement n'a été démarré. Ces patients sont suivis régulièrement en consultation pour la surveillance de l'évolution de leur maladie.

3.5.2. Traitement de première ligne

L'indication de débiter un traitement chez la plupart de nos patients était les adénopathies massives ou progressives (45%) et l'insuffisance médullaire progressive (19%).

L'immuno-chimiothérapie était le traitement de première ligne le plus prescrit avec 20 patients (39,2%) ayant reçu le protocole RFC. Dans 15 cas (29,4%) c'était la chimiothérapie avec le Chlorambucil administré à 8 patients (15,68%) et le reste ayant reçu les protocoles COP (Cyclophosphamide, Oncovin, Prednisone) ou CHOP (Cyclophosphamide, Doxorubicine, Oncovin, Prednisone).

Les protocoles de 1ere, 2eme et 3eme ligne sont consignés dans la **Figure 14**.

3.5.3. Réponse au traitement

Au total 35 patients (68,63%) ont reçu un traitement de première ligne. La réponse globale (OR) a été obtenue chez 27 des 35 patients traités soit 77,14% des cas. La réponse était complète (CR) chez 21 patients (60%) dont 15 dans le groupe des patients traités par RFC en 1ere ligne. 6 patients ont obtenus une réponse partielle (PR) et nous avons noté 8 cas (22,86%) de non réponse au traitement de 1ere ligne (**Tableau 15**).

Tableau 15: Réponse au traitement de première ligne

		Patients	OR	CR	PR	NR= PD+SD
Tous les traitements	N	35	27	21	6	8
	%	100	77,14	60	17,14	22,86
RFC	N	20	19	15	4	1
	% des patients traités	57,14	54,28	42,85	11,42	2,8
	% groupe RFC	100	95	75	20	6,6

OR = Réponse globale
CR = Réponse complète
PR = Réponse partielle
NR = Non réponse
PD = Maladie progressive
SD = Maladie stable

3.5.4. Toxicité du traitement

Dans notre série nous avons relevé 5 cas de toxicité hématologique, tous traités par RFC.

17 patients (33,3%) ont eu des complications infectieuses diverses, qu'elles soient d'origine bactérienne, virale ou fongique; ou de localisation urinaire, broncho-pulmonaire, digestive, sphère ORL, vasculaire (veinites) ou encore génitale (1 cas d'herpès génital).

24 patients (47,1%) ont été mis sous antibioprophylaxie, y compris la totalité des patients traités par RFC.

3.5.5. Les rechutes

Nous avons noté dans notre étude 20 cas de rechute soit 58,8% des patients traités. 11 des cas de rechute faisaient partie des patients traités par RFC (**Figure 15**). Le traitement de 2eme ligne incluait le protocole RFC chez 7 patients et l'immunothérapie par Chlorambucil chez 6 patients.

13 patients ont reçu un traitement de 3eme ligne dont 3 traités par Ibrutinib.

Le premier patient mis sous Ibrutinib était un homme de 61 ans, sans comorbidité, avec une LLC classée Binet B, et qui présentait des adénopathies multiples. Le traitement a été démarré avec le protocole RFC (6 cures) auquel le patient a bien répondu avec une rémission complète de 3 ans. Puis on a assisté à une rechute de la maladie et le protocole RFC a été reconduit, sans réponse favorable. La FISH réalisée a montré une del (17p) et une del (11q23), ce qui a justifié l'introduction de l'Ibrutinib 6 mois après la dernière cure de RFC. La maladie s'est ensuite compliquée par une infection pulmonaire à *Cryptococcus neoformans*, suivie du décès du patient.

Le deuxième cas de traitement par Ibrutinib concernait une femme de 67 ans, avec une LLC asymptomatique et classée Binet A au diagnostic, qui a été suivie sans traitement pendant 3 ans avant de montrer des signes d'activité de la maladie à savoir un syndrome tumoral (splénomégalie + hépatomégalie) et une insuffisance médullaire progressive (anémie + thrombopénie). La patiente a reçu 6 cures du protocole RFC, avec une rémission complète de 4 ans. La survenue de la première rechute a fait reconduire le protocole RFC pour lequel la patiente a eu une réponse partielle de 13 mois, avec persistance d'une thrombopénie. La cytogénétique FISH a révélé une del (17p), et une association Ibrutinib-Hydrocortisone a été démarrée, pendant 4 mois. L'évolution était marquée par l'aggravation de la thrombopénie et l'apparition d'un syndrome hémorragique et des signes B. Une biopsie ganglionnaire a été réalisée montrant une transformation en Richter, la suite étant marquée par le décès de la patiente.

Le dernier patient de notre série ayant été traité par Ibrutinib était un homme de 56 ans, avec un score CIRS à 2, ayant une LLC stade C de Binet au diagnostic, avec une anémie et un purpura thrombopénique immunologique (PTI). La FISH retrouvait une délétion du locus p53 (del17p). Dans l'attente de l'Ibrutinib, une immuno-chimiothérapie par RFC a été débutée. Après 2 cures le patient a gardé une thrombopénie très profonde avec une moelle riche en mégacaryocytes et sans infiltration lymphocytaire confirmant l'origine périphérique de la thrombopénie, d'où l'arrêt du RFC – étant plus toxique qu'efficace – et le patient a été mis sous l'association Rituximab-Solumédrol pendant 4 mois et a reçu 3 cures d'immunoglobuline intraveineuse, sans amélioration de la thrombopénie. L'Ibrutinib a donc été introduit, avec une bonne évolution des chiffres plaquettaires et un hémogramme normal actuellement après un an de recul.

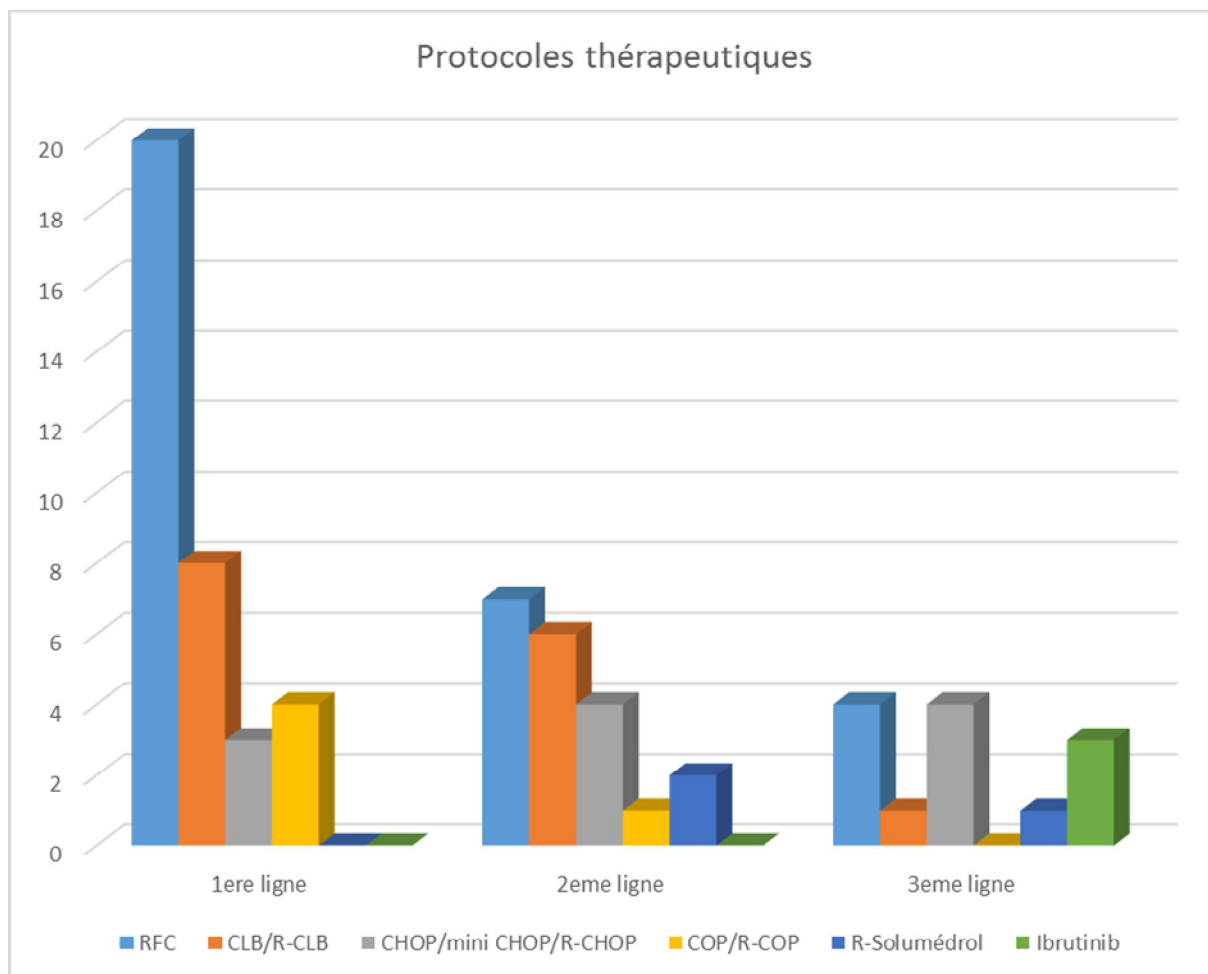


Figure 14: Répartition des patients selon les protocoles thérapeutiques

RFC: Rituximab-Fludarabine-Cyclophosphamide

CLB: Chlorambucil ; **R-CLB:** Rituximab-Chlorambucil

CHOP: Cyclophosphamide, Doxorubicine, Oncovin(Vincristine), Prednisone ;

R-CHOP: Rituximab-CHOP

COP: Cyclophosphamide, Oncovin, Prednisone ; **R-COP:** Rituximab-COP

R-Solumédrol: Rituximab-Solumédrol

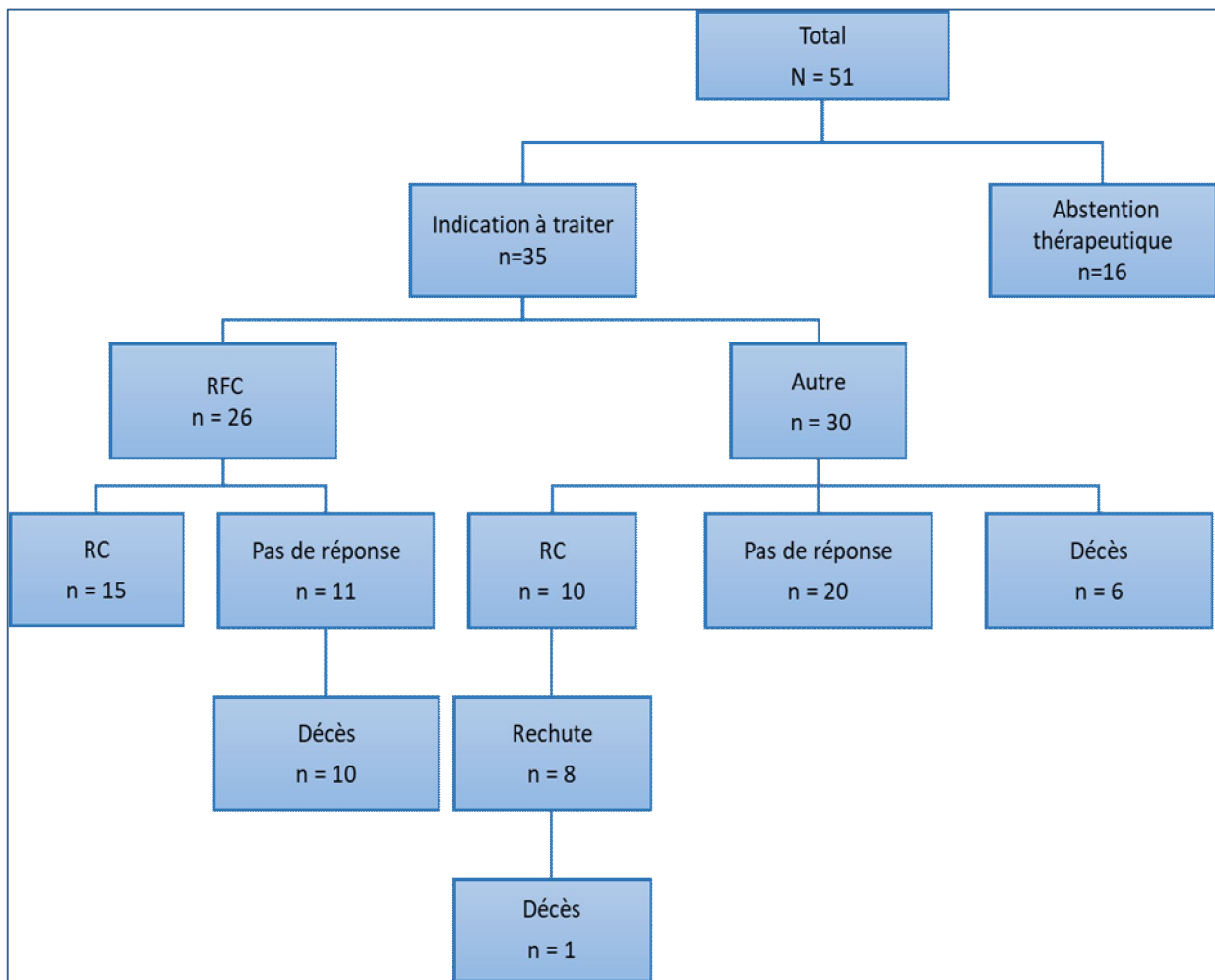


Figure 15: Diagramme montrant le suivi des patients

RC : Réponse complète

3.6. Complications et décès

3.6.1. Complications auto-immunes et hématologiques

11 de nos patients (21,56%) ont présenté des complications d'ordre hématologique ou auto-immune à type d'AHAI (Anémie Hémolytique Auto-immune) dans 2 cas, de PTI (Purpura Thrombopénique Immunologique) chez 3 patients, d'Erythroblastopénie dans 5 cas, et une hypothyroïdie auto-immune chez 1 patient. Huit patients ont reçu un traitement par immunoglobuline intraveineuse.

3.6.2. Complications tumorales

Nous avons noté 3 cas de transformation de LLC en lymphome agressif soit le syndrome de Richter. Le premier cas était la patiente de 67 ans mise sous Ibrutinib et décédée des suites de la transformation de sa LLC en lymphome B à grandes cellules.

Un autre cas de syndrome de Richter était un homme de 62 ans, score CIRS à 2, avec une LLC asymptomatique au début puis progression vers un stade B de Binet où le traitement par RFC a été démarré 2 ans après le diagnostic. La réponse au protocole RFC était partielle et le patient a fait une rechute 3 mois après la dernière cure de RFC, avec l'augmentation du nombre et du volume des adénopathies. Une biopsie ganglionnaire réalisée revenait en faveur d'un syndrome de Richter, ce qui a fait introduire le protocole R-CHOP. L'évolution était marquée par la non amélioration des symptômes, suivi du décès du patient d'un Syndrome d'Activation Macrophagique (SAM), 2 ans après la transformation en Richter.

Le dernier cas était un homme de 62 ans, score CIRS à 7, avec une LLC au stade Binet C au diagnostic, qui a bénéficié de l'immunochimiothérapie par RFC et auquel il a bien répondu avec une rémission partielle de 3 ans. Le patient a ensuite fait une rechute avec apparition d'une insuffisance médullaire progressive et de signes B, ce qui a fait reconduire le protocole RFC. Après la 3eme cure le protocole RFC a été arrêté à cause de la toxicité hématologique et de l'apparition d'infections urinaires. Une FISH a été réalisée montrant une del 17p et del 11q, et la symptomatologie s'est aggravée par l'augmentation du volume des adénopathies dont la biopsie a révélé un syndrome de Richter. La prise en charge était donc le protocole R-CHOP, sans amélioration, suivi du décès du patient 3 mois plus tard.

3.6.3. Décès

Dans notre étude 11 patients soit 21,6% étaient décédés des suites de leur maladie, dont 3 cas de syndrome de Richter, 3 cas de choc septique , 1 cas de SDRA et les autres cas des infections opportunistes .

3.7. Résultats de survie

Après une médiane de suivi de 36 mois, les médianes de PFS (Survie sans progression) et d'OS (Survie globale) étaient respectivement de 36 mois et 102 mois avec 20 rechutes (39,21%) et 11 décès (21,57%).

Les patients mis sous le protocole RFC en 1ere ligne ont des médianes de PFS et d'OS respectivement de 36 mois de 85 mois.

Les courbes d'OS et de PFS ont été réalisées pour l'ensemble des patients et le groupe des patients traités par RFC en 1ere ligne (**Figures 16 et 17**).

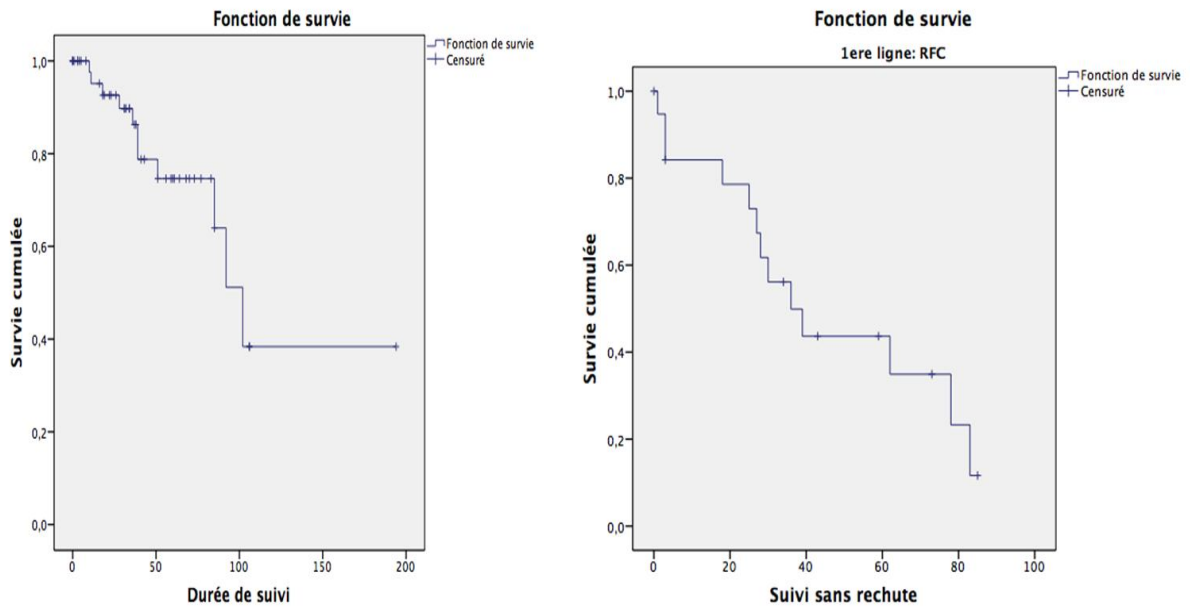


Figure 16: Incidences cumulées de la survie globale et de la survie sans rechute

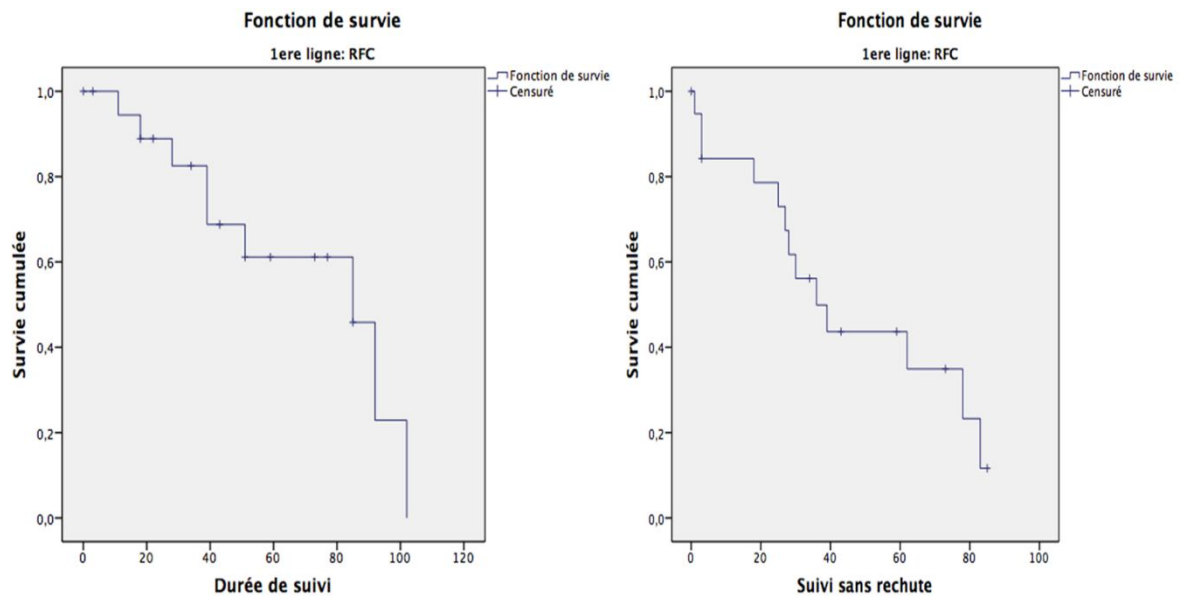


Figure 17: Incidence cumulée de la survie globale et de la survie sans rechute sous RFC



Discussion

4. DISCUSSION

4.1. Aspects épidémiologiques

➤ Fréquence

La LLC est la plus fréquente des leucémies de l'adulte dans le monde occidental. Elle fait partie des trois hémopathies malignes les plus fréquentes, avec le lymphome non Hodgkinien et le myélome multiple. Elle représente 12% de toutes les hémopathies avec une incidence est de 4 à 6 cas pour 100 000 habitants/an (31). Aux Etats-Unis, la SEER rapporte 15 720 nouveaux cas /an et plus de 14 000 nouveaux cas dans l'Union Européenne en 2014 (41). L'incidence en France était estimée en 2012 à 4500 nouveaux cas (35). Cette hémopathie est plus rare en Asie, en Amérique latine et en Afrique (42-46). Au Maroc une étude menée en 2016 par Errahhali et al. a trouvée que la LLC représentait 5,8% des hémopathies malignes et était au 5ème rang en terme de fréquence (6).

➤ Age

Dans les pays développés, l'âge moyen au diagnostic est de 71 ans avec plus de 70% des malades ayant plus de 65 ans (41, 47). Au Brazil l'âge médian au diagnostic était de 66 ans selon l'étude menée par Goncalves et al. (48) et de 65 ans au Mexique (44). En Asie l'âge médian est similaire avec au Japon un âge médian à 62,5ans (49) et en Chine 64 ans (50). Dans notre étude l'âge médian au diagnostic était de 63 ans, ce qui se rapporte aux données en Asie et en Afrique.

➤ Sexe

En général, Il existe une prédominance masculine dans la population des patients atteints de la LLC. En France le sexe ratio H/F est de 2 (35) et aux USA ce ratio est de 1,5 à 2 (30). Dans notre étude le sexe ratio H/F était de 2,92 ; ce qui peut être expliqué par la majorité militaire de notre population d'étude. Cette valeur est proche de celle

trouvée par Errahhali et son équipe concernant la région Est du Maroc (6). Cependant, le sexe ratio trouvé dans notre étude était moins élevé que dans la population algérienne (51) et celle du Sénégal (52) (**Tableau 16**).

