

كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE



جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

LES LEUCEMIES LYMPHOIDES CHRONIQUES

MEMOIRE PRESENTE PAR :

DOCTEUR KHALIL LEMHOUER
Née le 24/08/ 1991 A RABAT (MAROC)

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : BIOLOGIE MEDICALE

Rapporteur : Professeur TLAMÇANI Imane

Sous la direction de Professeur AMRANI HASSANI Moncef

Session Juillet 2023

Dr Imane Tlamçani
Médecin Biologiste
Professeur Agrégé- en Hématologie
CHU Hassan II - FES

SOMMAIRE

A. INTRODUCTION :	7
B.RAPPEL THERORIQUE :	8
B-1. PHYSIOPATHOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE :	8
1. Résistance à l'apoptose :	8
2. Anomalies de prolifération :	8
3. Facteurs de risque :	9
B-2. PRINCIPAUX SIGNES CLINIQUES :	10
B-3. EXAMENS BIOLOGIQUES :	11
1. Les critères du diagnostic	11
2. Autres :	17
B-4.FACTEURS PRONOSTIQUES DE LA LLC	19
1. Facteurs pronostiques	19
B-5. TRAITEMENT :	22
C. MATERIELS ET METHODE :	23
1) Méthodologie :	23
2) Matériels :	24
3) Méthode :	26
D. RESULTATS ET DISCUSSION :	27
1. Age :	27
2. Sexe :	27
3. Circonstances de découverte :	28
4. Examen par cytométrie en flux :	29
5. Stade de BINET au moment du diagnostic :	32
E. DISCUSSION	33
1. Age :	33
2. Sexe :	33
3. Circonstances de découverte :	34
4. Cytométrie en flux :	35
5. Classification de binet :	36
F. CONCLUSION :	37
RESUME	39
RÉFÉRENCES	42

REMERCIEMENTS

*A Mon Maître le Professeur MAHMOUD Mustapha Professeur de bactériologie-virologie
Chef de service du laboratoire central d'analyses médicales*

Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude et ma sincère reconnaissance pour votre soutien aussi bien dans l'organisation que dans le suivi de notre activité de résident au sein du service durant ces quatre années. Je rends hommage à votre sérieux, votre humanisme et votre haute compétence.

J'ai eu le grand privilège de compter parmi vos étudiants en 2^{ème} année de médecine, c'était toujours un plaisir d'assister à vos cours et de jouir de vos explications, d'ailleurs je garde toujours mon cahier de bactériologie.

Veuillez trouver ici, cher Maître, l'expression de mon profond respect et de ma haute considération.

*A Mon Maître le Professeur AMRANI HASSANI Moncef Professeur d'Hématologie
Directeur de diplôme de spécialité*

Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude et ma sincère considération pour tous les efforts fournis afin de nous accompagner tout au long de notre formation. J'ai été marquée par l'étendue de votre savoir, votre charisme et votre bienveillance.

J'ai eu l'honneur de travailler sous votre direction et de bénéficier de vos connaissances, vos remarques et suggestions.

Je me rappelle toujours des cours d'hématologie en 2^{ème} année, aussi bien de physiologie que de cytologie, et de vos explications qui me laissaient fascinée par ce monde microscopique.

Je saisis cette occasion pour vous exprimer mon immense gratitude tout en vous témoignant mon respect et ma profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

A Mon Maître le Professeur TLAMCANI Imane

Professeur en Hématologie

Je tiens à vous exprimer mes vifs remerciements pour m'avoir encadré pour le mémoire. Je tiens également à vous témoigner ma profonde gratitude pour votre disponibilité, vos judicieux conseils, votre écoute permanente et votre sens de la pédagogie. J'espère avoir été à la hauteur de vos attentes.

Je rajoute que mon séjour dans votre unité a été une expérience enrichissante tant sur le plan théorique que pratique. Vous œuvrez sans cesse à améliorer la qualité du plateau de votre unité.

Veuillez trouver ici, cher Maître, l'expression de ma reconnaissance et de ma profonde admiration.

A Mon Maître le Professeur TLAMCANI Zineb

Professeur de parasitologie-mycologie

Je suis toujours reconnaissant de votre accueil chaleureux et attentionné le premier jour dans votre service, sans oublier votre soutien et vos efforts tout au long de mon passage.