Tableau 16: Age et Sexe dans la LLC dans différentes études.

Pays	Auteur	Age médian	Sexe ratio H/F
Maroc	Notre série	63	2,9
Algérie	Bellabes et al.	60	4,1
Sénégal	Sall et al.	61	3,44
USA	Mato et al.	71	1,92

4.2. Aspects cliniques

➤ Etat général

La majorité des patients dans notre série avait un état général conservé avec 74,3% des cas ayant une PS < 2 et 47,1% présentaient des signes B. Dans l'étude algérienne de N.Dali et al, les signes généraux étaient présents chez 15% des patients (53). Dans la série sénégalaise, 30% des patients présentaient des signes B (52). Les antécédents de nos patients étaient rassemblés sous le score de comorbidité CIRS. La majorité de nos patients avait un score faible avec 98% ayant un score ≤ 6. Ces mêmes résultats sont retrouvés dans une série indienne (54), ainsi que dans la série algérienne où le score de comorbidité était faible.

➤ Manifestations cliniques

Les adénopathies représentaient le maître symptôme chez nos patients soit 68,6% des cas. Dans la série réalisée à l'hôpital Militaire de Marrakech portant sur 40 cas, 71,4% des patients atteints de la LLC présentaient des ADP (55). Dans l'étude

algérienne, moins de patients (56%) présentaient un syndrome tumoral (53). Les valeurs similaires aux nôtres sont retrouvées dans la série israélienne avec plus de 60% des patients présentant des ADP (56), et dans la série d'Amare et al. (57) en Inde, 74% des patients avaient un syndrome tumoral dont plus de 33% d'ADP multiples.

La splénomégalie est aussi fréquente dans cette pathologie, surtout en Afrique tropicale où il existe des "formes splénomégaliques isolées" (58). Dans la série ivoirienne de Koffi et al. en 2009, 64% des patients présentaient une splénomégalie isolée et 36% avaient une splénomégalie associée à des ADP (59). D'autres études en Afrique ont confirmé cette théorie sur l'existence des "formes splénomégaliques isolées"(60).

Le syndrome hémorragique est plutôt rare au diagnostic avec dans notre série 3 cas, dans la série sénégalaise il n'y avait qu'un seul cas sur 40 patients (52).

D'autres manifestations cliniques comme l'atteinte respiratoire à type de syndrome obstructif caractérisant l'atteinte bronchique symptomatique (SBI) ou l'atteinte rénale à type de syndrome néphrotique ont été décrites dans la littérature (61-63).

4.3. Paraclinique

Rappelons que la LLC est une pathologie latente, longtemps asymptomatique, ce qui explique les diagnostics souvent tardifs et la découverte fortuite par les examens de routine.

4.3.1. Hémogramme

L'hémogramme est le premier examen permettant d'orienter vers le diagnostic de LLC. Cette pathologie est caractérisée par une lymphocytose supérieure à 5000 Lymphocytes B/mm³ persistante pendant au moins 3 mois (3).

Dans la même entité nosologique se trouve le lymphome lymphocytaire (SLL) caractérisé par une lymphocytose inférieure à $5000/\text{mm}^3$ dans le sang associée à des adénopathies clonales de plus de 1,5 cm, avec absence de cytopénies. Le diagnostic de SLL est confirmé par étude histopathologique d'une biopsie ganglionnaire ou tissulaire (64). La LLC et le lymphome lymphocytaire représentent deux manifestations de la même pathologie, ayant la même évolution et la même conduite thérapeutique.

La lymphocytose monoclonale B est la phase précurseur de la LLC et est définie par un taux de lymphocyte inférieur à $5000/\text{mm}^3$, sans symptômes ni atteinte ganglionnaire. La MBL est présente chez 3% de la population générale (sujets > 40 ans), avec un risque de progression vers la LLC de 1 à 2% par an, et nécessite donc une surveillance régulière (65-67).

Dans notre étude, 92,15% des patients avaient une lymphocytose > $5000/\text{mm}^3$ avec un taux moyen de lymphocytes à $62\,940/\text{mm}^3$. Pour les deux patients qui ne présentaient pas une lymphocytose typique, le diagnostic a été retenu par les autres moyens paracliniques. Ces valeurs dépassaient les données de la littérature (70-80%) probablement du fait du retard diagnostique dans notre étude, la maladie étant découverte à un stade avancé. Dans la série algérienne, tous les patients présentaient une lymphocytose > $5000/\text{mm}^3$ avec un taux moyen de lymphocytes de $92\,500/\text{mm}^3$ (53). Ce taux était également élevé dans la série sénégalaise.

Nos résultats étaient similaires à l'étude de Le Bouar et al. concernant le pourcentage des patients ayant une lymphocytose > $5000/\text{mm}^3$, mais cette étude avait trouvé une moyenne des lymphocytes à $23\,500/\text{mm}^3$ (68).

La NFS est aussi réalisée à la recherche de cytopénies (anémie, thrombopénie ou neutropénie) qui traduisent une infiltration médullaire et sont souvent d'origine auto-immune. Les valeurs des cytopénies diffèrent d'une étude à l'autre avec dans notre étude 13,7% de cas d'anémie ; 13,7% de thrombopénie et 3,9% des patients qui

présentaient une neutropénie alors que la série d'Amare et al. trouvait sur 151 cas 31,7% d'anémie et 28,4% de thrombopénie (57) ; Sall et al. avaient dans leur série 62% d'anémie et 15% de thrombopénie (52).

Le frottis sanguin typique de la LLC (**Figure 18**) est caractérisé par la présence de lymphocytes matures, de petite taille, avec une bordure de cytoplasme fine, un noyau dense sans nucléole discernable et dont la chromatine est partiellement agrégée. Les ombres de Gumprecht, ou "smudge cells", peuvent aussi être observées sur le frottis et correspondent à 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 (24, 69, 70).

Des atypies peuvent être observées au frottis comme des cellules lymphoïdes de plus grande taille, des cellules clivées ou des prolymphocytes (< 10%) mélangés avec des cellules morphologiquement typiques. Une proportion importante des prolymphocytes circulants (> 10%) semble indiquer une forme plus agressive de LLC ; et un pourcentage de prolymphocytes > 55% serait en faveur de la leucémie à prolymphocytes (71, 72).

77,6% de nos patients présentaient une LLC typique au frottis sanguin et 22,4% présentaient des atypies, ce qui rejoint les données de la littérature. La série algérienne avait des valeurs plus élevées avec 88% de frottis typiques et moins de 15% de LLC atypiques (53). Dans l'étude de L. Shvidel et al. 73% des patients avaient une LLC typique et 27% présentaient des atypies et la série sénégalaise trouvait moins de 15% de LLC atypique (52, 56).

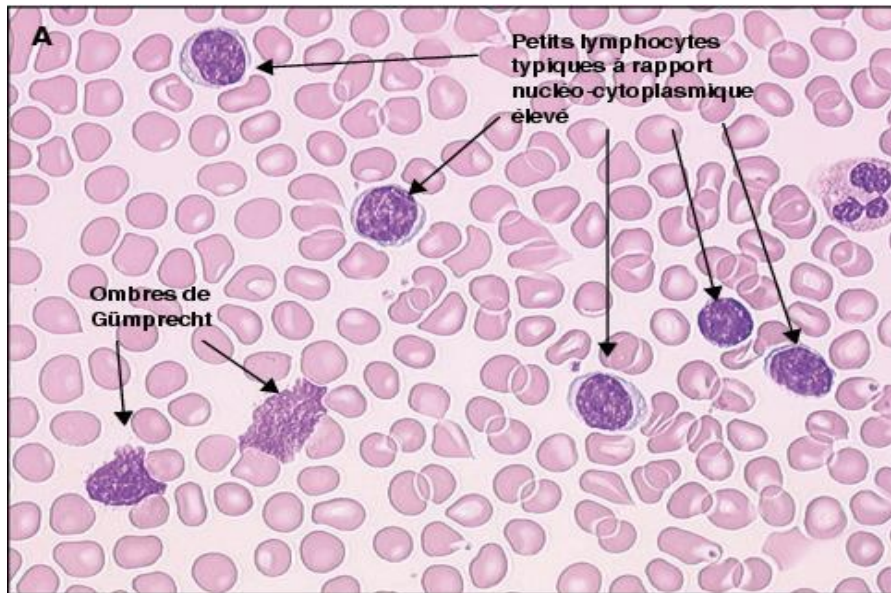


Figure 18: Lymphocytes de LLC sur un frottis sanguin (73)

A : petits lymphocytes typiques de la LLC et présence d'ombres de Gümprécht

4.3.2. Immunophénotypage

L'immunophénotypage réalisée par la technique de cytométrie en flux permet de détecter et quantifier les antigènes à la surface et dans le cytoplasme des lymphocytes, et donc de confirmer le diagnostic de LLC.

Mise au point depuis les années 80, la CMF est une technique objective, sensible et quantitative permettant de mesurer simultanément, sur plusieurs cellules, des paramètres de diffusion de la lumière et de fluorescence. Cette technique utilise une source lumineuse, une zone de mesure, un système de filtres optiques et de détecteurs, un système de conversion et un système informatique (**Figure 19** et **20**). Le principe de la CMF est de faire passer, une par une, les cellules d'un échantillon préalablement marquées par des anticorps couplés à des fluorochromes devant un faisceau laser. Lors de la rencontre du faisceau laser les cellules et les fluorochromes émettent des signaux lumineux spécifiques qui seront dirigés sur des détecteurs spécifiques par le système optique. Les signaux lumineux sont ensuite transformés en signaux électriques puis digitalisés par le système informatique (74, 75).



Figure 19: Cytomètre de flux (76)

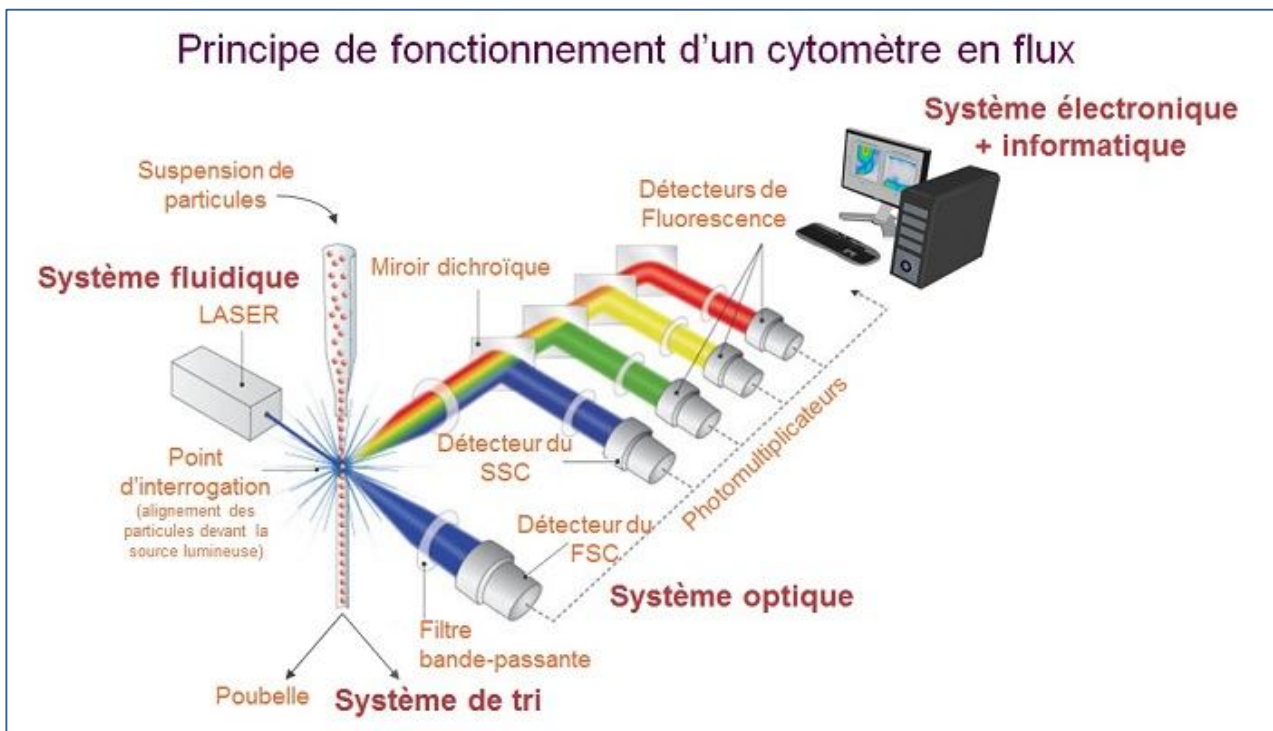


Figure 20: Principe de fonctionnement d'un cytomètre de flux, d'après l'URCACyt 2018 (77)

Les lymphocytes de la LLC co-expriment l'antigène de surface CD5, normalement retrouvé à la surface des lymphocytes T avec les antigènes de cellules B CD19, CD20 et CD23. Le caractère clonal de la prolifération est révélé par l'expression monotypique d'une seule chaîne légère d'immunoglobuline, kappa(κ) ou lambda(λ). Les taux d'immunoglobuline de surface (le plus souvent IgM et/ou IgD, plus rarement IgG ou IgA), de CD20 et de CD79b sont typiquement bas par rapport à ceux trouvés sur les cellules B normales (25-27). Un effort d'harmonisation récent a confirmé qu'un panel de CD19, CD5, CD20, CD23, κ et λ suffit généralement à établir le diagnostic. Dans des cas limites, des marqueurs tels que CD43, CD79b, CD81, CD200, CD10 ou ROR1 peuvent aider à affiner le diagnostic (78).

Les données de l'immunophénotypage sont rassemblées sous le score de Matutes ou score du Royal Marsden Hospital (**Tableau 1**) (25). Dans notre série, 98% de nos patients avaient un score de Matutes ≥ 4 et 1 seul avait un score égal à 3. Dans la série de N. Dali et al. 92,3% des patients avaient un score ≥ 4 .

4.3.3. Autres examens

Dans le cadre du bilan d'évaluation de la LLC, un certain nombre d'examen est réalisé afin de catégoriser le patient avant toute thérapeutique.

Le test de Coombs

Le test de Coombs direct (TDC) ou test direct à l'antiglobine recherche des anticorps fixés in vivo sur les hématies du patient, à l'aide d'antiglobulines spécifiques (anti-IgG et anti-complément C3d) dont la positivité prouve l'origine auto-immune d'une anémie. La positivité du test de Coombs est souvent associée à un stade clinique avancé de la maladie et le TDC peut être positif même en l'absence d'hémolyse (79-81). Ce test était positif chez 7,8% de nos patients.

Electrophorèse des protéines sériques

Le déficit d'immunité humorale est souvent lié à l'hypogammaglobulinémie qui sera confirmée par un dosage pondéral des IgG, IgM, et IgA via électrophorèse des protéines sériques (EPP). Les infections sont plus fréquentes et touchent surtout la sphère ORL et pulmonaire. Une étude menée sur les américains d'origine africaine (n= 32) trouvait une hypogammaglobulinémie chez 28% des patients (82) alors qu'elle était présente chez 7,8% de nos patients.

Le taux de LDH

La LDH est aussi dosée pour confirmer une hémolyse et aussi comme marqueur de l'évolution sous traitement.

Sérologies

Le statut infectieux doit être aussi établi à l'aide des sérologies. Les patients infectés par le VIH devraient bénéficier d'une attention particulière en raison des risques potentiels d'immunosuppression avec la plupart des thérapies anti-leucémiques et du potentiel de myélotoxicité aggravée par les antirétroviraux (3).

Avant de commencer le traitement, les patients doivent être évalués pour une infection par le virus de l'hépatite B (VHB) ou virus de l'hépatite C (VHC) parce que la réactivation du VHB et du VHC peut survenir après un traitement immunosuppresseur ou myélosuppresseur, y compris par des anticorps anti-CD20. Les porteurs chroniques du VHB, tels que définis par AgHBs (+) et IgG antiHBc (+) avec Ac anti HBs absent, devraient recevoir des agents antiviraux prophylactiques pendant le traitement de la LLC avec immunosuppresseur et chez les patients avec des titres élevés d'ADN du VHB ou du VHC, l'initiation du traitement antiviral avant le traitement anti leucémique doit être pris en considération (83, 84).

Les patients traités par des agents immunosuppresseurs (ex., alemtuzumab, idelalisib), doivent être surveillés pour le CMV et un traitement antiviral doit être envisagé si le taux de CMV dans le sang détecté par la (PCR) a augmenté, même en l'absence de symptômes cliniques. En outre, un traitement antiviral est recommandé pour les patients infectés présentant les symptômes cliniques d'une infection active au CMV (85, 86).

Radiologie

Sur le plan radiologique on peut réaliser plusieurs examens. La tomodensitométrie n'est pas recommandée pour l'évaluation et le suivi des patients atteints de LLC, cependant Il a été démontré que les patients avec une maladie abdominale détectable par TDM ont une évolution plus agressive (87, 88). L'échographie est utilisée dans certains pays pour évaluer l'étendue de la lymphadénopathie et de l'organomégalie dans la LLC. Excepté chez les patients ayant une suspicion de transformation de Richter, la tomographie par émission de positons (TEP) ne fournit pas d'informations utiles pour la gestion de la LLC. De même, l'IRM ne fournit généralement pas d'informations utiles au-delà du scanner et est donc non recommandé en dehors des essais cliniques (89).

Histologie

D'autres examens histologiques peuvent être réalisés, comme la biopsie ganglionnaire pratiquée dès que possible en cas de suspicion de lymphome lymphocytaire ou en cas de suspicion de transformation en syndrome de Richter. La réalisation d'un myélogramme ou d'une biopsie osteo-médullaire n'est pas recommandée en première intention pour le diagnostic. Ces deux examens peuvent être effectués pour préciser l'origine centrale ou périphérique des cytopénies et aussi pour confirmer la rémission complète après traitement.

Le **tableau 17** montre les recommandations sur les méthodes d'évaluation de la LLC.

Tableau 17: Évaluation de base des patients atteints de LLC (3)

Test Diagnostique	Pratique Générale*	Essais Cliniques
Tests pour établir le diagnostic		
NFS+ Formule différentielle	Toujours	Toujours
Immunophénotypage des lymphocytes	Toujours	Toujours
Evaluation avant traitement		
Performance status	Toujours	Toujours
NFS+ Formule différentielle	Toujours	Toujours
Myélogramme et biopsie	Si indication (cytopénies)	Désirable
Biochimie, Dosage Immunoglobuline et Test à l'antiglobine	Toujours	Toujours
Radiographie thoracique	Toujours	Toujours
Status sérologique infectieux	Toujours	Toujours
Tests complémentaires avant traitement		
FISH pour del13q, del11q, del17p, et trisomie 12	Toujours	Toujours
Caryotype conventionnel	Pas d'indication en général	Désirable
Mutation TP53	Toujours	Toujours
Status mutationnel IgVH	Toujours	Toujours
β2 microglobuline sérique	Désirable	Toujours
Scanner thorax, abdomen, et pelvis	Pas d'indication en général	Désirable
IRM, PET scan	Pas d'indication en général	Pas d'indication en général
Echographie abdominale**	Possible	Pas d'indication en général

*La pratique générale : définie comme l'utilisation d'options thérapeutiques autorisées pour les patients non inclus dans un essai clinique.

**Echographie : utilisée dans certains pays pour évaluer les lymphadénopathies et organomégalies.

NFS=numération formule sanguine ; **IRM**=imagerie par résonance magnétique ; **PET**=tomographie par émission de positrons

4.4. Aspects Pronostiques

4.4.1. Classifications clinico-biologiques

Le pronostic de la LLC a longtemps été considéré comme imprévisible, car la survie de certains patients ne semblait pas raccourcie par l'affection, alors que pour d'autres, le décès survenait en quelques mois. Deux systèmes de stadification sont actuellement appliqués chez les patients atteints de LLC afin de définir le stade de la maladie et l'indication du traitement.

Ces deux systèmes présentent de nombreux avantages, car faciles à définir. Ils se basent uniquement sur l'examen physique et les données de l'hémogramme et se sont révélés être de puissants indicateurs de pronostic.

4.4.1.1. Score de RAI

Rai, en 1975, a publié une classification pronostique en cinq stades, d'abord basée sur une survie globale de plus en plus courte, puis révisée par la suite et les catégories de risque ont été adaptées comme indiqué sur le **tableau 18** (90).

Dans notre étude, 54,9% des patients avaient un score de 1 ou 2 ; 15,7% avaient un score de 0 et 29,4% avaient un score de 3 ou 4. Ceci rejoint les données de la littérature.

Dans l'étude de A. Moueden, 6,9% des patients avaient un score de Rai de 0, et moins de la moitié des cas avaient un pronostic intermédiaire de Rai. L'étude Israélienne avait aussi retrouvé les mêmes résultats avec 20% des patients ayant un score de 3-4 et 56% un score de 1-2. Dans la série indienne, plus de 40% des cas étaient de haut risque (score 3-4).

Tableau 18: Classification de Rai

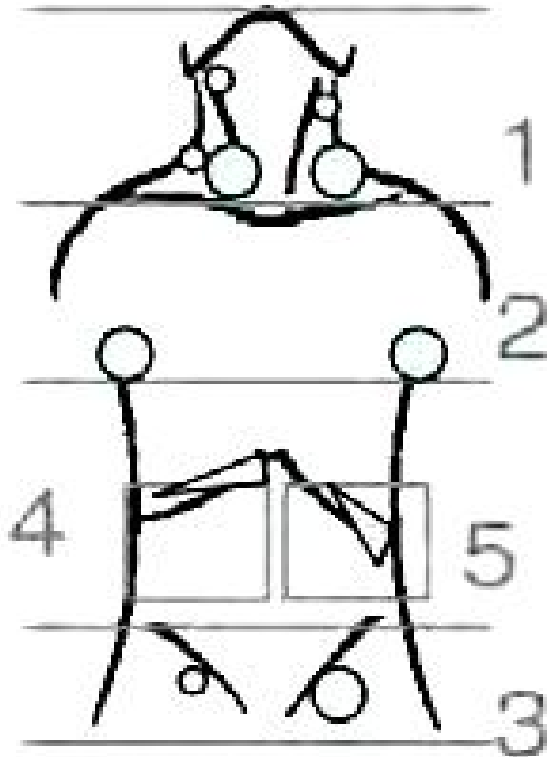
STADE	STADE MODIFIE RISQUE	CARACTERISTIQUES	SURVIE MEDIANE
0	Faible	Lymphocytose dans le sang périphérique et infiltration de la moelle osseuse	>150 mois
I	Intermédiaire	Présence de lymphadénopathies	101 mois
II		Présence d'hépatosplénomégalie	71 mois
III	Haut	Présence d'anémie (Hb<11g/dl)	19 mois
IV		Présence de thrombocytopénie (Plt<100 000/mm ³)	19 mois

4.4.1.2. Classification de BINET

Binet a ensuite proposé en 1981 une classification en 3 stades, largement utilisée en Europe car mieux adaptée à la réalisation d'essais thérapeutiques (91).

Tableau 19: Classification de Binet

STADE	PRONOSTIC	CARACTERISTIQUES
A	Bon	Pas d'anémie (Hb>10g/dl) Pas de thrombopénie (Plt>100 000/mm ³) Moins de 3 aires lymphoïdes atteintes
B	Intemédiaire	Pas d'anémie (Hb>10g/dl) Pas de thrombopénie (Plt>100 000/mm ³) Atteinte d'au moins 3 aires lymphoïdes
C	Mauvais	Anémie (Hb<10g/dl) et/ou Thrombopénie (Plt<100 000/mm ³) quel que soit le nombre d'aires lymphoïdes atteintes



1. Tête et cou, y compris l'anneau de Waldeyer (cela compte pour 1 aire, même si plus d'un groupe de nœuds est agrandi),
2. Ganglions Axillaires : l'atteinte bilatérale compte pour 1 aire
3. Ganglions Inguinales : l'atteinte bilatérale compte pour 1 aire
4. Le foie : hépatomégalie palpable
5. La rate : splénomégalie palpable

Figure 21: Aire ganglionnaires définies dans la classification de Binet (92).

La majorité de nos patients étaient classés Binet A soit 43,1% ; 33% étaient au stade B et 23% au stade C. Ceci diffère un peu des données de la littérature où on a 70 à 80% de stade A au diagnostic; ce qui peut être expliqué par le retard diagnostique. La série de Moueden a retrouvé presque la même répartition des patients en fonction des stades soit le tiers des cas à chaque stade de Binet (93). La majorité des patients (41,1%) dans la série de N.Dali avaient un stade C de Binet et 33,5% avaient un stade A, tout comme la série de P. Deepesh et al. où 41% des patients étaient à un stade C (54).

La cohorte américaine de Mato et al. à la Mayo clinique n'a pas retrouvé des résultats très différents avec 29,3% de Binet A, 35% de Binet B et 35,7% de Binet C (94). Dans l'étude sénégalaise, 82,5% des patients avaient un Binet avancé au diagnostic (52).

4.4.2. Cytogénétique

Les cellules de LLC sont le siège d'anomalies chromosomiques pouvant avoir un impact sur le pronostic. À partir des années 1990, la recherche d'anomalies chromosomiques spécifiques par FISH (Hybridation In Situ par Fluorescence) est devenue possible.

La FISH est une technique qui utilise des sondes qui sont des séquences de nucléotides spécifiques marquées par un fluorochrome. Il existe des sondes centromériques, des sondes spécifiques de loci et des sondes de peinture chromosomique (**Figure 22**). Dans certaines conditions de température, de pH et de salinité, les 2 brins d'une molécule d'ADN peuvent se séparer (dénaturation) puis se réassocier de façon spécifique (renaturation). L'hybridation consiste ensuite à mettre en présence la sonde et l'ADN des chromosomes et des noyaux dénaturés, ce qui entraîne la fixation des séquences spécifiques de la sonde sur leur cible génomique (**Figure 23**). La microscopie en épifluorescence permet, à l'aide d'un système de filtres et de miroir, de visualiser les fluorescences et de numériser le signal, ce qui permet d'identifier les anomalies chromosomiques (**Figure 24**)(95).

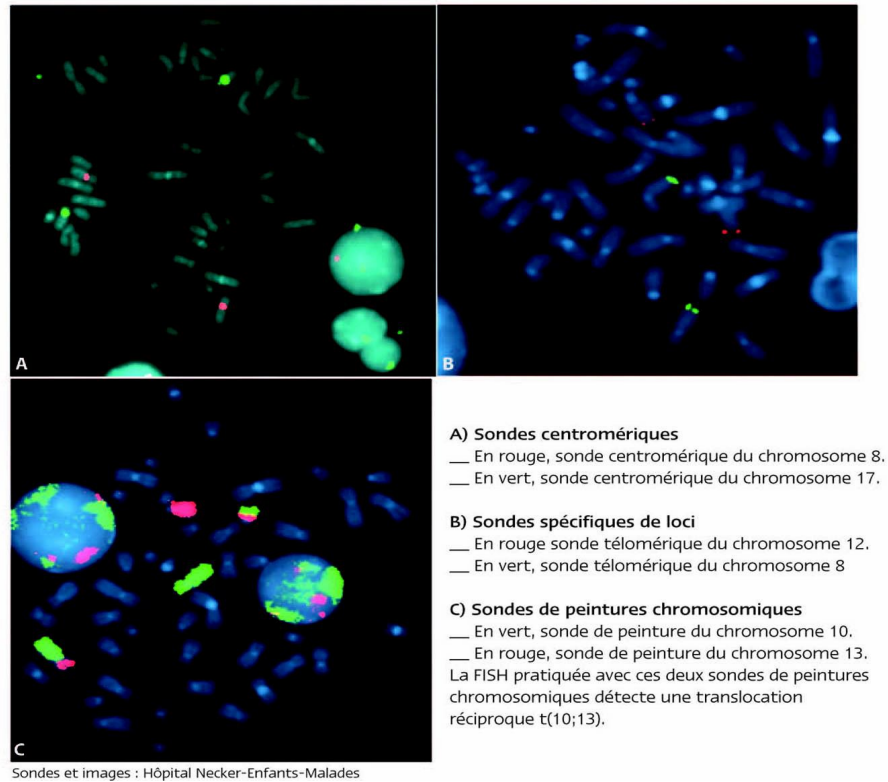


Figure 22: Les sondes utilisées pour la FISH (96)

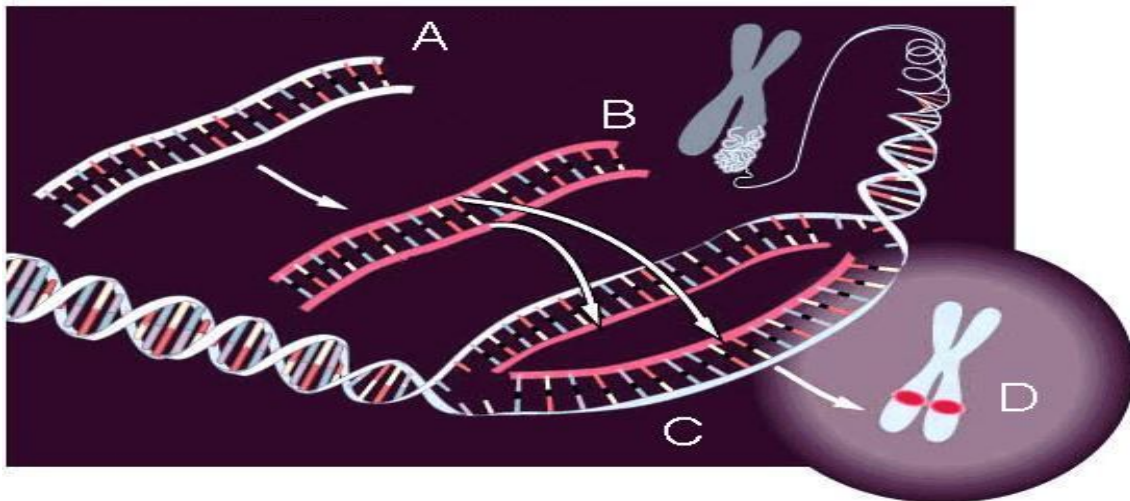


Figure 23: Technique de la FISH par le National human genome research institute
 A : sonde. B : sonde colorée à l'aide d'un fluorochrome. C : hybridation avec l'ADN nucléaire.
 D : apparence du chromosome métaphasique où la sonde s'est fixée.

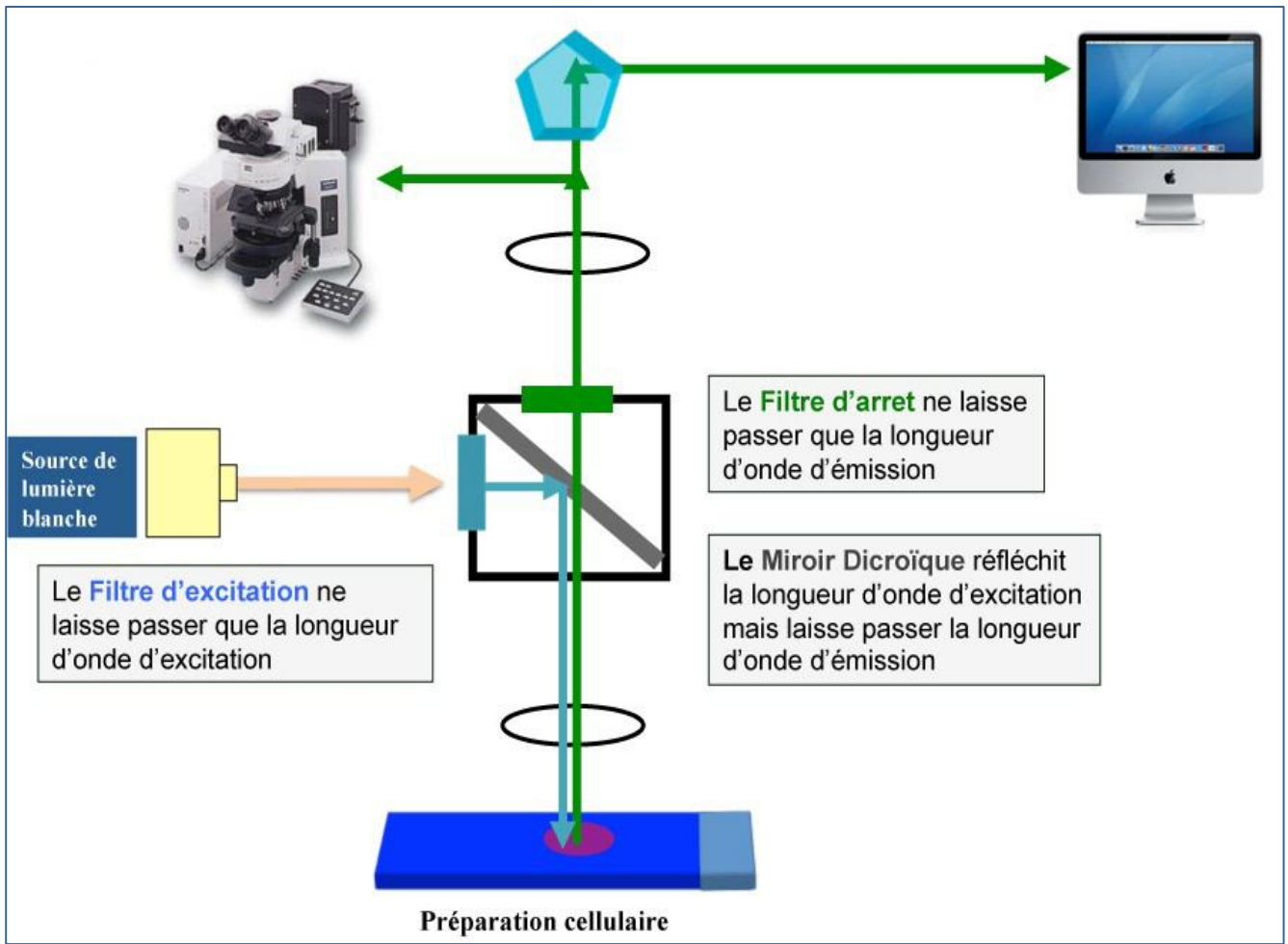


Figure 24: La microscopie en épifluorescence (97)

Les analyses par FISH peuvent être réalisées sur chromosomes métaphasiques et sur noyaux interphasiques. On observe ainsi dans plus de 80 % des LLC une ou plusieurs anomalies par FISH (98). Ces aberrations sont le plus souvent des pertes ou des gains de matériel génétique et non des translocations comme cela peut être observé dans d'autres hémopathies lymphoïdes.

Les anomalies récurrentes les plus souvent observées dans la LLC sont les suivantes par ordre de fréquence : **délétion 13q**, **trisomie 12**, **délétion 11q**, et **délétion 17p** (99).

La **délétion 13q14** est la plus fréquente des anomalies retrouvées dans la LLC (55 à 63% des cas). Cette délétion se situe au niveau des loci des gènes codant pour les micro-ARN (miRNA) miR15a et miR-16-1. Ces micro-ARN régulent de façon négative le gène BCL2, codant pour une protéine antiapoptotique. Ils favorisent par conséquent l'apoptose et ont un rôle de suppresseur de tumeur, par conséquent la del13q est associée à un pronostic favorable lorsqu'elle est isolée (14, 100, 101).

Une délétion du bras long du chromosome 11 (**del11q**) peut être observée chez 5 à 20% des patients atteints de LLC. La région minimale de délétion se situe en 11q22.-q23 et correspond au locus du gène ATM (Ataxia Telangiectasia Mutated). Ce gène joue un rôle important dans les réparations des dommages de l'ADN. La protéine ATM joue également un rôle dans la régulation de l'activité de P53(102). Des délétions plus importantes incluent également d'autres gènes potentiellement pertinents comme le BIRC3, identifié comme anomalie génétique dans les cas de LLC réfractaires(103). La del11q est associée à la présence d'adenopathies multiples, à une progression plus rapide de la maladie et une survie globale diminuée, faisant de cette anomalie un marqueur pronostique défavorable (104).

La délétion du bras court du chromosome 17 (**del17p13**) est retrouvée dans moins de 10% des cas de LLC mais peut apparaître au cours de l'évolution de la maladie ; son incidence est augmentée chez les patients réfractaires ou en rechute pour lesquels elle peut atteindre 30% des cas (105). La région délétée correspond au locus du gène suppresseur de tumeur TP53, codant pour la protéine P53 qui joue un rôle de suppresseur de tumeur en induisant l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose après un dommage de l'ADN (106). Les patients porteurs de del17p appartiennent à la catégorie de risque la plus élevée, avec une survie globale courte et une mauvaise réponse aux agents alkylants et aux analogues des purines. La présence d'une mutation de TP53 (4 à 37% des cas de LLC) sur la deuxième copie du gène confère un caractère particulièrement agressif et de mauvais pronostic à la maladie (107, 108).

La **trisomie 12** représente la deuxième anomalie la plus fréquente et est observée dans 12 à 25% des cas de LLC. Considérée initialement comme un marqueur de risque intermédiaire dans le modèle proposé par Dohner et al. (98), certaines études ont montré une corrélation entre la trisomie 12 et une évolution clinique plus agressive de la maladie tandis que d'autres ont tendance à considérer cette anomalie comme étant à faible risque (109-111).

Dans notre étude la del 17p était la plus fréquente chez les patients ayant bénéficiés de la FISH, suivie de la del 13q puis la trisomie 12 soient respectivement 6, 4 et 2 cas. Ceci peut s'expliquer par le fait que tous les patients n'ont pas bénéficiés d'une FISH et aussi cet examen est fait au cours du suivi, donc plus chez les patients réfractaires au traitement, d'où la prédominance de la del 17p.

Tableau 20: Tableau comparatif des résultats de la FISH dans différentes séries

	Notre série 2020	Inde Amare et al. 2013	Brésil Goncalves et al. 2017	USA Mato et al. 2016
Del 13q	33%	63%	40%	45,7%
Trisomie 12	17%	28%	22%	20,8%
Del 17p	50%	22%	12%	11,9%

4.4.3. Autres Facteurs Pronostiques

D'autres facteurs pronostiques sont dits classiques à savoir le temps de dédoublement lymphocytaire, la β 2 microglobuline, CD23 soluble, la Thymidine Kinase sérique. Ces facteurs sont liés à la charge de morbidité de la maladie et peuvent être source de confusion lors du diagnostic.

Le Temps de Doublement Lymphocytaire (LDT) est défini comme la période de temps nécessaire pour que le nombre de lymphocytes observé au moment du diagnostic double. Un LDT de 12 mois ou moins est un facteur de mauvais pronostic, tandis qu'un LDT de plus de 12 mois est de bon pronostic. En effet un temps de doublement inférieur à 6 mois prédit une progression rapide de la pathologie (112, 113) et constitue un critère de traitement selon l'IWCLL (5). Dans notre étude 3 patients avaient un LDT inférieur à 12 mois.

La β 2M est un composant des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité CMH de classe I, présente dans l'ensemble des cellules de l'organisme. Elle est souvent élevée chez les patients présentant une LLC et est corrélée avec la charge tumorale et le stade clinique. Un taux élevé de β 2M > 3,5 mg/l est associé à une survie sans traitement (TFS) courte (114), et peut prédire l'échec d'un traitement par l'association RFC, traitement standard pour la LLC (115).

La Thymidine Kinase (TK) est une enzyme impliquée dans le contrôle de la synthèse de l'ADN dans les cellules en division. Un taux sérique de TK élevé est associé à un mauvais pronostic, une survie sans progression plus courte et souvent un statut IgVH non muté. Elle peut également être un facteur prédictif de mauvaise réponse au traitement (116, 117).

Le CD23 soluble est une glycoprotéine transmembranaire, récepteur de faible affinité pour les IgE, exprimé de façon physiologique sur les cellules B. La forme soluble de CD23 (CD23s) se comporte comme un facteur de croissance, induisant la prolifération des lymphocytes B normaux et leucémiques. Le niveau de CD23 soluble (sCD23) des patients atteints de LLC est 3 à 500 fois plus élevé que chez des sujets sains (118) et son augmentation est associée à un mauvais pronostic (119).

Le statut mutationnel IgVH est aussi un bon marqueur de pronostic de la LLC. Les immunoglobulines, constituant le BCR à la surface des lymphocytes B, connaissent des mutations au cours de la rencontre du lymphocyte B avec l'antigène au niveau des centres germinatifs. Ce processus donne lieu à l'apparition de mutations ponctuelles sur les gènes IgVH, codant pour les parties variables des chaînes lourdes des immunoglobulines. Le statut mutationnel de ces gènes permet de classer les patients atteints de LLC en deux groupes ayant des pronostics différents. Les patients avec un statut des gènes IgVH mutés ont un pronostic meilleur que ceux présentant des gènes IgVH non mutés (7, 8). Les patients avec un profil IgVH non muté ont généralement une maladie plus agressive, une survie globale plus courte et ont souvent des anomalies génétiques de mauvais pronostic associées (120, 121).

La détermination du statut mutationnel IgVH peut se faire par détermination de la séquence nucléotidique de la région variable des immunoglobulines, obtenue par PCR à partir de l'ADN ou l'ARN extrait des cellules tumorales, en comparaison avec les séquences germinales les plus proches. Les séquences présentant plus de 98 % d'homologie sont considérées comme non mutées (120).

Le statut mutationnel est le facteur pronostic le plus stable au cours de la LLC, mais cet examen est peu réalisé en routine compte tenu de la difficulté technique de l'analyse et de son coût.

Le CD38 est un marqueur immunophénotypique d'activation et de maturation des lymphocytes. De nombreuses études ont montré l'association entre l'expression de ce marqueur et un mauvais pronostic de la maladie (122-124).

ZAP-70 est une protéine kinase intracellulaire de la famille Syk ayant un rôle dans la signalisation des cellules T et NK. L'expression de ZAP-70 dans les cellules leucémiques de LLC est corrélée à un mauvais pronostic avec diminution de la survie globale, et souvent associée à d'autres facteurs de pronostic défavorable (125-127). Le ZAP-70 peut être détecté par cytométrie en flux, RT-PCR, immunoblot ou immunocytochimie; mais son application reste limitée aux centres spécialisés et à des protocoles particuliers (128, 129).

4.4.4. Score pronostique CLL-IPI

Plusieurs scores pronostiques ont été établis, combinant les informations cliniques, biologiques et génétiques (130, 131). Le score pronostique actuellement le plus pertinent est le CLL International Prognostic Index (CLL-IPI) (132). Il utilise un classement pondéré de cinq facteurs pronostiques indépendants: délétion et/ou mutation du TP53, statut mutationnel de l'IGHV, β 2-microglobuline sérique, stade clinique et âge. Le CLL-IPI sépare quatre groupes avec différents OS à 5 ans (**Tableau 21**). Un intérêt très important du CLL-IPI réside également dans le fait qu'il identifie - plus précisément que les scores de Rai et Binet - les patients atteints de LLC sans besoin de thérapie. Les patients avec un CLL-IPI à faible risque (0-1) et les maladies asymptomatiques ne nécessitent pas de traitement (133).

Tableau 21: Score pronostique CLL-IPI.

Catégorie CLL-IPI	Score CLL-IPI	Survie Globale à 5 ans	Conséquences cliniques potentielles
Faible risque	0 - 1	93,2 %	Ne pas traiter
Risque Intermédiaire	2 - 3	79,3 %	Ne pas traiter sauf si maladie symptomatique
Haut risque	4 - 6	63,3 %	Traitement indiqué sauf si maladie asymptomatique
Très haut risque	7 - 10	23,3 %	Si indication thérapeutique, pas de chimiothérapie mais les nouveaux agents

4.5. Aspects thérapeutiques

4.5.1. Objectifs du traitement

La LLC est une affection de longue durée (ALD) qui nécessite une surveillance afin de démarrer le bon traitement au bon moment pour assurer une qualité de vie et une quantité de vie convenables. L'objectif principal de la prise en charge est d'améliorer la survie sans traitement et la survie globale des patients. Les autres objectifs du traitement sont les suivants:

- Surveiller l'évolution de la maladie afin de mettre en route un traitement si nécessaire
- Obtenir la réponse la plus complète possible
- Détecter les reprises évolutives de la maladie
- Détecter les effets indésirables liés au traitement
- Détecter précocément un éventuel second cancer
- Veiller à la qualité de vie et proposer un suivi psychologique si nécessaire
- Organiser les soins de support nécessaires
- Permettre un accompagnement social et, lorsque cela est pertinent, une aide au maintien dans l'activité professionnelle, plus rarement à la réinsertion professionnelle.

4.5.2. Moyens thérapeutiques

4.5.2.1. La chimiothérapie

4.5.2.1.1. Les agents cytostatiques

4.5.2.1.1.1. Les Agents alkylants

Le Chlorambucil

C'est un agent alkylant anticancéreux du groupe des moutardes à l'azote, actif par voie orale. À partir des années 1950, le chlorambucil était le traitement de référence de la leucémie lymphoïde chronique avant l'arrivée de la fludarabine dans les années 1990. Il lie ensemble les guanines des chaînes ADN afin de former un pont interbrin, une liaison très stable empêchant la réplication de l'ADN. Ceci entraîne la mort cellulaire programmée des cellules cancéreuses. Le Chlorambucil possède également des propriétés immunosuppressives. Les effets indésirables du Chloraminophène sont une hématotoxicité avec risque de cytopénie au long cours, l'aplasie médullaire, les troubles hépatiques, gastro-intestinaux, dermatologiques, l'aménorrhée, azoospermie, stérilité réversible ou irréversible dans les deux sexes (134).

Le Cyclophosphamide

C'est un anticancéreux également du groupe des moutardes à l'azote, un immunosuppresseur faisant partie des chimiothérapies CHOP et COP utilisées dans le traitement des lymphomes. Le cyclophosphamide est une substance proactrice dont l'activation se déroule au niveau du foie par l'intermédiaire du cytochrome P450. C'est un alkylant donc il bloque la réplication de l'ADN (135, 136).