J'ai eu l'honneur de travailler sous votre direction et de bénéficier de vos connaissances, vos remarques et suggestions.

J'ai toujours admiré vos qualités pédagogiques et professionnelles ainsi que votre modestie qui reste exemplaire.

Veuillez accepter, cher Maître, mes sincères remerciements et mon témoignage de ma profonde considération.

*A Mon Maître le Professeur YAHYAOUI Ghita Professeur de bactériologie-virologie
Je saisis cette occasion pour vous exprimer mes vifs remerciements pour votre encadrement et
accompagnement tout au long de mon passage en service de microbiologie.*

*Je tiens également à vous témoigner ma profonde gratitude pour votre disponibilité, vos judicieux
conseils et votre sens de la pédagogie.*

Et bien-sûr sans oublier votre écoute permanente, votre sympathie et votre modestie.

Qu'il me soit permis de vous exprimer, cher Maître, mon grand respect et ma profonde considération.

***A Mon Maître le Professeur BENBELLA Imane
Professeur de Biochimie***

Mon estime et mon profond respect s'adresse à vous mon chère professeur. Vous vous êtes montré constamment déterminé à veiller sur notre formation. Vous m'avez marqué par votre rigueur scientifique, votre grand savoir.

Je tiens à vous remercier vivement pour votre sympathie, votre soutien, vos conseils et votre accompagnement.

***A Mon Maître le Professeur KOUARA Sara
Professeur de microbiologie***

Permettez-moi de vous adresser, chère professeur, toute ma reconnaissance pour vos précieux conseils, votre écoute active et votre disponibilité.

En cette occasion, recevez, Chère professeur, l'assurance de mon estime et mon profond respect.

A. INTRODUCTION :

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est le type le plus courant de leucémie observé en Occident [1]. La leucémie lymphoïde chronique est une maladie hématologique maligne qui se manifeste par une évolution clonale de lymphocytes fonctionnellement incompetents qui s'accumulent dans la moelle osseuse, les ganglions lymphatiques, le sang, la rate, le foie et d'autres organes [2]. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 72 ans. Cette maladie touche ainsi principalement des patients âgés, une population souvent sous-représentée dans les études cliniques [3]. La leucémie lymphoïde chronique est une maladie fortement hétérogène dont l'évolution clinique peut durer de quelques années à quelques décennies en fonction des facteurs de risque que peut présenter le patient [2,4]. La leucémie lymphoïde chronique reste incurable à moins d'avoir recours à une greffe allogénique, qui n'est pas une option thérapeutique pour la majorité des patients, en raison de leur âge [1, 5,6].

B. RAPPEL THERORIQUE :

B-1. PHYSIOPATHOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE :

Les deux mécanismes physiopathologiques suivants sont fortement incriminés dans la survenue des leucémies lymphoïdes chroniques :

1. Résistance à l'apoptose :

Il est communément admis que Les leucémies lymphoïdes chroniques se caractérisent par une dysrégulation de l'apoptose conduisant à une accumulation de cellules. De façon générale, il existe deux voies principales d'apoptose qui représentent les effecteurs clés de l'exécution de la cascade apoptotique :

La voie intrinsèque : est activée par un large spectre de signaux tels les drogues cytotoxiques, l'irradiation, la privation de facteurs de croissance et les stress cellulaires.

La voie extrinsèque : est activée par des récepteurs de mort, membres de la famille TNF, présents à la surface cellulaire.

Dans les leucémies lymphoïdes chroniques, les mécanismes moléculaires de régulation de l'apoptose ne sont que partiellement compris, mais l'importance des protéines pro et anti-apoptotiques de la famille BCL2 est reconnue. Plusieurs études ont mis en évidence un niveau élevé de la protéine anti-apoptotique BCL2 par rapport à la protéine pro-apoptotique BAX, les ratios BCL2/BAX élevés étant souvent corrélés avec une maladie agressive ou une mauvaise réponse au traitement [7].

2. Anomalies de prolifération :

Des études ont révélé que les cellules des leucémies lymphoïdes chroniques sont plus dynamiques que ce qui avait été initialement décrit. Le compartiment prolifératif, localisé dans la moelle et dans les ganglions au sein des centres de prolifération et ou pseudo follicules, a pu être mis en évidence et quantifié par des études in vivo. Il existe

donc une association entre le taux de croissance cellulaire et la progression de la maladie. Le temps de dédoublement de la lymphocytose est significatif cliniquement, car il reflète la capacité proliférative des cellules leucémiques, ainsi que leur potentiel à promouvoir la survenue de lésion de l'ADN.