La Bendamustine

Elle agit comme un agent cytotoxique avec une fonction double d'agent alkylant et analogue des purines provoquant des liaisons intra-brins et inter-brins entre les bases d'ADN. Après perfusion intraveineuse, elle est largement métabolisée dans le foie par le cytochrome P450 et est éliminée principalement par les reins. Ses effets indésirables sont les infections bactériennes et opportunistes, la réactivation d'une hépatite B, et les cytopénies. Elle est indiquée dans le traitement de la LLC lorsque la chimiothérapie contenant la Fludarabine n'est pas appropriée (137, 138).

4.5.2.1.1.2. Analogues des purines

La Fludarabine

C'est un analogue des purines administré par voie orale ou intraveineuse, qui empêche la réplication et la réparation de l'ADN. Il a été montré que ce métabolite agit en inhibant la ribonucléotide réductase, l'ADN polymérase, l'ADN primase et l'ADN ligase, inhibant ainsi la synthèse de l'ADN. De plus, en raison d'une inhibition partielle de l'ARN polymérase II, il se produit une importante inhibition de la synthèse des protéines. La Fludarabine est utilisée dans le traitement de la LLC chez les patients ayant des réserves médullaires suffisantes. Les effets secondaires de la Fludarabine sont la myélotoxicité, l'insuffisance rénale, le syndrome de lyse tumorale, la toxicité hépatique et la neurotoxicité (139, 140). Les associations comprenant la Fludarabine comme le protocole RFC ont donc une toxicité hématologique élevée. Dans notre étude nous avons relevé 5 cas de toxicité hématologique au RFC mais nous étions limités par l'insuffisance des données des dossiers collectées rétrospectivement.

4.5.2.1.2. Les thérapies ciblées

4.5.2.1.2.1. Anticorps monoclonaux

Anticorps anti-CD20

Le CD20 est une phosphoprotéine glycosylée activée, exprimée à la surface des cellules B matures. La protéine n'a pas de ligand naturel connu et agit comme un canal calcique dans la membrane cellulaire (141). Comme le CD20 est exprimé sur la plupart des tumeurs malignes des cellules B, l'introduction des anticorps anti-CD20 comme le rituximab a amélioré le traitement de la plupart des lymphomes hodgkiniens et de la LLC (142).

Le rituximab est un anticorps monoclonal qui se lie au CD20 ; il agit selon trois mécanismes d'action, à savoir la cytotoxicité à médiation cellulaire Anticorps-dépendant, la cytotoxicité complément-dépendant et l'apoptose, qui peuvent tous induire la mort cellulaire des cellules B malignes et non malignes (143, 144). Le rituximab est moins actif dans la LLC en monothérapie, sauf si des doses très élevées sont utilisées, mais il améliore l'activité des agents chimiothérapeutiques cytotoxiques et autres agents de thérapie ciblée et a des effets synergiques avec une grande variété de médicaments, y compris ceux couramment utilisés pour traiter les tumeurs hématologiques dérivées des cellules B (145-147).

L'Ofatumumab est un anticorps entièrement humanisé ciblant un épitope unique sur la molécule CD20 exprimée sur les cellules B humaines. Il en résulte une augmentation de l'affinité de liaison au CD20, un taux de dissociation prolongé et une augmentation de la destruction des cellules, en particulier dans les cellules exprimant de faibles niveaux de CD20 (148). Cette molécule a montré une meilleure efficacité dans les cas de LLC réfractaires à la Fludarabine et à l'Alemtuzumab (149). En février 2019, la Commission européenne a retiré l'autorisation de mise sur le marché de l'ofatumumab dans l'Union européenne (UE), à la demande du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, Novartis Europharm Limited, pour raisons commerciales (5).

L'Obinutuzumab est un anticorps monoclonal humanisé et le glycoengineered qui a montré des résultats impressionnants in vitro avec des taux d'apoptose plus élevés dans les lymphocytes B par rapport au rituximab (150). L'humanisation de l'anticorps et le glycoengineering conduit à une liaison d'affinité plus élevée à un épitope type 2 de CD20, une augmentation de la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), une faible activité de cytotoxicité dépendante du complément (CDC) et une augmentation de l'induction directe de la mort cellulaire (151).

Autres Anticorps monoclonaux

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal recombinant entièrement humanisé contre l'antigène CD52. Des études ont prouvées l'efficacité de l'alemtuzumab chez les patients avec une LLC avancée, réfractaire aux agents alkylants et à la Fludarabine (152, 153); et aussi il s'est révélé efficace chez les patients à haut risque avec des marqueurs génétiques tels que la del (11q), del (17p) et mutations TP53 (154). Par conséquent, l'alemtuzumab est une option thérapeutique raisonnable pour les patients avec ces mauvais pronostics, et a été approuvé pour la thérapie de première ligne dans la LLC (155).

4.5.2.1.2.2. Agents ciblant la signalisation dans les cellules LLC et leur environnement

La signalisation du BCR semble jouer un rôle important dans la survie des cellules CLL.

Différents aspects du BCR ont été reconnus comme marqueurs pronostiques de la leucémie lymphoïde chronique, telles que le statut mutationnel IgHV (156, 157). La signalisation BCR continue ou répétitive constitue un support de la survie des cellules de LLC ; cela pourrait expliquer pourquoi l'inhibition de la signalisation BCR est une nouvelle stratégie puissante pour traiter la LLC (158). Quatre inhibiteurs dirigés contre les Kinases Syk, Lyn, BTK, PI3K ont été développés, et deux d'entre eux sont utilisés dans le traitement de la LLC à savoir les inhibiteurs du BTK (Bruton Tyrosine Kinase) et du PI3K (Phosphatidylinositol-3 kinase) (21).

Inhibiteur de la Bruton Tyrosine Kinase (BTK) : L'Ibrutinib

La BTK conduit à l'activation en aval de la cellule des voies de survie telles que NFκB et MAP kinases qui jouent un rôle important dans la transduction du signal du BCR. L'ibrutinib est une petite molécule inhibitrice de la BTK, active oralement, qui induit l'apoptose dans les cellules de LLC (159). Des études ont montré que l'Ibrutinib était efficace dans les LLC en rechute et réfractaires et aussi chez les patients de mauvais pronostic, améliorant la survie globale (160-162). L'ibrutinib a donc obtenu l'AMM dans le traitement des adultes atteints d'une LLC ayant reçu au moins un traitement antérieur, ou en première ligne en cas de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients pour lesquels une immuno-chimiothérapie est inadaptée car inefficace. Cependant l'Ibrutinib présente plusieurs effets secondaires à savoir (163) :

- Un syndrome hémorragique survenant chez 50 % des patients dans les premiers mois par inhibition de BTK et d'une autre kinase appelée Tec en aval du récepteur au facteur de Willebrand. Son association avec les traitements anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires peut augmenter le risque hémorragique : l'association de l'ibrutinib avec deux antiagrégants plaquettaires (acide acétylsalicylique + clopidrogel par exemple) est fortement contre-indiquée. En revanche, on peut l'utiliser en association avec l'aspirine ou les nouveaux anticoagulants par voie orale (**tableau 22**)

- Des troubles du rythme cardiaque (ACFA chez 10 % des patients) par inhibition de ces mêmes kinases dans les cardiomyocytes et hypertension artérielle (20 % de patients). Une collaboration avec les cardiologues est indispensable pour estimer le risque thromboembolique et choisir le meilleur traitement anticoagulant ;
- Des infections bactériennes ou fongiques invasives par expression de BTK dans les neutrophiles, les cellules T/NK, et les monocytes ;

- Les diarrhées par perturbation de l'homéostasie microbiote/cellules immunitaires intestinales ;
- Des arthralgies diffuses.

Il faut noter aussi que de nombreux médicaments présentent des interactions médicamenteuses pouvant modifier les concentrations sanguines d'ibrutinib, par la voie du cytochrome P450 ou par modification de l'absorption intestinale. La recommandation est donc de ne pas utiliser d'inhibiteurs de la pompe à protons (remplacé par la ranitidine) et de diminuer la dose d'ibrutinib en cas d'association avec un inhibiteur du cytochrome P450 (Azolés, érythromycine, ciprofloxacine, etc) (164).

Tableau 22: Recommandations des associations Ibrutinib – Antiagrégants/anticoagulants (31)

Molécules	Association possible avec Ibrutinib
Aspirine	oui
Clopidogrel	non
Aspirine + clopidogrel	non
Héparine	oui
AVK ou NAC	oui
AVK/NAC + Aspirine	non

AVK : antivitamine K ; NAC : Nouveaux anticoagulants oraux

L'idelalisib :

C'est le deuxième inhibiteur de tyrosine kinase ayant obtenu l'AMM dans la LLC ; c'est un inhibiteur sélectif oral de l'isoforme PI3K δ qui favorise l'apoptose dans les cellules LLC primaires de façon dose- et temps-dépendante, sans induire l'apoptose dans les cellules T normales ou NK et sans diminuer l'ADCC. L'idelalisib, tout comme l'ibrutinib, a prouvé son efficacité dans les LLC réfractaires et en rechute, améliorant la survie globale des patients. Il présente aussi des effets secondaires comme les neutropénies profondes (40 %) ; les pneumopathies interstitielles (13 %) ; les diarrhées profuses par le même mécanisme que l'ibrutinib, des infections ; une cytolysse hépatique, conduisant à la réduction ou à l'arrêt du traitement (165).

Inhibiteur de Bcl-2

Le vénétoclax est une molécule orale qui agit sur la cascade de l'apoptose. Il inhibe sélectivement la liaison de Bcl-2 (anti-apoptotique) à Bim, ce dernier se liant ensuite à Bax pour induire la mort cellulaire. Ce médicament a obtenu l'AMM en 2016 pour le traitement des patients en rechute ou intolérants aux BCRi et chez les patients porteurs d'une anomalie TP53 en rechute. Les études menées chez des patients préalablement lourdement traités ou ayant déjà reçu un inhibiteur du BCR montrent toutes un taux de réponse globale autour de 80 %, avec, contrairement aux résultats obtenus avec les autres molécules ciblées, environ 20 % de réponses complètes avec maladie résiduelle indétectable, c'est-à-dire, la disparition du clone tumoral en immunophénotypage. Cette molécule présente des effets indésirables différents des inhibiteurs de tyrosine kinase : syndrome de lyse tumorale à son introduction, nécessitant une augmentation de dose par paliers en hospitalisation, et toxicité hématologique sur les 3 lignées. Une étude récente sur la LLC chez les sujets âgés et à haut risque montre l'efficacité de la combinaison des 2 molécules Ibrutinib et Venetoclax qui ont une action synergique, avec une réponse complète plus rapide comparativement aux autres traitements (166).

L'utilisation de ces nouvelles molécules disponibles par voie orale induit progressivement un changement des pratiques dans le suivi des patients, qui sera en majorité ambulatoire. Du fait de nombreux effets secondaires et des possibles interactions médicamenteuses, il est nécessaire d'organiser un suivi adapté, qui implique de nouveaux intervenants dans le parcours de soin du patient : conciliation médicamenteuse avec un pharmacien à la primoprescription, suivi téléphonique par une infirmière de liaison au sein des services d'hématologie, meilleure communication ville-hôpital avec implication du médecin généraliste (167, 168).

4.5.2.1.2.3. Les CART CELLS

Un **récepteur antigénique chimérique** (CAR) est une molécule créée en laboratoire pour permettre aux cellules immunitaires de reconnaître et de cibler des protéines présentes à la surface d'autres cellules, notamment les cellules tumorales. Des lymphocytes du patient sont prélevés puis génétiquement modifiés pour leur faire exprimer un récepteur CAR spécifique d'un antigène exprimé par les cellules tumorales du patient. Les cellules immunitaires peuvent alors reconnaître et tuer les cellules cancéreuses et sont réintroduites dans le patient (169).

Un premier rapport utilisant un vecteur lentiviral exprimant un récepteur antigénique chimérique (CAR) avec une spécificité pour l'antigène des cellules B CD19, couplé avec CD137 (un récepteur costimulateur dans les cellules T) et CD3-zeta (un composant de transduction du signal de l'antigène du récepteur des cellules T) a montré une efficacité très impressionnante (32). Des études ont montré l'efficacité des CART cells dans les LLC réfractaires, donnant un taux de réponse complète satisfaisant, avec une amélioration de la survie sans progression et la survie globale, et une réduction des effets secondaires (33, 34).

4.5.2.2. Place de l'allogreffe de CSH

Des études menées par l'EBTM (European society for Blood and Marrow Transplantation) ont permis de définir deux groupes de patients à haut risque, pouvant bénéficier d'une allogreffe : LLC en rechute dans les 24 mois suivant un traitement par analogue des purines et LLC avec présence d'une altération de TP53 (170).

L'émergence des nouvelles thérapies a complètement remis en question la place de l'allogreffe.

En première ligne en cas d'altération de TP53, il n'est plus recommandé de proposer une allogreffe. En cas d'évolution sous BCRi et chez les patients répondeurs au vénétoclax, l'allogreffe peut être proposée, notamment chez les patients jeunes et en cas de rechute malgré BCRi et vénétoclax, l'allogreffe est indiquée (171).

4.5.3. Indications

Le traitement dans la LLC a parcouru un long chemin depuis l'avènement de la monothérapie avec des agents alkylants tels que le chlorambucil avec ou sans prednisone, analogues des purines tels que fludarabine, ou une combinaison de fludarabine avec du cyclophosphamide et plus tard l'association avec le Rituximab dans le cadre de la chimio-immunothérapie avec RFC à la fin des années 2000. La **Figure 25** présente un aperçu des progrès réalisés dans le traitement de la LLC depuis la fin des années 1950 jusqu'à ce jour(29).

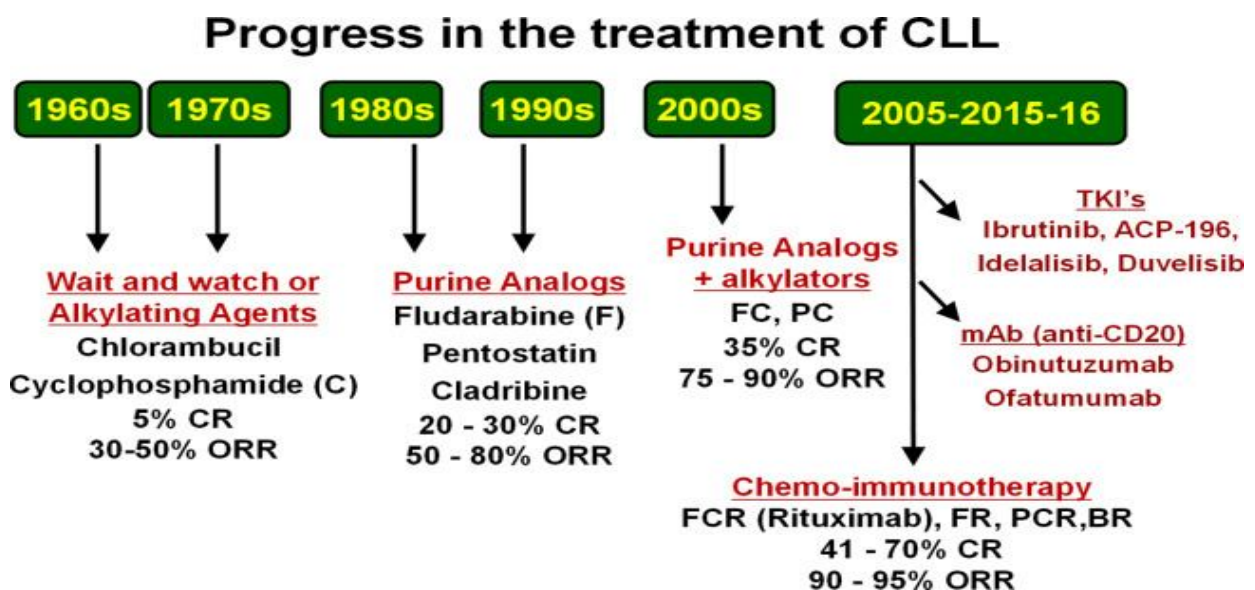


Figure 25: Chronologie du développement de diverses modalités !
de traitement dans la LLC (29)

4.5.3.1. Evaluation pré-thérapeutique

Les critères d'initiation du traitement dépendent de plusieurs paramètres à savoir : Le stade clinique de la maladie ; les symptômes du patient ; la condition physique (PS) et les comorbidités du patient, surtout en ce qui concerne la toxicité potentielle du traitement à initier ; le risque génétique de la leucémie ; et la situation de traitement (première vs deuxième ligne, réponse vs non-réponse jusqu'au dernier traitement)(5). Ceci nécessite donc une évaluation pré-thérapeutique.

En pratique générale, les patients atteints d'une maladie asymptomatique à un stade précoce (Rai 0, Binet A), doivent être surveillés sans traitement (Abstention thérapeutique), sauf s'il y a des preuves de progression de la maladie ou de symptômes liés à la maladie. Nombreuses études ont montré que le traitement des patients à un stade précoce la maladie n'entraîne pas de bénéfice de survie (152, 153); par conséquent, une thérapie anti-leucémie précoce, y compris avec les inhibiteurs de la signalisation BCR ou les antagonistes de BCL2, seuls ou en association avec des anticorps monoclonaux, n'est actuellement pas indiquée.

Bien que les patients à risque intermédiaire (stades 1 et 2) et à haut risque (stades 3 et 4) selon la classification Rai ou au stade Binet B ou C bénéficient généralement d'une initiation du traitement, certains de ces patients (en particulier Rai risque intermédiaire ou stade Binet B) peuvent être surveillés sans thérapie jusqu'à ce qu'ils aient des preuves de progression ou de maladie symptomatique (résumée comme «**maladie active**»).

Les critères de la maladie active constituent donc les indications thérapeutiques (au moins un des critères suivants doit être respecté) établis par l'IWCLL (3) :

- Insuffisance médullaire progressive avec développement ou aggravation d'une anémie ($Hb < 10$ g/dL) et/ou d'une thrombopénie (plaquettes < 100 G/L) ;

- Splénomégalie massive (> 6 cm sous le rebord costal) ou splénomégalie progressive ou symptomatique ;
- Ganglions de grande taille (> 10 cm de diamètre) ou adénopathie progressive ou symptomatique ;
- Lymphocytose progressive avec augmentation de plus de 50 % en 2 mois ou temps de doublement lymphocytaire (LDT) < 6 mois. Chez les patients ayant un taux de lymphocytes initial < $30.10^9/L$, la LDT ne peut être utilisé comme seule indication de traitement. Les facteurs augmentant la lymphocytose comme une infection ou une corticothérapie systémique doivent être exclus ;
- Complications auto-immunes, y compris anémie ou thrombopénie, peu sensibles aux corticostéroïdes ;
- Atteinte extra ganglionnaire symptomatique (peau, rein, poumon, rachis) ;
- présence de signes généraux ou symptômes B définis par la présence d'au moins un des signes suivants :
 - Perte de poids non volontaire de plus de 10 % dans les 6 mois précédents,
 - Fatigue significative (ECOG \geq à 2 : impossibilité de travailler ou de réaliser les activités usuelles),
 - fièvre > 38° C durant 2 semaines sans infection documentée,
 - sueurs nocturnes pendant plus d'un mois sans infection documentée.

Les patients doivent aussi être évalués selon leur condition physique et comorbidité («**Fitness** ») (172) :

- Les patients ayant une bonne condition physique telle que définie par une fonction rénale normale (clairance de créatinine > 70 ml/min) et un faible score CIRS ≤ 6 sont dits « **Fit** » ou « **go-go** »)
- Les patients qui ont une charge de comorbidité élevée (score CIRS > 6) et/ou une altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine <70 ml/ min) sont dits « **unfit** » ou « **slow go** ».

Dans notre étude les principales indications thérapeutiques étaient les adénopathies massives et progressives et l'insuffisance médullaire progressive, de même que dans la série de Mato et al. (94).

4.5.3.2. Prise en charge des patients asymptomatiques

Lorsque le patient ne montre aucun signe de maladie active, la thérapie antinéoplasique n'est pas recommandé, mais le patient est surveillé et suivi sans traitement. Ainsi, l'ancienne stratégie dite «**Watch and Wait** » (attendre et observer) devrait être transformé en « **Watch and Investigate** » (observer et explorer). Cette stratégie est basée sur les preuves recueillies dans des essais randomisés au cours des années 1980, quand il a été démontré que le traitement à base de Chlorambucil ne contribuait pas à une survie plus longue, en outre, malgré la relative facilité à contrôler les symptômes et à atteindre une rémission clinique, la survie globale était légèrement pire (173, 174). Cependant, les essais en cours, qui comprennent de nouveaux agents et / ou combinaisons, peuvent changer ce concept, mais il faudra du temps puisque ces les essais nécessitent un suivi prolongé.

Alors que pour ces patients, des médicaments antinéoplasiques ne sont pas recommandés, les soins standards devraient inclure la prophylaxie des infections comme la grippe annuelle et le pneumocoque tous les 5 ans, et un traitement précoce en cas d'infection.

La stratégie « Wait and Watch » a été appliquée chez 16 de nos patients (31,4%) qui sont régulièrement suivis en consultation pour suivre l'évolution de leur maladie. 41,3% des patients dans la série indienne de Deepesh et al. restaient aussi en observation sans traitement (54).

4.5.3.3. Prise en charge des patients symptomatiques

4.5.3.3.1. Traitement de première ligne

Chez les patients avec une maladie active, un **traitement de première ligne** doit être instauré. Dans cette situation, le choix du traitement se fait en fonction du «Fitness » des patients :

Patients Fit sans del (17p)

Pour les patients en bonne condition physique (patients « **Fit** » ou « **go-go** ») telle que définie par une fonction rénale normale (clairance de créatinine > 70 ml/min) et un faible score CIRS ≤ 6 (172), une immunochimiothérapie combinant le **RFC** constitue le **Gold standard**. Après des résultats préliminaires issus d'études de phase II aux États-Unis (175), et grâce à une étude européenne de phase III (CLL8) dirigée par le groupe allemand GCLLSG (German CLL Study Group)(176), ce traitement a été démontré pour atteindre un taux de réponse élevé (taux de réponse global 90%, avec une réponse complète 40%) et conférer un avantage significatif en termes de survie sans progression et de survie globale par rapport à la chimiothérapie standard FC (fludarabine et cyclophosphamide).

Des résultats actualisés basés sur un suivi plus long ont montré qu'une proportion significative de patients reste sans maladie détectable 10 ans après la fin du traitement.

Ce résultat impressionnant a un prix, car l'étude randomisée de Hallek et al. a décrit une incidence plus élevée de neutropénie de grade 3-4 (177), et des études de suivi ont décrit une fréquence augmentée d'infections bactériennes et virales pendant 2 ans après la fin du traitement (177). De plus, la toxicité potentielle de cette association pour les cellules de la moelle osseuse suscite certaines inquiétudes. Il est maintenant activement débattu si le schéma de traitement standard, comprenant 6 cycles, peut être réduit en toute sécurité à 3 ou 4 cycles sur la base de l'évaluation de la Maladie Résiduelle Minimale (MRD) visant à réduire la toxicité sans compromettre l'efficacité (178).

Les options alternatives pour le traitement de première ligne dans cette catégorie de patients incluent l'utilisation de bendamustine + rituximab (BR) (179). Cette combinaison a récemment été comparée avec le RFC dans un essai GCLLSG randomisé (CLL10) et a montré une meilleure tolérance au BR, mais un taux de réponse complète plus faible et une survie sans progression globale plus courte par rapport au RFC (180).

Patients unfit sans del (17p)

Les patients « **unfit** » ou « **slow go** » sont caractérisés par une charge de comorbidité élevée (score CIRS > 6) et/ou une altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine <70 ml/ min). Cette catégorie comprend la grande majorité des patients atteints de LLC, compte tenu de l'âge médian au moment du diagnostic et du fait que les patients pourraient avoir besoin d'un traitement même des années après le diagnostic. En Europe, ces patients étaient généralement traités avec l'agent alkylant Chlorambucil en monothérapie. Cette stratégie présente plusieurs avantages, notamment une administration orale, un faible coût et une bonne tolérabilité. Néanmoins, ce médicament est associé à un faible taux de réponse (avec ou sans rémission complète) et à une survie sans progression courte et semble augmenter à long terme le risque de myélodysplasie et/ou de leucémie myéloïde aiguë liées au

traitement. De nouvelles tentatives ont été menées pour améliorer la lutte contre la maladie en remplaçant le Chlorambucil par des analogues de la purine, en particulier la fludarabine. Bien qu'une augmentation du taux de réponse complète ait été démontrée, les patients âgés traités avec la fludarabine se portaient moins bien que ceux traités avec du chlorambucil en termes de survie globale (181). Ces résultats ont conduit à des études de phase III testant la combinaison du Chlorambucil avec des anticorps anti-CD20, ce qui a pu améliorer considérablement le taux de réponse et la survie sans progression, en maintenant un profil d'effets secondaires favorable (182). La principale toxicité associée à l'administration d'anti-CD20 était due à des réactions liées à la perfusion, principalement de grade 1 et 2, plus fréquentes avec la première ou la deuxième perfusion, et à une augmentation de la neutropénie de grade 3 et 4 sans augmenter le risque d'infection. La profondeur de la réponse a été considérablement améliorée et les combinaisons de Chlorambucil + Obinutuzumab et de Chlorambucil + Ofatumumab ont pu atteindre des rémissions avec maladies résiduelles minimales négatives dans près de 20% dans l'étude de Goede et al. (182) et 10% dans la série de Hillmen et al. (183). Sur la base de ces résultats, les deux anticorps anti-CD20 ont été récemment approuvés pour le traitement de première ligne des patients atteints de LLC en association avec le Chlorambucil. Cependant, la monothérapie avec chlorambucil, cyclophosphamide ou fludarabine reste utilisée dans les pays pauvres en ressources en raison de son faible coût.

Patients avec del (17p)

La catégorie des patients à **haut risque** est principalement représentée par les patients présentant une délétion 17p et/ou une mutation du TP53 (184). Si ces altérations sont détectées chez des patients atteints d'une maladie évolutive nécessitant un traitement, elles sont associées à un pronostic sombre et il n'existe aucun traitement standard capable de surmonter cette évolution clinique défavorable, vu que la fludarabine, les alkylants et le Rituximab sont peu efficaces avec de rares réponses

complètes et des durées de réponse courte. Pour cette raison, de nouveaux agents agissant indépendamment de la voie TP53 sont indiqués et la transplantation allogénique de cellules souches doit être envisagée tôt au cours de l'évolution de la maladie. Les patients peuvent également bénéficier d'associations à base d'alemtuzumab, bien que la durée de la réponse soit encore courte ; la combinaison d'alemtuzumab et de stéroïdes à haute dose s'est avérée très efficace dans cette population avec une réponse globale jusqu'à 90% et un taux de réponse complète jusqu'à 65% (185, 186).

Plus récemment, de nouveaux inhibiteurs de kinase ont été approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) et l'Agence Européenne des médicaments (EMA) en première ligne pour les patients avec délétion de 17p (si la chimiothérapie est contre-indiquée). Les agents approuvés comprennent l'**Ibrutinib** (420 mg / jour Per os) qui inhibe de manière irréversible la BTK (Bruton-tyrosine kinase) et l'**Idelalisib**, inhibiteur de PI3K (150 mg deux fois par jour per os)(187).

Dans notre étude le traitement de première ligne était basé sur le protocole RFC chez 20 patients soit 39,2% des cas ; 8 patients (15,68%) ont été traités par Chlorambucil et l'association Rituximab-Chlorambucil ; et le reste des patients a bénéficié des protocoles CHOP et COP (**Figure 14**). Dans la série de Mato et al., l'immunochimiothérapie à base de RFC était également le plus utilisé des traitements de première ligne soit chez 37,4% de leurs patients ; dans 5,7% des cas ils ont utilisé l'immunochimiothérapie à base de Chlorambucil ; et les protocoles CHOP et COP concernaient 3,7% des patients. Les autres traitements de première ligne comprenaient l'immunochimiothérapie à base de Bendamustine et la monothérapie par anti-CD20 (Ofatumumab). L'étude algérienne de Moueden et al., menée au CHU d'Oran concernait 70 patients LLC parmi lesquels 28 ont bénéficié de l'immunochimiothérapie mais 12 (17,1%) ont eu le protocole RFC et 16 (22,85%) ont eu l'association Bendamustine-Rituximab. La chimiothérapie COP et CHOP concernait 15,7% de leurs patients (93).

La chimiothérapie reste la plus utilisée des traitements en Afrique tropicale en raison des moyens limités comme le témoigne l'étude de Koffi et al. en Côte d'Ivoire avec 39,9% des cas ayant bénéficié d'une monothérapie par Chlorambucil, le reste des patients ayant reçu les protocoles COP et CHOP (188).

4.5.3.3.2. Traitement de deuxième ligne et ultérieur

Le traitement de deuxième ligne et ultérieur concerne les patients en rechute ou les LLC réfractaires. Il n'y a pas de traitement standard pour les patients en rechute et le choix du schéma repose principalement sur la durée de la réponse au traitement de première ligne, la condition physique du patient et les effets secondaires rencontrés avec la thérapie précédente.

Dans la pratique quotidienne, les patients traités par des combinaisons d'immunochimiothérapie de première ligne, ayant une durée de réponse de plus de 24 à 36 mois, doivent recevoir les mêmes combinaisons (176).

Les patients qui rechutent dans les 24 à 36 mois après la fin du traitement et les patients réfractaires (définis comme ceux présentant une maladie stable ou évolutive après le traitement ou les rechutes dans les 6 mois après avoir terminé une association à base de fludarabine) représentent un défi clinique et doivent toujours être pris en compte pour les inscriptions dans les essais cliniques. Bien sûr, ils ne doivent pas être retraités avec le schéma thérapeutique de première ligne et l'évaluation de la réponse doit être soigneusement effectuée afin d'interrompre précocement un traitement inefficace et d'éviter des toxicités dénuées de sens. Les options qui peuvent être utilisées sont les suivantes :

- Combinaisons à base d'alemtuzumab: la combinaison de Fludarabine et d'alemtuzumab a été testée dans des essais cliniques de phase II où elle a pu atteindre plus de 80% de réponses et 30% de réponse complète (189, 190).

- Les stéroïdes à forte dose associés à un anticorps monoclonal anti-CD20 : la combinaison de méthylprednisolone (1 g /m² pendant 3 à 5 jours) avec une dose élevée de rituximab (rituximab 375 mg / m² jours 1, 8, 15) toutes les 4 semaines a montré des réponses précieuses mais de courte durée (191).
- L'Ibrutinib : il a montré un taux de réponse global impressionnant dans le cadre des LLC en rechute ou réfractaires et également chez les patients présentant une maladie à haut risque (jusqu'à 88% de survie sans progression et 90% de survie globale à 6 mois)(192).
- Idelalisib: il a montré une grande efficacité en association au rituximab, en particulier chez les patients porteurs de mutations del17p et / ou TP53 (193).
- Le Venetoclax en monothérapie ou en association avec le rituximab
- Transplantation de cellules souches allogéniques à visée curative (194).

Nous avons noté dans notre étude 20 cas de rechute soit 58,8% des patients traités. 11 des cas de rechute faisaient partie des patients traités par RFC. Le traitement de 2eme ligne incluait le protocole RFC chez 7 patients et l'immunothérapie par Chlorambucil chez 6 patients. 13 patients ont reçu un traitement de 3eme ligne dont 3 traités par Ibrutinib.

4.5.3.4. Réponse au traitement et survie

4.5.3.4.1. Critères de réponse

L'évaluation de la réponse au traitement devrait se faire au moins 2 mois après la fin de la thérapie. Pour définir la réponse à la thérapie, 2 groupes de paramètres doivent être évalués et documentés: les paramètres du groupe A évaluent la charge tumorale lymphoïde et les symptômes organiques; les paramètres du groupe B évaluent le système hématopoïétique (**Tableau 23**) (3).

Tableau 23: Définition de la réponse après traitement des patients LLC

Groupe	Paramètres	CR	PR	PD	SD
A	Nœuds lymphoïdes	Aucun ≥ 1.5 cm	Diminution $\geq 50\%$ de la taille initiale	Augmentation $\geq 50\%$ de la taille initiale or de la réponse	Changement de -49% à $+49\%$
	Taille Foie et/ou rate	Rate normale < 13 cm; pas d'hépatomégalie	Diminution $\geq 50\%$ de la taille initiale	Augmentation $\geq 50\%$ de la taille initiale or de la réponse	Changement de -49% à $+49\%$
	Symptômes constitutionnels	Aucun	Aucun	Aucun	Aucun
	Taux de lymphocytes circulants	Normal	Diminution $\geq 50\%$ du taux initial	Augmentation $\geq 50\%$ du taux initial	Changement de -49% à $+49\%$
B	Plaquettes	$\geq 100 \times 10^9/L$	$\geq 100 \times 10^9/L$ ou augmentation $\geq 50\%$ de la valeur de base	Diminution $\geq 50\%$ du taux de base secondaire à la LLC	Changement de -49% à $+49\%$
	Hémoglobine	≥ 11.0 g/dL (sans transfusion et sans érythropoïétine)	≥ 11 g/dL ou augmentation $\geq 50\%$ de la valeur de base	Diminution ≥ 2 g/dL de la valeur de base secondaire à la LLC	Augmentation < 11.0 g/dL ou $< 50\%$ de la valeur de base, ou diminution < 2 g/dL
	Moelle osseuse	Normocellulaire, pas de cellule LLC, pas de nodule lymphoïde B	Présence de cellules LLC, ou de nodules lymphoïdes B, or non évaluée	Augmentation des cellules LLC $\geq 50\%$ sur des biopsies successives	Aucun changement dans l'infiltration médullaire

CR : rémission complète (tous les critères doivent être remplis);

PD : maladie évolutive (au moins 1 des critères du groupe A ou du groupe B doit être rempli);
 PR : rémission partielle (pour une PR, au moins 2 des paramètres du groupe A et 1 paramètre du groupe B doivent s'améliorer s'ils étaient précédemment anormaux; si seulement 1 paramètre des deux groupes A et B est anormal avant le traitement, 1 seul doit s'améliorer);
 SD : maladie stable (tous les critères doivent être remplis; les symptômes constitutionnels seuls ne définissent pas la PD).

La réponse globale (OR) a été obtenue chez 27 des 35 patients traités soit 77,14% des cas. la réponse était complète (CR) chez 21 patients (60%), dont 15 dans le groupe des patients traités par RFC en 1ere ligne (**Tableau 15**). Six patients ont obtenu une réponse partielle (PR) et nous avons noté 8 cas (22,86%) de non réponse au traitement de 1ere ligne. La réponse au traitement de nos patients est moindre que les données de la littérature (5) probablement à cause du stade avancé des LLC de nos patients et du fait que bon nombre de facteurs pronostiques ne sont pas évalués (mutation TP53, statut IGVH, ZAP 70) pour choisir la meilleure thérapeutique. Nos résultats étaient similaires à ceux des autres pays en voie de développement. La série indienne avait une réponse globale de 90% après le traitement de première ligne, la majorité de leurs patients ayant reçu l'association Bendamustine-Rituximab (54). En Afrique subsaharienne, la série de Koffi et al. avait 52% de leurs patients avec une CR et 30% de PR, le Chlorambucil étant l'agent le plus utilisé (188).

4.5.3.5. La MRD (Maladie Résiduelle Minimale)

L'éradication complète de la leucémie est une fin souhaitée dans le traitement de la LLC. L'utilisation de la cytométrie en flux multicolore sensible, de la PCR ou du séquençage de nouvelle génération peut détecter la MRD chez de nombreux patients qui ont obtenu une réponse clinique complète. Des essais cliniques prospectifs ont fourni des preuves substantielles que les thérapies qui sont capables de l'éradication de la MRD entraînent généralement une amélioration des résultats cliniques (195, 196).

Deux méthodes sont actuellement standardisées et considérées équivalentes pour la détection de la maladie résiduelle minimale, avec un seuil de détection d'une cellule leucémique sur 10 000 leucocytes (sensibilité de 10^{-4}) (197). Cependant, seule la cytométrie en flux (CMF) est pratiquée en routine en France, du fait du coût élevé et de la mobilisation importante du laboratoire nécessaire à la technique de PCR (polymerase chain reaction) (198).

La technique basée sur la cytométrie en flux typique comprend un panneau de 6 marqueurs (CD19, CD20, CD5, CD43, CD79b et CD81) . Le seuil de 10^{-4} (< 1 lymphocyte/ 10 000 GB dans le sang périphérique ou dans la moelle osseuse) reste celui servant à définir une maladie résiduelle minime indétectable (MRD-neg), soit un patient en rémission (197).

Plusieurs études ont démontré que la négativité de la MRD est un puissant prédicteur de la survie sans progression et globale, surtout lors de l'utilisation du RFC (195) ou de l'alemtuzumab (199), et ce serait un objectif souhaitable dans la stratégie de traitement chez les patients jeunes et "Fit" atteints de LLC (30).

Aujourd'hui l'évaluation de la MRD ne fait pas encore partie des recommandations pour la pratique clinique de routine mais les essais cliniques visant à maximiser la profondeur des rémissions devraient inclure au moins un test pour évaluer la MRD, car la confirmation de l'absence de leucémie à l'aide de ces tests sensibles a un impact pronostique fort et positif (200).

4.5.3.6. La Survie

En France, la survie relative (SR) à 5 ans des patients atteints de LLC enregistrés entre 1989 et 2004 était de 78 % chez la femme et 75 % chez l'homme à 5 ans ; elle était de 59 % chez la femme et de 52 % chez l'homme à 10 ans selon les données de l'institut de veille sanitaire(35). Une étude rétrospective réalisée sur la période 2005–2010 chez 5000 patients, montre que la survie relative 5 ans après le diagnostic était de 83 % (36). La SR à 5 ans s'améliore, passant de 76 % pour les cas diagnostiqués en 1989 –1993 à 83 % pour les cas diagnostiqués en 2005–2010. La survie globale à 10 ans s'améliore aussi et passe de 59 % pour les cas diagnostiqués en 1989– 1993 à 63 % pour les cas diagnostiqués en 1999–2004.

Les données du SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), aux États-Unis montrent aussi avec une amélioration de la SR à 5 ans passant de 69 % (1980–1984) à 75 % (2000–2004) (37). La survie globale chez les sujets avec une LLC est inférieure à celle de sujets du même âge sans LLC, sauf chez les patients de plus de 75 ans. L'amélioration de la survie est liée à une meilleure prise en charge des patients notamment la prise en compte des comorbidités et des facteurs pronostiques, la standardisation des traitements de première ligne chez les sujets jeunes par des immuno-chimiothérapies, et l'apparition de nouvelles molécules.

Dans notre série, la médiane de suivi était de 36 mois, les médianes de PFS (Survie sans progression) et d'OS (Survie globale) étaient respectivement de 36 mois et 102 mois. L'OS à 36 mois était de 85% et la PFS était de 60%. Nous avons également relevé 11 décès (21,6%) .

Les patients mis sous le protocole RFC dans notre étude avaient une PFS et une OS respectivement de 60% de 82,5% après 36 mois de suivi. L'étude de Lepretre et al. en 2012 sur le protocole RFC avait, après une médiane de suivi de 38 mois une PFS et OS à 3 ans respectivement de 82,6% et 90% (201). Dans l'essai clinique de phase 3 CLL8 menée par l'équipe de Hallek et al., la PFS était de 65% et la survie globale de 87% après un suivi de 3 ans, dans le groupe des patients traités par RFC (177).

Dans des mises à jour récentes de l'essai CLL8 et la cohorte des patients du MD Anderson traités par RFC, un très bon résultat a été démontré pour des sous-groupes spécifiques de patients. C'étaient en particulier ceux qui avaient un profil IGVH muté, del (13q), trisomie 12 ou del (11q), ou les patients ayant obtenus une rémission MRD négative. Ces patients semblaient obtenir des rémissions très durables et un très bon taux de survie globale après traitement par RFC (202). Dans l'essai du MD Anderson, un plateau était observé sur la courbe de la PFS chez les patients avec le profil IgHV muté, sans rechute au-delà de 10,4 ans chez 42 patients (203).

4.6. Complications de la LLC

4.6.1. Complications infectieuses

Les patients atteints de LLC sont à risque accru d'infection en raison de l'atteinte du système immunitaire, qui pourrait être liée à la maladie elle-même et/ou aux conséquences de la thérapie. Le taux d'infection après le traitement peut être utilisé pour évaluer les effets immunosuppresseurs relatifs à une thérapie. L'étiologie de l'infection doit être signalée et catégorisée comme bactérienne, virale ou fongique, et comme prouvées ou probable. La gravité des infections doit être notifiée comme mineur (nécessitant un traitement antimicrobien oral ou symptomatique seul), majeur (nécessitant une hospitalisation et un traitement antimicrobien), ou mortel (décès à la suite l'infection) (3).

Dans notre série 17 patients (33,3%) ont eu des complications infectieuses diverses, qu'elles soient d'origine bactérienne, virale ou fongique; ou de localisation urinaire, broncho-pulmonaire, digestive, sphère ORL, vasculaire (veinites) ou encore génitale (1 cas d'herpès génital).

Une attention particulière doit être accordée à la surveillance des infections opportunistes telles que le *Pneumocystis jirovecii* ou les Herpesviridae (virus de l'herpès simplex, virus varicelle-zona, cytomégalovirus, virus Epstein-Barr), ou encore la cryptococcose. Les patients recevant des anticorps anti-CD20 peuvent avoir la réactivation des infections par le VHB ; le statut sérologique du VHB doit donc être évalué avant le traitement avec de tels agents et une prophylaxie antivirale appropriée doit être instaurée chez les patients avec antécédent d'infection par le VHB (204).

La leucoencéphalopathie multifocale progressive a été signalée chez quelques patients atteints de la LLC, traités par anti-CD20 ; par conséquent, les infections par le virus JC doivent être exclues dans des situations de symptômes neurologiques imprécis (205, 206).

Des revues intéressantes concernant la prévention et le traitement des infections ont été publiés récemment (207, 208), même si aucune étude randomisée ne montre que la vaccination peut altérer le taux d'infection ou l'évolution des infections acquises dans la LLC. Il est généralement recommandé d'effectuer des vaccinations de routine avant le début du traitement si possible. Les vaccins permettent d'avoir des taux raisonnables de séroprotection et de séroconversion chez les patients cancéreux immunodéprimés, avec des effets secondaires minimes (208).

Les vaccins conjugués se sont révélés hautement immunogènes et doivent être privilégiés, si disponibles, chez les patients atteints de la LLC. Les vaccins contre la grippe saisonnière et le H1N1 peuvent être recommandés, compte tenu de la gravité de la pandémie H1N1 et de l'impact de la grippe chez les patients atteints de la LLC immunodéprimés (209). Par contre les vaccins vivants sont contre-indiqués chez les patients atteints de la LLC, car graves et des complications fatales ont été signalées (207).

L'hypogammaglobulinémie (faibles taux sériques d'IgG et d'IgA avec IgM variable) est une complication bien connue associée à la LLC. Des études ont montré que l'utilisation prophylactique de les immunoglobulines diminue le taux d'infections bactériennes et prolonge le délai de la première infection, mais ne produit pas de différences dans la survie ou d'autres paramètres d'évolution de la maladie (207). Par conséquent, l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses ne peut pas être systématiquement recommandée, mais doit être réservée aux situations individuelles d'hypogammaglobulinémie avec infections répétées.

✚ Un nouvel élément à intégrer dans la prise en charge: La COVID 19

Un nouveau coronavirus (2019-nCoV), responsable d'une pandémie en 2020, a été identifié pour la première fois à Wuhan en Chine en fin décembre 2019 et pourrait influencer la prise en charge de patients atteints d'hémopathies malignes, plus précisément de LLC (210).

La COVID-19 (Corona Virus Disease 2019) est un betacoronavirus à ARN de la famille des Coronaviridae et de la sous famille des Coronavirinae, de structure similaire au SARS-CoV qui fut responsable d'une épidémie en 2003 (211). De transmission aérienne directe ou par contact avec des surfaces contaminées, elle est responsable d'une infection respiratoire qui peut être sévère chez les sujets âgés, en cas déficit immunitaire et de comorbidités, ce qui correspond à la majorité de nos patients atteints de LLC.

La pandémie de la COVID-19 affecte tous les secteurs de la vie (Economie, transport, Travail, Santé...) à un niveau mondial. Nos patients sont non seulement susceptibles de développer des formes sévères de la maladie, mais aussi le problème se pose sur l'accessibilité aux soins – du fait les patients doivent limiter autant que possible leurs venues à l'hôpital – et l'approvisionnement en produits non disponibles au Maroc. Ceci pousse à repenser les méthodes de suivi de nos patients.

Outre le fait que nos malades doivent respecter scrupuleusement les mesures "barrières" (Port de masque, lavage de main,...), ils doivent aussi limiter leurs déplacements, notamment vers l'hôpital pour éviter une contamination (212).

Une question se pose sur la possibilité d'interrompre un traitement en cours en particulier la chimiothérapie ou l'immuno-chimiothérapie. La LLC étant une affection de faible malignité, le traitement peut être différé ou on peut avoir recours à d'autres alternatives (thérapies orales) comme l'Ibrutinib. Aucune donnée n'incite à suspendre une thérapie orale, pour laquelle le patient peut être suivi par téléconsultation ou consultations téléphoniques (213).

Pour limiter les venues à l'hôpital, les perfusions d'immunoglobulines intraveineuses pourraient être administrées en ville, voire remplacées par des

immunoglobulines sous-cutanées. Un autre problème se pose sur l'approvisionnement en produits sanguins labiles (PSL) dont les stocks sont limités en cette période d'épidémie, et donc les prescriptions et la gestion doivent être faites de façon plus vigilante et économe (212).

4.6.2. Complications auto-immunes

Les complications auto-immunes sont bien connues dans la LLC, survenant chez 10% à 25% des patients à un moment donné au cours de l'évolution de la maladie (214).