La variabilité des présentations cliniques et l'hétérogénéité des marqueurs biologiques a valeur pronostique des leucémies lymphoïdes chroniques, tels que : l'augmentation du taux sérique de la thymidine kinase et du CD23 soluble, la présence de facteurs d'activation à la surface cellulaire, en particuliers le CD38, et l'expression de la protéine ZAP-70 a été également reliée à ces anomalies de prolifération [8].

3. Facteurs de risque :

a- Les rayonnements ionisants : Les radiations ionisantes ont été reliées près de 100 ans avec une surmortalité et la survenue d'hémopathies, en particulier des leucémies aiguës et leucémies myéloïdes chroniques. Une récente étude française sur les employés du CEA, d'AREVA et d'EDF entre 1968 et 2004 et exposés professionnellement à des radiations (rayons X ou gamma) n'a pas retrouvé d'augmentation du risque relatif de leucémie lymphoïde chronique contrairement aux cancers solides, leucémie myéloïde chronique, leucémies aiguës, et aux maladies cardiovasculaires [9].

b- Les agents chimiques : Des études épidémiologiques larges ont retrouvé une association positive faible entre le risque relatif de leucémie lymphoïde chronique et les professions agricoles. Les agents chimiques utilisés dans l'agriculture ont été incriminés bien qu'aucune étude n'ait réalisé d'analyse sur la base de molécules chimiques précises [10].

c- Facteurs liés au mode de vie : Selon une revue française sur les facteurs de risque liés aux leucémies lymphoïdes chroniques publiée en 2017, la consommation de tabac et l'utilisation de teintures capillaires seraient positivement associées à la maladie.

A l'inverse, le niveau d'activité physique ou la surcharge pondérale n'ont pas montré de lien évident avec les leucémies lymphoïdes chroniques. [11]

B-2. PRINCIPAUX SIGNES CLINIQUES :

Découverte fortuite dans > 50% des cas : par un hémogramme systématique qui montre une lymphocytose chronique isolée.

Suite à l'exploration d'un syndrome tumoral :

– Poly adénopathies superficielles :

Multiples, bilatérales, symétriques et mobiles.

Indolores, non inflammatoires et non compressives.

Des adénopathies profondes peuvent être mises en évidence par scanner ou échographie. – Splénomégalie : présente dans 50 à 75% des cas (rarement isolée).

– Hépatomégalie est plus rare.

Plus rarement : devant des complications infectieuses surtout observées au cours de l'évolution (zona, pneumopathie), ou les conséquences des cytopénies (anémie, thrombopénie).

Sur les 41 patients que contient notre échantillon, 17 cas soit 41 % ont consulté suite à l'apparition d'adénopathies multiples, alors que chez 29 % des patients (12 cas) le diagnostic de LLC a été évoqué à partir d'une formule de numération sanguine de routine. Sur les 30 % cas restant, 10 patients ont présenté une asthénie franche, 02 patients ont consulté pour douleurs osseuses et 03 autres ont présenté une splénomégalie. L'amaigrissement, anorexie, altération de l'état général, syndrome hémorragique sont des circonstances de diagnostic recensées respectivement chez 01 patient sur les 41 étudiés.

B-3. EXAMENS BIOLOGIQUES :

1. Les critères du diagnostic

a- Hémogramme :

La HAS dans ses recommandations, évoque le diagnostic de leucémie lymphoïde chronique devant une hyper lymphocytose absolue (≥ 5000 lymphocytes /mm³) et persistant au-delà de 3 mois ou bien d'emblée une Hyperlymphocytose supérieure à 15 000 élément / mm³.