L'auto-immunité dans la LLC cible principalement les constituants sanguins et l'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) est la forme la plus courante de désordre auto-immun. En effet, la LLC est la cause la plus courante d'AHAI et même dans des cas sporadiques il existe une proportion avec un faible nombre de cellules circulants ayant un phénotype LLC (215).

La thrombopénie immune (PTI) est aussi fréquente dans la LLC, mais de diagnostic difficile ; le myélogramme montre la présence de mégacaryocytes en nombre normal ou augmenté mais son interprétation est rendue difficile par l'infiltration lymphoïde (204).

Dans un certain nombre de cas on peut avoir une association d'AHAI et de PTI, connue sous le nom de syndrome d'Evans (216).

L'érythroblastopénie est beaucoup plus rare et correspond à une hémolyse de la lignée rouge à un stade de précurseur.

11 de nos patients (21,56%) ont présenté des complications d'ordre hématologique ou auto-immune à type d'AHAI (Anémie Hémolytique Auto-immune) dans 2 cas, de PTI (Purpura Thrombopénique Immunologique) chez 3 patients, d'Erythroblastopénie dans 5 cas, et une hypothyroïdie auto-immune chez 1 patient.

Les affections auto-immunes affectant les tissus non hématologiques sont rares mais bien décrites, et parfois précipitées par les thérapeutiques. De nombreux anticorps peuvent être détectés sérologiquement chez les patients atteints de LLC, mais ne sont que rarement en corrélation avec la maladie clinique. Dans une étude menée par le groupe GIMEMA, 41% des patients atteints de LLC avaient au moins un marqueur positif de l'auto-immunité, par exemple, un anticorps antinucléaire (ANA) ou un facteur rhumatoïde, et 16% de maladies auto-immunes chez les patients atteints de LLC étaient non hématologiques (217). Les affections auto-immunes non hématologiques retrouvées dans la LLC sont les suivantes (204) :

- Angio-oedème
- Pemphigoïde bulleuse / Pemphigus paranéoplasique
- Syndrome de Churg-Strauss
- Thyroïdite auto-immune
- Syndrome néphrotique (Glomérulonéphrite)
- Polyneuropathie
- Syndrome de Sjogren
- Lupus Erythémateux Systémique
- Syndrome de Raynaud
- Vascularite
- Arthrite Rhumatoïde
- Colique ulcéraire

4.6.3. Complications tumorales

Les patients atteints de LLC ont un risque plus élevé de développer d'autres cancers par rapport au terrain (âge et sexe). Une incidence accrue de **cancers secondaires** a été signalée, bien que la contribution relative des régimes de chimio-

immunothérapie reste inconnue. Étant donné que la distribution du second cancer dans la LLC est similaire à celle observée chez les receveurs d'organes solides ou de greffes de cellules souches autologues (avec une incidence particulièrement accrue de mélanome malin, de sarcomes des tissus mous et de cancer du poumon), une hypothèse sur le rôle des désordres immunologiques associés à la maladie a été émise. Les études épidémiologiques ont révélé un risque relatif de cancers secondaires de 2,2 ; les cancers de la peau, de la prostate, du sein, gastro-intestinal, pulmonaire, le mélanome et les lymphomes étant les plus fréquents.

En plus d'un risque accru de survenue, le diagnostic de LLC semble également conférer un pronostic défavorable aux patients atteints d'un deuxième cancer. Une diminution de la survie globale et de la survie spécifique au cancer a été démontrée pour les cancers du sein, rectum, côlon, rein, prostate ou du poumon chez les patients atteints d'une LLC préexistante. En plus du risque lié à la LLC, des combinaisons de chimiothérapie et / ou d'immuno-chimiothérapie pour le traitement de la LLC constituent des facteurs de risque supplémentaires (218).

Le syndrome de Richter est une transformation de la LLC en lymphome diffus à grandes cellules ou plus rarement en lymphome de Hodgkin (219). Observé dans 5 à 10 % des cas, il peut survenir à tous les stades de la maladie mais survient surtout chez les LLC évoluées et préalablement traitées (220).

Plusieurs facteurs de risque ont été décrits pour le développement du syndrome de Richter ; que ce soient les facteurs clinico-biologiques comme le stade 3 ou 4 de Rai, la préexistence d'un gros syndrome tumoral (« bulky »), LDT rapide , les mutations germinales dans les gènes BCL2, CD38 et LRP4 , les mutations somatiques comme la mutation NOTCH1, la trisomie 12, la del(17p) avec mutation du TP53 ou encore le statut mutationnel IgVH notamment le profil non muté (221, 222).

Les présentations cliniques faisant suspecter une transformation en Richter sont multiples ; augmentation rapide de la taille des ADP, présence d'une maladie extranodale, les signes B (fièvre, altération de l'état général), élévation marquée des LDH (219). Le diagnostic de certitude est anatomopathologique, sur biopsie d'adénopathie qui peut être orientée par le PET-Scan. L'utilité du PET-scan est aussi liée à une valeur prédictive négative à 97%, ce qui veut dire qu'une biopsie n'est forcément pas nécessaire en cas de PET-scan négatif (223).

Le pronostic dans le syndrome de Richter est en général défavorable, avec une médiane de survie après transformation de 8 à 16 mois (224).

La démarche thérapeutique consiste en l'administration du protocole CHOP ou R-CHOP, comme dans les 3 cas de notre série, qui a prouvé son efficacité sur la survie et qui confère une balance raisonnable entre activité et toxicité (225, 226). Les nouvelles thérapies comme l'Ibrutinib, l'Acalabrutinib, l'Idelalisib ou le Vénetoclax qui ont montré leur efficacité sur les LLC réfractaires et en rechute sont à l'étude à différents stades pour la prise en charge du syndrome de Richter (225).



5. CONCLUSION

La Leucémie Lymphoïde Chronique est une hémopathie maligne caractérisée par la prolifération monoclonale de lymphocytes B matures dans le sang, la moelle osseuse et les organes lymphoïdes secondaires. Même si elle est la plus fréquente des leucémies de l'adulte dans les pays occidentaux, son incidence augmentant avec l'âge, elle reste rare en Afrique, en Asie et en Amérique du Sud.

Notre étude rétrospective menée au sein de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat nous a permis de cerner le profil clinique, biologique et évolutif de la LLC. C'est une pathologie qui reste longtemps asymptomatique, souvent découverte à un stade avancé dans notre contexte. La standardisation des méthodes de diagnostic et la stadification pronostique ont permis une prise en charge catégorisée des patients.

L'immunochimiothérapie, surtout le protocole RFC administré en première ligne, en respectant les indications, a prouvé son efficacité aussi bien dans notre série que dans la littérature, donnant des réponses plus profondes et une amélioration de la survie.

De nettes avancées ont été effectuées dans la compréhension des mécanismes de la maladie et l'établissement des facteurs pronostiques, ce qui a permis l'émergence de thérapeutiques de plus en plus ciblées sur les éléments intervenant dans la physiopathologie de la LLC.

Même si le terme incurable est toujours utilisé pour la LLC, l'amélioration de la prise en charge permet d'avoir des rémissions plus longues et moins de LLC en rechute ou réfractaires, ce qui augmente la survie et donne des espoirs de guérison de la LLC.

Les agents ciblant la signalisation du BCR et son environnement, notamment l'Ibrutinib, ne sont pas d'usage courant dans notre contexte, mais pourraient intégrer dans l'avenir la prise en charge de première ligne de nos patients.



Résumé

Titre : Etude du profil clinique, biologique, et évolutif de la Leucémie Lymphoïde Chronique au sein de l'HMIMV de Rabat : A propos de 51 cas.

Auteur : AFODOME Komlan Apolinaire Axlakpo

Mots clés : Leucémie lymphoïde chronique, score de Matutes, stades de Binet, score de Rai, protocole RFC.

Objectifs : L'objectif principal de notre étude était dans de décrire les caractéristiques cliniques, biologiques et pronostiques des patients suivis pour LLC au sein de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat (HMIMV). Secondairement notre objectif était d'évaluer la prise en charge de la LLC chez ces patients ; puis de rapporter les résultats du traitement à savoir la réponse au traitement en termes de rémission complète ou partielle et la survie globale.

Patients et Méthodes : Il s'agissait d'une étude rétrospective descriptive, portant sur des sujets adultes, atteints de la LLC et suivis au service d'hématologie clinique de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat.

Résultats : Notre étude incluait 51 patients. La médiane d'âge au diagnostic était de 62,92 ans ; le sex ratio H/F était de 2,92. 74,3% des patients avaient un Performance Status < 2 et le score de comorbidité CIRS-G était faible (≤ 6) dans 98% des cas. Les adénopathies représentaient le maître symptôme soit 68,6% des patients. Au diagnostic 43,1% des cas étaient classés Binet A ; 33% étaient au stade B et 23% au stade C. La del(17p) était l'anomalie cytogénétique la plus fréquente (33%), suivie de la del(13q) et de la trisomie 12. Le traitement a été démarré chez 68,6% des patients ; l'immuno-chimiothérapie à base du protocole RFC (Rituximab-Fludarabine-Cyclophosphamide) était le traitement de première ligne le plus administré (39,2%) et le Chlorambucil a été administré dans 29,4% des cas. Une réponse globale a été obtenue dans 77,14% des cas avec 60% de réponse complète et 17% de réponse partielle. La survie globale était de 85% et la survie sans progression de 60% après une médiane de suivi de 36 mois.

Discussion : La présentation de la LLC chez nos patients est similaire à celle des autres pays d'Afrique, d'Asie et d'Amérique du Sud. Le protocole RFC a montré son efficacité dans le traitement de première ligne ; le Chlorambucil, quoique d'indication limitée dans les pays occidentaux, reste d'usage dans les pays en voie de développement et permet d'obtenir des réponses satisfaisantes. La standardisation des méthodes d'évaluation et de prise en charge de la LLC ont permis d'obtenir des réponses plus profondes et une amélioration de la survie.

Conclusion : La LLC est une pathologie du sujet âgé qui est associée à plusieurs comorbidités. Une découverte précoce par des examens de routine permettrait une prise en charge plus appropriée des patients et pourrait améliorer la survie de ceux-ci. De nouvelles thérapeutiques (exemple de l'Ibrutinib) devraient intégrer dans un avenir proche le traitement de première ligne des patients atteints de LLC.

Abstract

Title: Study of clinical, biological, and progressive profile of Chronic Lymphocytic Leukemia within the HMIMV of Rabat: About 51 cases.

Author: AFODOME Komlan Apolinaire Axlakpo

Key words: Chronic Lymphocytic Leukemia, Matutes score, Binet score, Rai score, RFC protocol

Goal: The main goal of our study was to describe the clinical, biological and prognostic characteristics of patients being treated for CLL at the «Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat »(HMIMV). Secondly, our objective was to assess the management of CLL in these patients; then to report the results of the treatment, namely the response to the treatment in terms of complete or partial remission and overall survival.

Patients and Methods: This was a descriptive, retrospective study on adults with CLL and are followed up in the clinical hematology department of the HMIMV of Rabat.

Results: Our study included 51 patients. The median age at diagnosis was 62.92 years; the sex ratio M / F was 2.92. 74.3% of patients had a Performance Status <2 and the CIRS-G comorbidity score was low (≤ 6) in 98% of the cases. Lymphadenopathy represented the main symptom, with 68.6% of patients. At diagnosis, 43.1% of cases were classified Binet A; 33% were in stage B and 23% in stage C. Del (17p) was the most frequent cytogenetic anomaly (33%), followed by del (13q) and trisomy 12. Treatment was started in 68.6% of patients; chemo-immunotherapy with RFC protocol (Rituximab-Fludarabine-Cyclophosphamide) was the most commonly used first-line treatment (39.2%) and Chlorambucil was administered in 29.4% of cases. A global response was obtained in 77.14% of the cases with 60% of complete response and 17% of partial response. Overall survival was 85% and progression-free survival was 60% after a median follow-up of 36 months.

Discussion: The presentation of CLL in our patients is similar to that of other countries in Africa, Asia and South America. The RFC protocol has proven effective in first line treatment. Chlorambucil, although of limited indication in the western countries, remains of use in the developing countries and provides satisfactory responses. The standardization of assessment and management methods for CLL has resulted in deeper responses and improved survival.

Conclusion: CLL is a pathology of the elderly and is associated with several comorbidities. Early discovery through routine examinations could allow more appropriate care and could improve patient survival. New therapies (such as Ibrutinib) are expected to integrate in the near future as first-line treatment of patients with CLL.

الخلاصة

العنوان: دراسة الملامح السريرية والبيولوجية والتطورية لابيضاض الدم الليمفاوي المزمن في المستشفى الدرسي العسكري بالرباط: حول 51 حالة.

المؤلف: أفودوم كوملان أبولينير أخلاكبو

الكلمات المفتاحية: ابيضاض الدم الليمفاوي المزمن ، مراحل ماتيتس ، مراحل بينيه ، مراحل راي ، بروتوكول RFC.

الأهداف: كان الهدف الرئيسي من دراستنا متمثلاً في وصف الخصائص السريرية والبيولوجية والإنذارية للمرضى المتابعين لابيضاض الدم الليمفاوي المزمن في المستشفى الدرسي العسكري بالرباط (HMIMV). ثانياً ، كان هدفنا تقييم الخطة العلاجية لهؤلاء المرضى. ثم تبين نتائج العلاج ، أي الاستجابة للعلاج من حيث تراجع المرض جزئياً أو كلياً مع تقييم نسبة النجاة العامة.

المرضى والأساليب: كانت هذه دراسة وصفية بأثر رجعي لمرضى بالغين مصابين بابيضاض الدم الليمفاوي تم تتبع حالاتهم في قسم أمراض الدم السريرية بمستشفى محمد الخامس العسكري بالرباط. النتائج: شملت دراستنا 51 مريضاً. كان متوسط

العمر عند التشخيص 62.92 سنة. كانت نسبة الجنس ذكر/أنثى 2.92.

74.3% من المرضى كانت لديهم حالة أداء أقل من 2 وكانت نتيجة الأمراض المشتركة CIRS-G منخفضة (≥ 6) في 98% من الحالات. مثل اعتلال العقد الليمفاوية العرض الأبرز ، فكان متواجداً عند 68.6% من المرضى. عند التشخيص ، تم تصنيف 43.1% من الحالات على أنها في المرحلة A من مراحل بينيه ؛ و 33% كانوا في المرحلة B و 23% في المرحلة C. كانت Del

(17p) هي أكثر حالات الطفرات الوراثية شيوعاً من بين المرضى (33%) ، تليها del

(13q) وتثلث الصبغي 12. بدأ العلاج عند 68.6% من المرضى ؛ كان العلاج المناعي القائم على RFC

(Rituximab-Fludarabine-

Cyclophosphamide) هو العلاج المفضل والأكثر استخداماً (39.2%) كما تم إعطاء Chlorambucil في 29.4% من الحالات. تم الحصول على استجابة شاملة في 77.14% من الحالات من بينها 60% استجابة كاملة و 17% استجابة جزئية. بعد متابعة كان متوسطها 36 شهراً ، كانت نسبة النجاة العامة 85% ونسبة النجاة بدون تقدم للمرض 60%.

المناقشة: كانت أعراض الابيضاض في مرضانا تشبه الأعراض في البلدان الأخرى في أفريقيا وآسيا وأمريكا الجنوبية. أظهر بروتوكول RFC فعاليته كعلاج في الخط الأول، وعلى الرغم من محدودية استخدام الكلورامبيو سيل في البلدان الغربية ، إلا أنه لا يزال قيد الاستخدام في البلدان النامية ويوفر استجابات مرضية. وقد أدى توحيده طرق تقييم وعلاج الابيضاض إلى استجابات أفضل كم حسن من نسب النجاة.

الخلاصة:

ابيضاض الدم الليمفاوي يشكل مرضاً لدى كبار السن و يرتبط بالعديد من الأمراض المصاحبة. الاكتشاف المبكر من خلال الفحوصات الروتينية سيسمح بعلاج أنجع للمريض مما يمكنه من نسبة نجاة أعلى. يجب دمج العلاجات الجديدة (مثل ib Brutinib) إلى علاج الخط الأول للمرضى الذين يعانون من ابيضاض الدم الليمفاوي وذلك في المستقبل القريب.



Annexe 1 : Fiche d'exploitation

IDENTITE DU PATIENT :

- Nom
- Age
- Sexe
- Profession
- Adresse

ANTECEDENTS

- Antécédent personnel de Lymphocytose Monoclonale B
- Facteurs de risque cardio-vasculaire
- Antécédent de radiothérapie
- Notion d'infection à répétition
- Antécédent de syndrome hémorragique
- Hémopathie maligne dans la famille
- Autres...

SCORE CIRIS-G

DATE DE DIAGNOSTIC

SYMPTOMES CLINIQUES

- Syndrome infectieux
- Syndrome hémorragique
- Syndrome tumoral : Adénopathies (Taille, nombre, localisation), Splénomégalie, Hépatomégalie
- Signes B ou signes généraux

PERFORMANCE STATUS(PS)

RESULTATS DE LABORATOIRE

- HEMOGRAMME
 - Globules blancs
 - Polynucléaires neutrophiles
 - Lymphocytes
 - Hémoglobine
 - Plaquettes
 - Réticulocytes
 - Frottis sanguin
- Taux de gammaglobuline
- Dosage de β 2-microglobuline
- LDH
- Sérologies :
 - Hépatite virale B
 - Hépatite virale C
 - VIH

- Test de Coombs

IMMUNOPHENOTYAGE DES LYMPHOCYTES

- CD 5
- CD 19
- CD 20
- CD 23
- CD 22
- CD 79b
- FMC7

SCORE DE MATUTES

IMAGERIE

HISTOLOGIE

MYELOGRAMME/ BIOPSIE OSTEO-MEDULLAIRE

PRONOSTIC

- Classification de Binet
- Classification de Rai
- CLL-IPI
- Temps de dédoublement lymphocytaire inférieur à 12 mois
- Cytogénétique : Caryotype/ FISH
 - Délétion 13q14
 - Délétion 17p
 - Délétion 11q23
 - Délétion du chromosome 6
 - Trisomie 12
 - Mutation TP53

TRAITEMENT

- Abstention thérapeutique/ Surveillance
- Première ligne :
 - Protocole
 - Date de première cure C1
 - Nombre de cures
 - Durée du traitement
 - Complications
 - Durée de la rémission
- Deuxième ligne : Rechute
 - Date de la première rechute
 - Protocole
 - Date de première cure C1
 - Nombre de cures
 - Durée du traitement
 - Complications

- Durée de la rémission
- Troisième ligne
 - Date de la deuxième rechute
 - Protocole
 - Date de première cure C1
 - Nombre de cures
 - Durée du traitement
 - Complications
 - Durée de la rémission

PROGRESSION FREE SURVIVAL PFS

COMPLICATIONS

- Manifestations auto-immunes :
 - Type
 - Avant le diagnostic de LLC
 - Concomitant au diagnostic de LLC
 - Après le diagnostic de LLC
- Toxicité hématologique
- Infections :
 - Nombre d'épisodes infectieux
 - Germe responsable
 - Localisation
- Syndrome de Richter
- Autres

RECU EN MOIS

BESOINS TRANSFUSIONNELS

- EN CGR
- EN PLAQUETTES
- Fréquence de transfusions par mois

ANTIBIOPROPHYLAXIE

- Molécule

Cure d'Ig IV, Nombre de cures

VACCINATION :

- Grippe
- Pneumocoque
- Haemophilus influenza B

DECES :

- Date de décès
- Cause de décès

DATE DES DERNIERES NOUVELLES

Annexe 2 : CIRS - Cumulative Illness Rating Scale

A partir de l'examen du patient et du dossier, évaluez s'il existe une atteinte organique, des troubles fonctionnels et une limitation des activités.

Description des scores

0. Aucun problème: Aucune pathologie n'affecte ce système ou problèmes médicaux antérieurs sans importance clinique
1. Problème léger: Problème actuel léger ou problème antérieur important
2. Problème modéré: Atteinte ou morbidité modérée et/ou nécessitant un traitement (de première ligne).
3. Problème sévère: Pathologie sévère et/ou atteinte constante et invalidante et/ou maîtrise des problèmes chroniques difficile (schéma thérapeutique complexe).
4. Problème très grave: Pathologie extrêmement sévère et/ou traitement immédiat requis et/ou défaillance d'un organe et /ou incapacité fonctionnelle grave.

Système d'organes	Score				
	Aucun problème	Problème léger	Problème modéré	Problème sévère	Problème très grave
1. Cardiaque (cœur uniquement)	0	1	2	3	4
2. Hypertension artérielle (score basé sur la sévérité; les lésions organiques sont cotées séparément)	0	1	2	3	4
3. Vasculo-hématopoïétique (sang, vaisseaux sanguins et cellules sanguines, moelle osseuse, rate, ganglions)	0	1	2	3	4
4. Appareil respiratoire (poumons, bronches, trachée sous le larynx)	0	1	2	3	4
5. Ophtalmologique et ORL (yeux, oreilles, nez, pharynx, larynx)	0	1	2	3	4
6. Appareil gastro-intestinal supérieur (œsophage, estomac et duodénum; pancréas; hors diabète)	0	1	2	3	4
7. Appareil gastro-intestinal inférieur (intestins, hernies)	0	1	2	3	4
8. Hépatique (foie et voies biliaires)	0	1	2	3	4
9. Rénal (uniquement les reins)	0	1	2	3	4
10. Appareil génito-urinaire (uretères, vessie, urètre, prostate, appareil génital)	0	1	2	3	4
11. Téguments musculo-squelettiques (muscles, os, peau)	0	1	2	3	4
12. Nerveux central et périphérique (cerveau, moelle épinière, nerfs; hors démence)	0	1	2	3	4
13. Endocrino-métabolique (y compris diabète, thyroïde ; seins ; infections systémiques ; intoxications)	0	1	2	3	4
14. Troubles psychiatriques / comportementaux (y compris démence, dépression, anxiété, agitation/délire, psychose)	0	1	2	3	4



Références

- [1] Swerdlow S, Campo E, Harris N, Jaffe E, Pileri S, Stein H, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France. International Agency for Research on Cancer. 2008:157-78.
- [2] Bruneau J, Canioni D, Jo Molina T. Révision 2016/2017 de la classification OMS des hémopathies lymphoïdes matures : ce qui va changer dans la pratique quotidienne. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2017;2017(488):39-48.
- [3] Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*. 2018;131(25):2745-60.
- [4] Colunga-Pedraza PR, Gomez-Cruz GB, Colunga-Pedraza JE, Ruiz-Argüelles GJ. Geographic Hematology: Some Observations in Mexico. *Acta Haematologica*. 2018;140(2):114-20.
- [5] Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. *American journal of hematology*. 2019;94(11):1266-87.
- [6] Elidrissi Errahhali M, Elidrissi Errahhali M, Boulouiz R, Ouarzane M, Bellaoui M. Distribution and features of hematological malignancies in Eastern Morocco: a retrospective multicenter study over 5 years. *BMC cancer*. 2016;16:159.
- [7] Damle RN, Wasil T, Fais F, Ghiotto F, Valetto A, Allen SL, et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1999;94(6):1840-7.
- [8] 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 leukemia. *Blood*. 1999;94(6):1848-54.
- [9] Duhren-von Minden M, Ubelhart R, Schneider D, Wossning T, Bach MP, Buchner M, et al. Chronic lymphocytic leukaemia is driven by antigen-independent cell-autonomous signalling. *Nature*. 2012;489(7415):309-12.

- [10] Packham G, Krysov S, Allen A, Savelyeva N, Steele AJ, Forconi F, et al. The outcome of B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia: proliferation or anergy. *Haematologica*. 2014;99(7):1138-48.
- [11] Awan FT, Byrd JC. New strategies in chronic lymphocytic leukemia: shifting treatment paradigms. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2014;20(23):5869-74.
- [12] Woyach JA, Johnson AJ, Byrd JC. The B-cell receptor signaling pathway as a therapeutic target in CLL. *Blood*. 2012;120(6):1175-84.
- [13] Deglesne PA, Chevallier N, Letestu R, Baran-Marszak F, Beitar T, Salanoubat C, et al. Survival response to B-cell receptor ligation is restricted to progressive chronic lymphocytic leukemia cells irrespective of Zap70 expression. *Cancer research*. 2006;66(14):7158-66.
- [14] Cimmino A, Calin GA, Fabbri M, Iorio MV, Ferracin M, Shimizu M, et al. miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005;102(39):13944-9.
- [15] Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, Bichi R, Zupo S, Noch E, et al. Frequent deletions and down-regulation of micro- RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002;99(24):15524-9.
- [16] Zenz T, Mertens D, Kuppers R, Dohner H, Stilgenbauer S. From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia. *Nature reviews Cancer*. 2010;10(1):37-50.
- [17] Messmer BT, Messmer D, Allen SL, Kolitz JE, Kudalkar P, Cesar D, et al. In vivo measurements document the dynamic cellular kinetics of chronic lymphocytic leukemia B cells. *The Journal of clinical investigation*. 2005;115(3):755-64.

- [18] Herishanu Y, Perez-Galan P, Liu D, Biancotto A, Pittaluga S, Vire B, et al. The lymph node microenvironment promotes B-cell receptor signaling, NF-kappaB activation, and tumor proliferation in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2011;117(2):563-74.
- [19] Burger JA, Ghia P, Rosenwald A, Caligaris-Cappio F. The microenvironment in mature B-cell malignancies: a target for new treatment strategies. *Blood*. 2009;114(16):3367-75.
- [20] Klein U, Dalla-Favera R. New insights into the pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. *Seminars in cancer biology*. 2010;20(6):377-83.
- [21] Cymbalist F. LLC: physiopathologie, diagnostic et approche thérapeutique. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2013;2013(452):61-71.
- [22] Cheson BD, Bennett JM, Grever M, Kay N, Keating MJ, O'Brien S, et al. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood*. 1996;87(12):4990-7.
- [23] Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, 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.
- [24] Johansson P, Eisele L, Klein-Hitpass L, Sellmann L, Duhrsen U, Durig J, et al. Percentage of smudge cells determined on routine blood smears is a novel prognostic factor in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia research*. 2010;34(7):892-8.
- [25] Moreau EJ, Matutes E, A'Hern RP, Morilla AM, Morilla RM, Owusu-Ankomah KA, et al. Improvement of the chronic lymphocytic leukemia scoring system with the monoclonal antibody SN8 (CD79b). *American journal of clinical pathology*. 1997;108(4):378-82.

- [26] Ginaldi L, De Martinis M, Matutes E, Farahat N, Morilla R, Catovsky D. Levels of expression of CD19 and CD20 in chronic B cell leukaemias. *Journal of clinical pathology*. 1998;51(5):364-9.
- [27] Matutes E, Owusu-Ankomah K, Morilla R, Garcia Marco J, Houlihan A, Que TH, et al. The immunological profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL. *Leukemia*. 1994;8(10):1640-5.
- [28] d'Hématologie SF. *Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC)*. 2010.
- [29] Rai KR, Jain P. Chronic lymphocytic leukemia (CLL)-Then and now. *American journal of hematology*. 2016;91(3):330-40.
- [30] Scarfò L, Ferreri AJM, Ghia P. Chronic lymphocytic leukaemia. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2016;104:169-82.
- [31] Jacque N, Leblond V. *La leucémie lymphoïde chronique : mise au point*. La Presse Médicale. 2019;48(7, Part 1):807-15.
- [32] Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *The New England journal of medicine*. 2011;365(8):725-33.
- [33] Turtle CJ, Hay KA, Hanafi LA, Li D, Cherian S, Chen X, et al. Durable Molecular Remissions in Chronic Lymphocytic Leukemia Treated With CD19-Specific Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells After Failure of Ibrutinib. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(26):3010-20.
- [34] Rhodes JM, Schuster SJ. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Chronic Lymphocytic Leukemia: Are We Any Closer to a Cure? *Cancer journal (Sudbury, Mass)*. 2019;25(6):436-41.
- [35] Monnereau A, Remontet L, Maynadié M, Binder-Foucard F, Belot A, Troussard X. *Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012: partie 2—hémopathies malignes*. Saint-Maurice, France: Institut de veille sanitaire. 2013.

- [36] Monnereau A, Uhry Z, Bossard N, Cowppli-Bony A, Voirin N, Delafosse P, et al. *Survie Des Personnes Atteintes de Cancer En France Métropolitaine, 1989–2013. Partie 2-Hémopathies Malignes*. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire. 2016;144.
- [37] Nabhan C, Aschebrook-Kilfoy B, Chiu BCH, Smith SM, Shanafelt TD, Evens AM, et al. The impact of race, ethnicity, age and sex on clinical outcome in chronic lymphocytic leukemia: a comprehensive Surveillance, Epidemiology, and End Results analysis in the modern era. *Leukemia & lymphoma*. 2014;55(12):2778-84.
- [38] Linn BS, LINN MW, Gurel L. Cumulative illness rating scale. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1968;16(5):622-6.
- [39] Miller MD, Paradis CF, Houck PR, Mazumdar S, Stack JA, Rifai AH, et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry research*. 1992;41(3):237-48.
- [40] Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology*. 1982;5(6):649-55.
- [41] Howlader N, Noone A-M, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse S, et al. *SEER cancer statistics review, 1975–2011*. Bethesda, MD: National Cancer Institute. 2014;19.
- [42] Zhu S, Tao L, Wang J, Du L, Xiao D, Zhang Y, et al. PSY13 - Disease Burden of Chemotherapy and Chemoimmunotherapy Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patients in China. *Value in Health*. 2018;21:S108.
- [43] Boggs DR, Chen SC, Zhang ZN, Zhang A. Chronic lymphocytic leukemia in China. *American journal of hematology*. 1987;25(3):349-54.
- [44] Ruiz-Arguelles GJ, Velazquez BM, Apreza-Molina MG, Perez-Romano B, Ruiz-Reyes G, Ruiz-Arguelles A. Chronic lymphocytic leukemia is infrequent in Mexican mestizos. *International journal of hematology*. 1999;69(4):253-5.

- [45] H. AIT-ALI ND, A.TIBICH. APPROCHE EPIDEMIOLOGIQUE DE LA LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE (LLC) en ALGERIE. Revue Algérienne d'Hématologie. 2014.
- [46] Toutoukpo Y, Tea N, Rain JD. [Chronic lymphoid leukemia in the Ivory Coast. (69 cases)]. *Medecine tropicale : revue du Corps de sante colonial*. 1991;51(4):417-20.
- [47] Le Guyader-Peyrou S, Belot A, Maynadié M, Binder-Foucard F, Remontet L, Troussard X, et al. Cancer incidence in France over the 1980–2012 period: Hematological malignancies. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 2016;64(2):103-12.
- [48] Goncalves MV, Rodrigues CA, Lorand Metze IGH, Lacerda MP, de Lourdes Lopes Ferrari Chauffaille M, Azevedo A, et al. Chronic lymphocytic leukemia in Brazil: A retrospective analysis of 1903 cases. *American journal of hematology*. 2017;92(8):E171-e3.
- [49] Takizawa J, Gruber M, Suzuki R, Nakamura N, Hoermann G, Muellauer L, et al. Comparative Analysis of Japanese and European Typical CLL Patients. American Society of Hematology Washington, DC; 2016.
- [50] Sau-Yan Chan T, Lee Y-S, Del Giudice I, Marinelli M, Ilari C, Cafforio L, et al. Clinicopathological features and outcome of chronic lymphocytic leukaemia in Chinese patients. *Oncotarget*; Vol 8, No 15. 2017.
- [51] Bellabes S, Hamman P, Desablens B, Colonna P, Messerschmitt J. Chronic lymphocytic leukemia in Maghreb and Europe. A comparison between Algiers and Amiens from 1966 to 1976. *Acta Haematol*. 1983;69(4):224-9.
- [52] Sall A, Touré AO, Sall FB, Ndour M, Fall S, Sène A, et al. Characteristics of chronic lymphocytic leukemia in Senegal. *BMC Hematology*. 2016;16(1):10.
- [53] Dali N, Ali H, Tibiche A, Belhadri F, Harieche F, Nacer R, et al. Epidemiology and Clinical Features of Chronic Lymphoid Leukemia. Review of the Algerian Chronic Lymphoid Leukemia Study Group. *Blood*. 2015;126:5274-.

- [54] Lad DP, Tejaswi V, Malhotra P, Varma N, Sachdeva MS, Naseem S, et al. Establishment of a comprehensive chronic lymphocytic leukemia clinic at a tertiary referral center in India. *Blood advances*. 2018;2(Suppl 1):33-4.
- [55] BENZENZOUM Z. Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques « B » à l'Hôpital Militaire « AVICENNE » de Marrakech à propos de 40 cas et revue de la littérature: Université Cadi Ayyad; 2017.
- [56] Shvidel L, Shtarlid M, Klepfish A, Sigler E, Berrebi A. Epidemiology and ethnic aspects of B cell chronic lymphocytic leukemia in Israel. *Leukemia*. 1998;12(10):1612-7.
- [57] Amare PS, Gadage V, Jain H, Nikalje S, Manju S, Mittal N, et al. Clinico-pathological impact of cytogenetic subgroups in B-cell chronic lymphocytic leukemia: experience from India. *Indian journal of cancer*. 2013;50(3):261-7.
- [58] TOUTOUKPO Y, Tea N, DRAIN J. La leucémie lymphoïde chronique en Cote d'Ivoire (a propos de 69 cas). *Médecine tropicale*. 1991;51(4):417-20.
- [59] Koffi KG, Nanho DC, Tolo A, N'Dathz E, Kouakou B, Meite N, et al. La leucémie lymphoïde chronique du Noir en Afrique subsaharienne : caractéristiques cliniques thérapeutiques et pronostiques (cas de la Côte d'Ivoire). *Bulletin du Cancer*. 2009;96(9):901-6.
- [60] Kueviakoe I, Agbetiafa K, Padaro E, Layibo Y, Vovor A, Segbena A. Traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) au Togo. *Journal de la Recherche Scientifique de l'Université de Lomé*. 2012;14(2):125-9.
- [61] Nudel M, Baran-Marszak F, Bossard J-B, Dubois R, Dapvril H, Dupuis J, et al. Characterisation of a new clinical presentation of chronic lymphocytic leukaemia: symptomatic bronchial involvement, a study from the FILO group. *British journal of haematology*. 2019;186(5):e126-e30.
- [62] Vial R, Daniel L, Devos M, Bouchacourt B, Cazajous G, Sichez H, et al. Néphropathies au cours de la leucémie lymphoïde chronique : à propos d'une étude monocentrique de 10 cas. *La Revue de Médecine Interne*. 2018;39(8):612-7.

- [63] Amira M, Bouzidi N, Damak M, Mhiri C. Neuro-myélite optique révélant une leucémie lymphoïde chronique. *Journal Français d'Ophthalmologie*. 2017;40(6):e219-e21.
- [64] Jaksic B, Pejisa V, Ostojic-Kolonic S, Kardum-Skelin I, Basic-Kinda S, Coha B, et al. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Krohem B-CII 2017. Acta clinica Croatica*. 2018;57(1):190-215.
- [65] Troussard X, Malet M, Cornet E. Phase précoce de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et concept de lymphocytose B monoclonale (MBL). *Revue Francophone des Laboratoires*. 2011;2011(433):47-53.
- [66] Shanafelt TD, Ghia P, Lanasa MC, Landgren O, Rawstron AC. Monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL): biology, natural history and clinical management. *Leukemia*. 2010;24(3):512-20.
- [67] Fazi C, Scarfò L, Pecciarini L, Cottini F, Dagklis A, Janus A, et al. General population low-count CLL-like MBL persists over time without clinical progression, although carrying the same cytogenetic abnormalities of CLL. *Blood*. 2011;118(25):6618-25.
- [68] LE BOUAR M. INTERET DU DOSAGE DES CHAINES LEGERES LIBRES SERIQUES DANS LA LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE: Université Paul Sabatier; 2017.
- [69] 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(11):1844-9.
- [70] Nowakowski GS, Hoyer JD, Shanafelt TD, Geyer SM, LaPlant BR, Call TG, et al. Using smudge cells on routine blood smears to predict clinical outcome in chronic lymphocytic leukemia: a universally available prognostic test. *Mayo Clinic proceedings*. 2007;82(4):449-53.

- [71] 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. *Journal of clinical pathology*. 1989;42(6):567-84.
- [72] Oscier D, Else M, Matutes E, Morilla R, Strefford JC, Catovsky D. The morphology of CLL revisited: the clinical significance of prolymphocytes and correlations with prognostic/molecular markers in the LRF CLL4 trial. *British journal of haematology*. 2016;174(5):767-75.
- [73] Evrard S, Gaussem P, Helley D, Darnige L. Facteurs pronostiques de la leucémie lymphoïde chronique : apport des marqueurs biologiques récents. *Annales de Biologie Clinique*. 2005;63(6):589-97.
- [74] Gane P. La cytométrie en flux en immunohématologie. *Transfusion clinique et biologique*. 2002;9(4):271-9.
- [75] Longobardi A. Flow Cytometry : First Principles, second edition. In: Wiley-Liss, editor. New York: The Herbert C. Englert Cell Analysis Laboratory of the Norris Cotton Cancer Center and Department of Physiology Dartmouth Medical School Lebanon, New Hampshire 2001. p. 280.
- [76] La cytométrie en flux [Internet]. ENS Lyon. 2017. Available from: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/logiciels/e-librairie/immunite-et-vaccination/la-cytometrie-en-flux-1>.
- [77] URCACyt. Plateau technique de cytométrie en flux 2018. Available from: <https://www.univ-reims.fr/cytometrie/urcacyt/urcacyt-plateau-technique-de-cytometrie-en-flux,17140,31442.html>.
- [78] Rawstron AC, Kreuzer KA, Soosapilla A, Spacek M, Stehlikova O, Gambell P, et al. Reproducible diagnosis of chronic lymphocytic leukemia by flow cytometry: An European Research Initiative on CLL (ERIC) & European Society for Clinical Cell Analysis (ESCCA) Harmonisation project. *Cytometry Part B, Clinical cytometry*. 2018;94(1):121-8.

- [79] Xu W, Li JY, Miao KR, Cao X, Liu Q, Fan L, et al. The negative prognostic significance of positive direct antiglobulin test in Chinese patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & lymphoma*. 2009;50(9):1482-7.
- [80] Rochant H. [Hemolytic anemias with a negative Coombs' test and a positive Coombs' test without hemolytic anemia]. *Annales de medecine interne*. 1980;131(7):452-66.
- [81] Coombs CC, Falchi L, Weinberg JB, Ferrajoli A, Lanasa MC. Chronic lymphocytic leukemia in African Americans. *Leukemia & lymphoma*. 2012;53(11):2326-9.
- [82] Kim HY, Kim W. Chemotherapy-related reactivation of hepatitis B infection: updates in 2013. *World J Gastroenterol*. 2014;20(40):14581-8.
- [83] Marcucci F, Mele A. Hepatitis viruses and non-Hodgkin lymphoma: epidemiology, mechanisms of tumorigenesis, and therapeutic opportunities. *Blood*. 2011;117(6):1792-8.
- [84] O'Brien SM, Keating MJ, MocarSKI ES. Updated guidelines on the management of cytomegalovirus reactivation in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with alemtuzumab. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2006;7(2):125-30.
- [85] Baden LR, Swaminathan S, Angarone M, Blouin G, Camins BC, Casper C, et al. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14(7):882-913.
- [86] Muntañola A, Bosch F, Arguis P, Arellano-Rodrigo E, Ayuso C, Giné E, et al. Abdominal computed tomography predicts progression in patients with Rai stage 0 chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(12):1576-80.
- [87] Eichhorst BF, Fischer K, Fink A-M, Elter T, Wendtner CM, Goede V, et al. Limited clinical relevance of imaging techniques in the follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia: results of a meta-analysis. *Blood*. 2011;117(6):1817-21.

- [88] Conte MJ, Bowen DA, Wiseman GA, Rabe KG, Slager SL, Schwager SM, et al. Use of positron emission tomography-computed tomography in the management of patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Leukemia & lymphoma*. 2014;55(9):2079-84.
- [89] Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975;46(2):219-34.
- [90] Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguët H, Goasguen J, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981;48(1):198-206.
- [91] (SFH) SFdH. Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) 2010. Available from: http://campus.cerimes.fr/hematologie/enseignement/hematologie_163/site/html/3.html.
- [92] Moueden M. Stratégie diagnostique de la mutation P53 dans les leucémies aiguës et chroniques lymphoïdes : du phénotype cytologique et immuno-détection indirecte au génotype moléculaire: Université d'Oran; 2018.
- [93] Mato A, Nabhan C, Kay N, Weiss M, Lamanna N, Kipps T, et al. Real-world clinical experience in the Connect ® chronic lymphocytic leukaemia registry: a prospective cohort study of 1494 patients across 199 US centres. *British journal of haematology*. 2016;175.
- [94] Kato A, Kato A, Albert P, Vega J, Kato A, Albert P, et al. Sensitive fluorescence in situ hybridization signal detection in maize using directly labeled probes produced by high concentration DNA polymerase nick translation. *Biotechnic & Histochemistry*. 2006;81(2-3):71-8.
- [95] National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale - S. Romana VM. Cytogénétique moléculaire 2010. Available from: <http://campus.cerimes.fr/genetique-medicale/enseignement/genetique19/site/html/1.html>.

- [96] Romana S, Malan V. Cytogénétique moléculaire, Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale. Service d'Histo-Embryo-Cytogenetique, Hopital Necker Enfants Malades, Paris. 2010.
- [97] Dohner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Krober A, Bullinger L, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *The New England journal of medicine*. 2000;343(26):1910-6.
- [98] Nguyen-Khac F, editor Les anomalies cytogénétiques dans la leucémie lymphoïde chronique. *Annales de Biologie Clinique*; 2010.
- [99] Smoskey MT, Block AW, Deeb G, Chanan-Khan AA, Bernstein ZP, Miller KC, et al. Monoallelic and biallelic deletions of 13q14.3 in chronic lymphocytic leukemia: FISH vs miRNA RT-qPCR detection. *American journal of clinical pathology*. 2012;137(4):641-6.
- [100] Garg R, Wierda W, Ferrajoli A, Abruzzo L, Pierce S, Lerner S, et al. The prognostic difference of monoallelic versus biallelic deletion of 13q in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2012;118(14):3531-7.
- [101] Stankovic T, Weber P, Stewart G, Bedenham T, Murray J, Byrd PJ, et al. Inactivation of ataxia telangiectasia mutated gene in B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet (London, England)*. 1999;353(9146):26-9.
- [102] Rossi D, Fangazio M, Rasi S, Vaisitti T, Monti S, Cresta S, et al. Disruption of BIRC3 associates with fludarabine chemorefractoriness in TP53 wild-type chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2012;119(12):2854-62.
- [103] Van Dyke DL, Werner L, Rassenti LZ, Neuberg D, Ghia E, Heerema NA, et al. The Dohner fluorescence in situ hybridization prognostic classification of chronic lymphocytic leukaemia (CLL): the CLL Research Consortium experience. *British journal of haematology*. 2016;173(1):105-13.
- [104] Gaidano G, Foà R, Dalla-Favera R. Molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. *The Journal of clinical investigation*. 2012;122(10):3432-8.

- [105] Juliusson G, Oscier DG, Fitchett M, Ross FM, Stockdill G, Mackie MJ, et al. Prognostic subgroups in B-cell chronic lymphocytic leukemia defined by specific chromosomal abnormalities. *The New England journal of medicine*. 1990;323(11):720-4.
- [106] Zenz T, Mohr J, Edelmann J, Sarno A, Hoth P, Heuberger M, et al. Treatment resistance in chronic lymphocytic leukemia: the role of the p53 pathway. *Leukemia & lymphoma*. 2009;50(3):510-3.
- [107] Tam CS, Shanafelt TD, Wierda WG, Abruzzo LV, Van Dyke DL, O'Brien S, et al. De novo deletion 17p13.1 chronic lymphocytic leukemia shows significant clinical heterogeneity: the M. D. Anderson and Mayo Clinic experience. *Blood*. 2009;114(5):957-64.
- [108] Rossi D, Rasi S, Spina V, Bruscaggin A, Monti S, Ciardullo C, et al. Integrated mutational and cytogenetic analysis identifies new prognostic subgroups in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2013;121(8):1403-12.
- [109] Mayr C, Speicher MR, Kofler DM, Buhmann R, Strehl J, Busch R, et al. Chromosomal translocations are associated with poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2006;107(2):742-51.
- [110] Winkler D, Schneider C, Krober A, Pasqualucci L, Lichter P, Dohner H, et al. Protein expression analysis of chromosome 12 candidate genes in chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Leukemia*. 2005;19(7):1211-5.
- [111] Molica S, Reverter JC, Alberti A, Montserrat E. Timing of diagnosis and lymphocyte accumulation patterns in chronic lymphocytic leukemia: analysis of their clinical significance. *European journal of haematology*. 1990;44(5):277-81.
- [112] Vinolas N, Reverter JC, Urbano-Ispizua A, Montserrat E, Rozman C. Lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukemia: an update of its prognostic significance. *Blood cells*. 1987;12(2):457-70.

- [113] Delgado J, Pratt G, Phillips N, Briones J, Fegan C, Nomdedeu J, et al. Beta2-microglobulin is a better predictor of treatment-free survival in patients with chronic lymphocytic leukaemia if adjusted according to glomerular filtration rate. *British journal of haematology*. 2009;145(6):801-5.
- [114] Wierda W, O'Brien S, Wen S, Faderl S, Garcia-Manero G, Thomas D, et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(18):4070-8.
- [115] Di Raimondo F, Giustolisi R, Lerner S, Cacciola E, O'Brien S, Kantarjian H, et al. Retrospective study of the prognostic role of serum thymidine kinase level in CLL patients with active disease treated with fludarabine. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2001;12(5):621-5.
- [116] Matthews C, Catherwood MA, Morris TC, Kettle PJ, Drake MB, Gilmore WS, et al. Serum TK levels in CLL identify Binet stage A patients within biologically defined prognostic subgroups most likely to undergo disease progression. *European journal of haematology*. 2006;77(4):309-17.
- [117] Sarfati M, Bron D, Lagneaux L, Fonteyn C, Frost H, Delespesse G. Elevation of IgE-binding factors in serum of patients with B cell-derived chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1988;71(1):94-8.
- [118] 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. *Blood*. 1996;88(11):4259-64.
- [119] Oscier DG, Gardiner AC, Mould SJ, Glide S, Davis ZA, Ibbotson RE, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in CLL: clinical stage, IGVH gene mutational status, and loss or mutation of the p53 gene are independent prognostic factors. *Blood*. 2002;100(4):1177-84.