Les critères du diagnostic de leucémie lymphoïde chronique se sont modifiés et nécessitent la présence combinée de trois critères [12] :

1. une lymphocytose sanguine B supérieure à $5 \times 10^9/l$,
2. la persistance de la lymphocytose plus de trois mois,
3. la présence de cellules lymphoïdes d'aspect mature de petite taille avec une chromatine mottée à l'examen du frottis sanguin coloré au May-Grünwald Giemsa.

b. Examen du frottis sanguin :

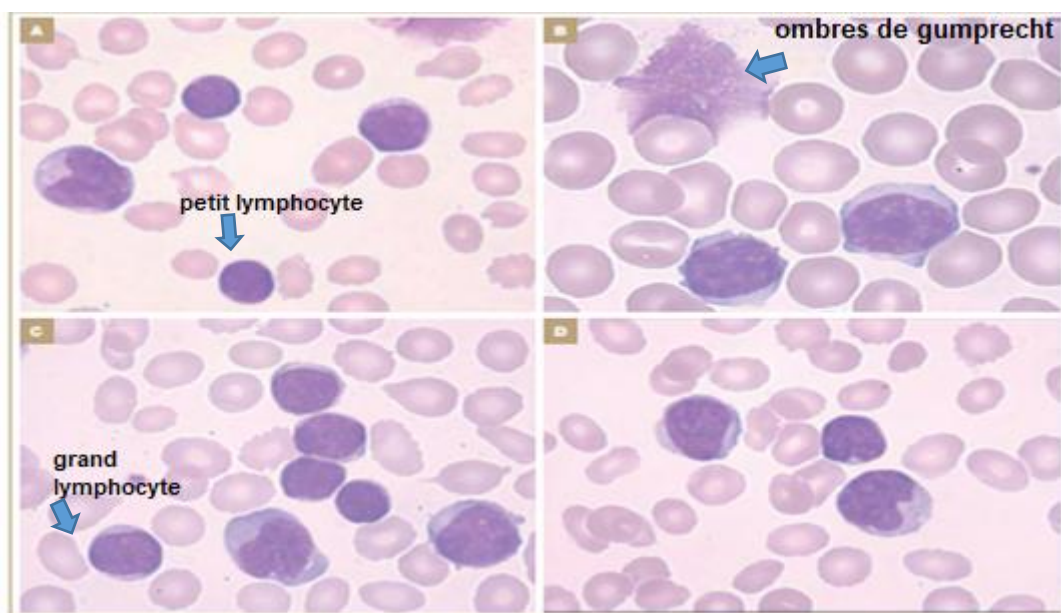


Fig.1 : Aspects morphologique des leucémies lymphoïdes chroniques

(Laboratoire centrale d'analyse médicale CHU HASSAN II Fès).

Il précise la morphologie des cellules lymphoïdes sanguines et permet de quantifier les ombres de Gumprecht (figure 1 B). La classification FAB identifie la forme typique de leucémie lymphoïde chronique, forme la plus fréquente, et deux formes variantes [13].

Dans la forme typique : les cellules lymphoïdes sont de petite taille, avec un noyau entouré d'un anneau de cytoplasme, mais peu étendu. Le noyau et le cytoplasme ont un profil régulier, même si de petites irrégularités nucléaires peuvent communément se voir. Le cytoplasme est homogène, faiblement basophile et dépourvu de granulations. Le rapport nucléocytoplasmique est élevé. Le noyau présente des renforcements sombres nettement séparés par des espaces plus clairs, donnant l'impression de mottes chromatinien ; les nucléoles ne sont pas ou peu visibles. Des cellules lymphoïdes de plus grande taille, des cellules atypiques, cellules clivées ou prolymphocytaires (< 10%) et des ombres de Gumprecht peuvent être observées.

Cette description schématique ne doit cacher qu'un certain degré de variation morphologique pouvant exister d'un patient à l'autre.

La première forme variante : nommée LLC/PLL, est définie par la présence d'un mélange de petits lymphocytes matures et de prolymphocytes. Les prolymphocytes représentent plus de 10 % mais moins de 55 % de l'ensemble des cellules lymphoïdes sanguines examinées. Un contingent de prolymphocytes supérieur à 55 % définit la leucémie à prolymphocytes. Les prolymphocytes sont des cellules dont la taille est supérieure à deux érythrocytes : la chromatine est dense, le nucléole souvent proéminent et le rapport nucléo-cytoplasmique bas.

La seconde forme variante : appelée leucémie lymphoïde chronique mixte (mixedtype CLL), est caractérisée par la présence de petits et de grands lymphocytes associés à des prolymphocytes, dont le pourcentage reste inférieur à 10 %. Il existe aussi des cellules clivées, des cellules lymphoplasmocytaires voire quelques cellules binuclées.