- [120] Vasconcelos Y, Davi F, Levy V, Oppezzo P, Magnac C, Michel A, et al. Binet's staging system and VH genes are independent but complementary prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(21):3928-32.
- [121] Hayat A, O'Brien D, O'Rourke P, McGuckin S, Fitzgerald T, Conneally E, et al. CD38 expression level and pattern of expression remains a reliable and robust marker of progressive disease in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & lymphoma*. 2006;47(11):2371-9.
- [122] Jelinek DF, Tschumper RC, Geyer SM, Bone ND, Dewald GW, Hanson CA, et al. Analysis of clonal B-cell CD38 and immunoglobulin variable region sequence status in relation to clinical outcome for B-chronic lymphocytic leukaemia. *British journal of haematology*. 2001;115(4):854-61.
- [123] Durig J, Naschar M, Schmucker U, Renzing-Kohler K, Holter T, Huttmann A, et al. CD38 expression is an important prognostic marker in chronic lymphocytic leukaemia. *Leukemia*. 2002;16(1):30-5.
- [124] Crespo M, Bosch F, Villamor N, Bellosillo B, Colomer D, Rozman M, et al. ZAP-70 expression as a surrogate for immunoglobulin-variable-region mutations in chronic lymphocytic leukemia. *The New England journal of medicine*. 2003;348(18):1764-75.
- [125] Schroers R, Griesinger F, Trumper L, Haase D, Kulle B, Klein-Hitpass L, et al. Combined analysis of ZAP-70 and CD38 expression as a predictor of disease progression in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2005;19(5):750-8.
- [126] Rassenti LZ, Jain S, Keating MJ, Wierda WG, Grever MR, Byrd JC, 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.

- [127] Letestu R, Rawstron A, Ghia P, Villamor N, Boeckx N, Boettcher S, et al. Evaluation of ZAP-70 expression by flow cytometry in chronic lymphocytic leukemia: A multicentric international harmonization process. *Cytometry Part B, Clinical cytometry*. 2006;70(4):309-14.
- [128] Le Garff-Tavernier M, Ticchioni M, Brissard M, Salmon C, Raynaud S, Davi F, et al. National standardization of ZAP-70 determination by flow cytometry: the French experience. *Cytometry Part B, Clinical cytometry*. 2007;72(2):103-8.
- [129] Pflug N, Bahlo J, Shanafelt TD, Eichhorst BF, Bergmann MA, Elter T, et al. Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2014;124(1):49-62.
- [130] Cortese D, Sutton LA, Cahill N, Smedby KE, Geisler C, Gunnarsson R, et al. On the way towards a 'CLL prognostic index': focus on TP53, BIRC3, SF3B1, NOTCH1 and MYD88 in a population-based cohort. *Leukemia*. 2014;28(3):710-3.
- [131] An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *The Lancet Oncology*. 2016;17(6):779-90.
- [132] Molica S, Shanafelt TD, Giannarelli D, Gentile M, Mirabelli R, Cutrona G, et al. The chronic lymphocytic leukemia international prognostic index predicts time to first treatment in early CLL: Independent validation in a prospective cohort of early stage patients. *American journal of hematology*. 2016;91(11):1090-5.
- [133] Knospe WH, Loeb V, Jr., Huguley CM, Jr. Proceedings: Bi-weekly chlorambucil treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*. 1974;33(2):555-62.
- [134] Fraiser LH, Kanekal S, Kehrer JP. Cyclophosphamide toxicity. *Drugs*. 1991;42(5):781-95.
- [135] electronic medicines compendium, UK. Cyclophosphamide - Summary of Product Characteristics (SmPC) [27/05/2020]. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/3526/smpc>.

- [136] Balfour JAB, Goa KL. Bendamustine. *Drugs*. 2001;61(5):631-8.
- [137] Cheson BD, Rummel MJ. Bendamustine: rebirth of an old drug. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(9):1492-501.
- [138] Adkins JC, Peters DH, Markham A. Fludarabine. *Drugs*. 1997;53(6):1005-37.
- [139] ai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, Kolitz J, Elias L, Shepherd L, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(24):1750-7.
- [140] Cragg MS, Walshe CA, Ivanov AO, Glennie MJ. The biology of CD20 and its potential as a target for mAb therapy. *Current directions in autoimmunity*. 2005;8:140-74.
- [141] Hagemester F. Rituximab for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs*. 2010;70(3):261-72.
- [142] Glennie MJ, French RR, Cragg MS, Taylor RP. Mechanisms of killing by anti-CD20 monoclonal antibodies. *Molecular immunology*. 2007;44(16):3823-37.
- [143] Shan D, Ledbetter JA, Press OW. Signaling events involved in anti-CD20-induced apoptosis of malignant human B cells. *Cancer immunology, immunotherapy : CII*. 2000;48(12):673-83.
- [144] Di Gaetano N, Xiao Y, Erba E, Bassan R, Rambaldi A, Golay J, et al. Synergism between fludarabine and rituximab revealed in a follicular lymphoma cell line resistant to the cytotoxic activity of either drug alone. *British journal of haematology*. 2001;114(4):800-9.
- [145] Chow KU, Sommerlad WD, Boehrer S, Schneider B, Seipelt G, Rummel MJ, et al. Anti-CD20 antibody (IDEC-C2B8, rituximab) enhances efficacy of cytotoxic drugs on neoplastic lymphocytes in vitro: role of cytokines, complement, and caspases. *Haematologica*. 2002;87(1):33-43.

- [146] O'Brien SM, Kantarjian H, Thomas DA, Giles FJ, Freireich EJ, Cortes J, et al. Rituximab dose-escalation trial in chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(8):2165-70.
- [147] Teeling JL, Mackus WJ, Wiegman LJ, van den Brakel JH, Beers SA, French RR, et al. The biological activity of human CD20 monoclonal antibodies is linked to unique epitopes on CD20. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2006;177(1):362-71.
- [148] Wierda WG, Kipps TJ, Mayer J, Stilgenbauer S, Williams CD, Hellmann A, et al. Ofatumumab as single-agent CD20 immunotherapy in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(10):1749-55.
- [149] Patz M, Isaeva P, Forcob N, Muller B, Frenzel LP, Wendtner CM, et al. Comparison of the in vitro effects of the anti-CD20 antibodies rituximab and GA101 on chronic lymphocytic leukaemia cells. *British journal of haematology*. 2011;152(3):295-306.
- [150] Mossner E, Brunker P, Moser S, Puntener U, Schmidt C, Herter S, et al. Increasing the efficacy of CD20 antibody therapy through the engineering of a new type II anti-CD20 antibody with enhanced direct and immune effector cell-mediated B-cell cytotoxicity. *Blood*. 2010;115(22):4393-402.
- [151] Rai KR, Freter CE, Mercier RJ, Cooper MR, Mitchell BS, Stadtmauer EA, et al. Alemtuzumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia patients who also had received fludarabine. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(18):3891-7.
- [152] Keating MJ, Flinn I, Jain V, Binet JL, Hillmen P, Byrd J, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood*. 2002;99(10):3554-61.

- [153] Stilgenbauer S, Dohner H. Campath-1H-induced complete remission of chronic lymphocytic leukemia despite p53 gene mutation and resistance to chemotherapy. *The New England journal of medicine*. 2002;347(6):452-3.
- [154] Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, Jaksic B, Dmoszynska A, Wu J, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(35):5616-23.
- [155] Petlickovski A, Laurenti L, Li X, Marietti S, Chiusolo P, Sica S, et al. Sustained signaling through the B-cell receptor induces Mcl-1 and promotes survival of chronic lymphocytic leukemia B cells. *Blood*. 2005;105(12):4820-7.
- [156] Stevenson FK, Krysov S, Davies AJ, Steele AJ, Packham G. B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2011;118(16):4313-20.
- [157] Wiestner A. Emerging role of kinase-targeted strategies in chronic lymphocytic leukemia. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2012;2012:88-96.
- [158] Herman SE, Gordon AL, Hertlein E, Ramanunni A, Zhang X, Jaglowski S, et al. Bruton tyrosine kinase represents a promising therapeutic target for treatment of chronic lymphocytic leukemia and is effectively targeted by PCI-32765. *Blood*. 2011;117(23):6287-96.
- [159] Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP, Smith SM, Boyd TE, Grant B, et al. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(1):88-94.
- [160] Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *The New England journal of medicine*. 2013;369(1):32-42.

- [161] Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *The New England journal of medicine*. 2014;371(3):213-23.
- [162] Burger JA, Ghia P, Polliack A, Tam C, Suri D, Clow F, et al. Randomized, multicenter, open-label, phase III study of the BTK inhibitor ibrutinib versus chlorambucil in patients 65 years or older with treatment-naïve CLL/SLL (RESONATE-2, PCYC-1115-CA). *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(15_suppl):TPS7130-TPS.
- [163] 'Brien S, Furman RR, Coutre S, Flinn IW, Burger JA, Blum K, et al. Single-agent ibrutinib in treatment-naïve and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a 5-year experience. *Blood*. 2018;131(17):1910-9.
- [164] Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(11):997-1007.
- [165] Jain N, Keating M, Thompson P, Ferrajoli A, Burger J, Borthakur G, et al. Ibrutinib and Venetoclax for First-Line Treatment of CLL. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(22):2095-103.
- [166] Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, Kahl BS, Puvvada SD, Gerecitano JF, et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(4):311-22.
- [167] Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, et al. Venetoclax–rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(12):1107-20.
- [168] Jackson HJ, Rafiq S, Brentjens RJ. Driving CAR T-cells forward. *Nature reviews Clinical oncology*. 2016;13(6):370.

- [169] Andersen NS, Bornhäuser M, Gramatzki M, Dreger P, Vitek A, Karas M, et al. Reduced intensity conditioning regimens including alkylating chemotherapy do not alter survival outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia compared to low-intensity non-myeloablative conditioning. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2019;145(11):2823-34.
- [170] Dreger P, Michallet M, Bosman P, Dietrich S, Sobh M, Boumendil A, et al. Ibrutinib for bridging to allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with chronic lymphocytic leukemia or mantle cell lymphoma: a study by the EBMT Chronic Malignancies and Lymphoma Working Parties. *Bone marrow transplantation*. 2019;54(1):44-52.
- [171] Extermann M, Overcash J, Lyman GH, Parr J, Balducci L. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998;16(4):1582-7.
- [172] Jaksic B, Brugiattelli M, Jaksic O, Planinc-Peraica A, Stelitano C, Lutz D, editors. More intensive treatment significantly improves survival in young patients with advanced CLL. Meta-analysis of IGCI CLL-01 and CLL-02 trials after 10 years of follow-up. *Blood*; 1999: AMER SOC HEMATOLOGY 1900 M STREET. NW SUITE 200, WASHINGTON, DC 20036 USA.
- [173] Dighiero G, Maloum K, Desablens B, Cazin B, Navarro M, Leblay R, et al. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. French Cooperative Group on Chronic Lymphocytic Leukemia. *The New England journal of medicine*. 1998;338(21):1506-14.
- [174] Keating MJ, O'Brien S, Albitar M, Lerner S, Plunkett W, Giles F, et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(18):4079-88.

- [175] Ghia P, Hallek M. Management of chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2014;99(6):965-72.
- [176] Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink AM, Busch R, Mayer J, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2010;376(9747):1164-74.
- [177] Strati P, Keating MJ, O'Brien SM, Burger J, Ferrajoli A, Jain N, et al. Eradication of bone marrow minimal residual disease may prompt early treatment discontinuation in CLL. *Blood*. 2014;123(24):3727-32.
- [178] Fischer K, Cramer P, Busch R, Bottcher S, Bahlo J, Schubert J, et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(26):3209-16.
- [179] Eichhorst B, Fink A-M, Busch R, Lange E, Köppler H, Kiehl M, et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R)(FCR) versus bendamustine and rituximab (BR) in previously untreated and physically fit patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL): results of a planned interim analysis of the CLL10 trial, an international, randomized study of the German CLL Study Group (GCLLSG). *American Society of Hematology Washington, DC*; 2013.
- [180] Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, Stauch M, Bergmann MA, Ritgen M, et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2009;114(16):3382-91.
- [181] Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *The New England journal of medicine*. 2014;370(12):1101-10.

- [182] Hillmen P, Robak T, Janssens A, Govindbabu K, Grosicki S, Mayer J, et al. Ofatumumab+ chlorambucil versus chlorambucil alone in patients with untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL): results of the phase III study complement 1 (OMB110911). American Society of Hematology Washington, DC; 2013.
- [183] Stilgenbauer S, Zenz T. Understanding and managing ultra high-risk chronic lymphocytic leukemia. Hematology American Society of Hematology Education Program. 2010;2010:481-8.
- [184] Pettitt AR, Matutes E, Oscier D. Alemtuzumab in combination with high-dose methylprednisolone is a logical, feasible and highly active therapeutic regimen in chronic lymphocytic leukaemia patients with p53 defects. Leukemia. 2006;20(8):1441-5.
- [185] Pettitt AR, Jackson R, Carruthers S, Dodd J, Dodd S, Oates M, et al. Alemtuzumab in combination with methylprednisolone is a highly effective induction regimen for patients with chronic lymphocytic leukemia and deletion of TP53: final results of the national cancer research institute CLL206 trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2012;30(14):1647-55.
- [186] Parikh SA. Chronic lymphocytic leukemia treatment algorithm 2018. Blood cancer journal. 2018;8(10):93.
- [187] Koffi KG, Nanho DC, Tolo A, N'Dathz E, Kouakou B, Meite N, et al. [Chronic lymphocytic leukemia in Subsaharian Africa: clinical outcome experience of Cote d'Ivoire]. Bull Cancer. 2009;96(9):901-6.
- [188] Elter T, Gercheva-Kyuchukova L, Pylylpenko H, Robak T, Jaksic B, Rehtman G, et al. Fludarabine plus alemtuzumab versus fludarabine alone in patients with previously treated chronic lymphocytic leukaemia: a randomised phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2011;12(13):1204-13. Elter T, Borchmann P, Schulz H, Reiser M, Trelle S, Schnell R, et al. Fludarabine in combination with alemtuzumab is effective and feasible in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic

leukemia: results of a phase II trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(28):7024-31.

- [190] 191. Castro JE, Sandoval-Sus JD, Bole J, Rassenti L, Kipps TJ. Rituximab in combination with high-dose methylprednisolone for the treatment of fludarabine refractory high-risk chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2008;22(11):2048-53.
- [191] Neffendorf JE, Gout I, Hildebrand GD. Ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *The New England journal of medicine*. 2013;369(13):1277.
- [192] Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *The New England journal of medicine*. 2014;370(11):997-1007.
- [193] Dreger P, Schetelig J, Andersen N, Corradini P, van Gelder M, Gribben J, et al. Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? *Blood*. 2014;124(26):3841-9.
- [194] Bottcher S, Ritgen M, Fischer K, Stilgenbauer S, Busch RM, Fingerle-Rowson G, et al. Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(9):980-8.
- [195] Kovacs G, Robrecht S, Fink AM, Bahlo J, Cramer P, von Tresckow J, et al. Minimal Residual Disease Assessment Improves Prediction of Outcome in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Who Achieve Partial Response: Comprehensive Analysis of Two Phase III Studies of the German CLL Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(31):3758-65.
- [196] Rawstron AC, Fazi C, Agathangelidis A, Villamor N, Letestu R, Nomdedeu J, et al. A complementary role of multiparameter flow cytometry and high-throughput sequencing for minimal residual disease detection in chronic lymphocytic leukemia: an European Research Initiative on CLL study. *Leukemia*. 2016;30(4):929-36.

- [197] Gauthier M, Comont T, Vergez F, Ysebaert L. Maladie résiduelle minime dans la leucémie lymphoïde chronique : un enjeu restant d'actualité. *Bulletin du Cancer*. 2018;105(11):1042-51. Lin TS, Donohue KA, Byrd JC, Lucas MS, Hoke EE, Bengtson EM, et al. Consolidation therapy with subcutaneous alemtuzumab after fludarabine and rituximab induction therapy for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: final analysis of CALGB 10101. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(29):4500-6.
- [199] 200. Hallek M. Signaling the end of chronic lymphocytic leukemia: new frontline treatment strategies. *Blood*. 2013;122(23):3723-34.
- [200] 201. Lepretre S, Aurran T, Mahé B, Cazin B, Tournilhac O, Maisonneuve H, et al. Excess mortality after treatment with fludarabine and cyclophosphamide in combination with alemtuzumab in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia in a randomized phase 3 trial. *Blood*. 2012;119(22):5104-10.
- [201] 202. Fischer K, Bahlo J, Fink AM, Goede V, Herling CD, Cramer P, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood*. 2016;127(2):208-15.
- [202] 203. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, Wierda WG, Stingo F, Plunkett W, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2016;127(3):303-9.
- [203] 204. Dearden C. Disease-specific complications of chronic lymphocytic leukemia. *ASH Education Program Book*. 2008;2008(1):450-6.
- [204] 205. Herold T, Seiler T, Egensperger R, Trumm C, Bergmann M, Franke D, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after treatment with rituximab, fludarabine and cyclophosphamide in a patient with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & lymphoma*. 2012;53(1):169-72.
- [205] 206. Garrote H, de la Fuente A, Ona R, Rodriguez I, Echevarria JE, Sepulveda JM, et al. Long-term survival in a patient with progressive multifocal

leukoencephalopathy after therapy with rituximab, fludarabine and cyclophosphamide for chronic lymphocytic leukemia. *Experimental hematology & oncology*. 2015;4:8.

- [206] 207. Sánchez-Ramón S, Dhalla F, Chapel H. Challenges in the Role of Gammaglobulin Replacement Therapy and Vaccination Strategies for Hematological Malignancy. *Frontiers in immunology*. 2016;7:317.
- [207] 208. Tsigrelis C, Ljungman P. Vaccinations in patients with hematological malignancies. *Blood reviews*. 2016;30(2):139-47.
- [208] 209. van der Velden AM, Mulder AH, Hartkamp A, Diepersloot RJ, van Velzen-Blad H, Biesma DH. Influenza virus vaccination and booster in B-cell chronic lymphocytic leukaemia patients. *European journal of internal medicine*. 2001;12(5):420-4.
- [209] 210. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *Journal of medical virology*. 2020;92(4):401-2.
- [210] 211. Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A, et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *International journal of surgery (London, England)*. 2020;76:71-6.
- [211] 212. Sylvain Choquet AD, Loïc Garçon, Mathilde Hunault, Thierry Lamy, Frédéric Maloisel,, Marc Maynadié A-SM, Emmanuel Raffoux, Malgorzata Truchan-Graczyk. COVID-19 et prise en charge des malades d'hématologie
Propositions de la Société Française d'Hématologie (SFH). 2020.
- [212] Mathilde Gavillet NR, Francesco Grandoni, Jeanette Carr Klappert, Maxime G. Zermatten, Anne Cairoli, Giorgia Canellini, Lorenzo Alberio, Michel A. Duchosal, Olivier Spertini, Sabine Blum. L'hématologie au temps du COVID-19. *Rev Med Suisse* 2020:823-6.

- [213] Hamblin TJ, editor Autoimmune complications of chronic lymphocytic leukemia. *Seminars in oncology*; 2006: Elsevier.
- [214] Mittal S, Blaylock MG, Culligan DJ, Barker RN, Vickers MA. A high rate of CLL phenotype lymphocytes in autoimmune hemolytic anemia and immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2008;93(1):151-2.
- [215] Visco C, Ruggeri M, Laura Evangelista M, Stasi R, Zanotti R, Giaretta I, et al. Impact of immune thrombocytopenia on the clinical course of chronic lymphocytic leukemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2008;111(3):1110-6.
- [216] Barcellini W, Capalbo S, Agostinelli RM, Mauro FR, Ambrosetti A, Calori R, et al. Relationship between autoimmune phenomena and disease stage and therapy in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*. 2006;91(12):1689-92.
- [217] Benjamini O, Jain P, Trinh L, Qiao W, Strom SS, Lerner S, et al. Second cancers in patients with chronic lymphocytic leukemia who received frontline fludarabine, cyclophosphamide and rituximab therapy: distribution and clinical outcomes. *Leukemia & lymphoma*. 2015;56(6):1643-50.
- [218] Rossi D, Gaidano G. Richter syndrome: molecular insights and clinical perspectives. *Hematological oncology*. 2009;27(1):1-10.
- [219] ain N, Keating MJ. Richter transformation of CLL. *Expert review of hematology*. 2016;9(8):793-801.
- [220] Khan M, Siddiqi R, Thompson PA. Approach to Richter transformation of chronic lymphocytic leukemia in the era of novel therapies. *Annals of hematology*. 2018;97(1):1-15.
- [221] Rossi D, Gaidano G. Richter syndrome: pathogenesis and management. *Seminars in oncology*. 2016;43(2):311-9.
- [222] Bruzzi JF, Macapinlac H, Tsimberidou AM, Truong MT, Keating MJ, Marom EM, et al. Detection of Richter's transformation of chronic lymphocytic leukemia by

PET/CT. *Journal of nuclear medicine* : official publication, Society of Nuclear Medicine. 2006;47(8):1267-73.

- [223] Rossi D, Spina V, Deambrogi C, Rasi S, Laurenti L, Stamatopoulos K, et al. The genetics of Richter syndrome reveals disease heterogeneity and predicts survival after transformation. *Blood*. 2011;117(12):3391-401.
- [224] Vellemans H, Lepretre S. Diagnostic et prise en charge du syndrome de Richter en 2017. *www.louvainmedical.be*. 2018;137(6):328.

- [225] Jenke P, Eichhorst B, Busch R, Anheier N, Dührsen U, Duerig J, et al. Cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone plus rituximab (CHOP-R) in fludarabine (F) refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL) or CLL with autoimmune cytopenia (AIC) or Richter's transformation (RT): final analysis of a phase II study of the German CLL Study Group. American Society of Hematology; 2011.

Serment d'Hippocrate

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

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

أبقرات قسم

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

والله على ما أقول شهيد



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 263

سنة : 2020

دراسة الملامح السريرية والبيولوجية والتطورية لابيضاض الدم الليمفاوي المزمن في المستشفى الدراسي العسكري بالرباط: بصدد 51 حالة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

من طرفه

السيد كوملان أبولينير أخلاكبو أفودوم

المزاداد في 12 شتبر 1995

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : ابيضاض الدم الليمفاوي المزمن؛ مراحل ماتيتس؛ مراحل بينية؛
مراحل راي؛ بروتوكول RFC

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد عبد القادر بلمكي

مشرف

أستاذ في علم الدم

السيد كمال الدغمي

عضو

أستاذ في علم الدم السريري

السيد عز العرب مسرار

عضو

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيد يوسف السكاش

أستاذ في الطب الباطني