Les smudge cells ou ombres de Gümprécht, décrites pour la première fois en 1896, sont des cellules lymphoïdes « cassées », avec un cytoplasme non intact et une membrane nucléaire interrompue. La formation des ombres est inversement corrélée à l'expression de vimentine, une protéine du cytosquelette essentielle pour la rigidité et l'intégrité du lymphocyte. Dans deux études récemment rapportées, le pourcentage moyen de smudge cells est respectivement dans le sang de 21 % et 28 %, avec des extrêmes allant de 0 à 75 %. Les ombres de Gümprécht ne sont pas spécifiques de la leucémie lymphoïde chronique mais un pourcentage inférieur à 20 ou 30 % par rapport aux lymphocytes à un impact négatif sur le pronostic. Dans les deux études, l'analyse multivariée montre que le pourcentage de smudge cells reste un facteur indépendant en termes de survie globale [14,15]. L'examen de l'hémogramme et du frottis sanguin doivent être répétés et, dans ce contexte, le myélogramme et la biopsie ostéo-médullaire sont inutiles au diagnostic de leucémie lymphoïde chronique.

c. Examen par cytométrie en flux

L'Immunophenotypage doit être réalisé chez tous les patients au moment du diagnostic, afin de confirmer la leucémie lymphoïde chronique et d'exclure d'autres pathologies lymphoprolifératives B ou T, en particulier chez les patients présentant une morphologie cellulaire atypique à l'examen du frottis de sang périphérique.

Exemples d'anticorps réagissant principalement avec les cellules B

Les leucémies chroniques des cellules B, les lymphomes et les gammopathies monoclonales sont généralement dérivées des cellules B matures ou des plasmocytes, ils expriment donc des immunoglobulines de surface et/ou cytoplasmiques et démontrent une restriction des chaînes légères des immunoglobulines. L'intensité d'expression des immunoglobulines et leur localisation (de surface ou cytoplasmique) peut permettre la distinction parmi différentes néoplasies de cellules B matures, ou dans de rares cas, l'identification de deux clones malins de cellules B dans le même néoplasie.

CD19, CD20 et CD22 sont généralement positifs dans les leucémies matures/chroniques B et les lymphomes, alors qu'ils sont rarement positifs dans les néoplasies des cellules T et NK. Un ou plusieurs des marqueurs de cellules B peuvent être faibles ou négatifs dans ce contexte. Cette hétérogénéité dans l'expression de ces marqueurs exige de la redondance dans les panels d'investigation.

CD10 est souvent exprimé dans les leucémies et les lymphomes à cellules B dérivés des cellules B du centre folliculaire et des lymphomes de Burkitt. Sa présence associée à la surexpression de bcl2 représente une caractéristique des lymphomes folliculaires avec translocation t (14 ; 18) alors que celle associée avec la faible ou l'absence d'expression de bcl2 caractérise les lymphomes de Burkitt. Par contre, CD10 est absent dans les leucémies lymphoïdes chroniques.

CD23 et CD5 sont souvent positifs dans les leucémies lymphoïdes chroniques et les lymphomes à petits lymphocytes B avec une expression de faible intensité des chaînes légères des immunoglobulines. Par contre, les lymphomes de manteau se présentent avec un CD23 négatif/faible, CD5+, et un CD20 et des immunoglobulines (préférentiellement avec la chaîne lambda) de fortes intensités.

CD103 avec un CD20 et un CD22 anormalement de forte intensité caractérisent les leucémies à tricholeucocytes. Le contexte clinique avec le paramètre FSC des cellules et la coexpression du CD25 et du CD11c sont généralement suffisants pour définir cette entité.

CD38 un marqueur de surface et **ZAP70** un marqueur cytoplasmique ont une valeur pronostique dans les leucémies lymphoïdes chroniques. Leur positivité est associée à un mauvais pronostic.

L'examen par cytométrie en flux (CMF) confirme la clonalité de la prolifération et la restriction isotypique, restriction des chaînes légères avec un rapport kappa/lambda > 3 ou $< 0,3$. Il permet aussi de quantifier le nombre de cellules B qui doit être $> 5000 /\text{mm}^3$.

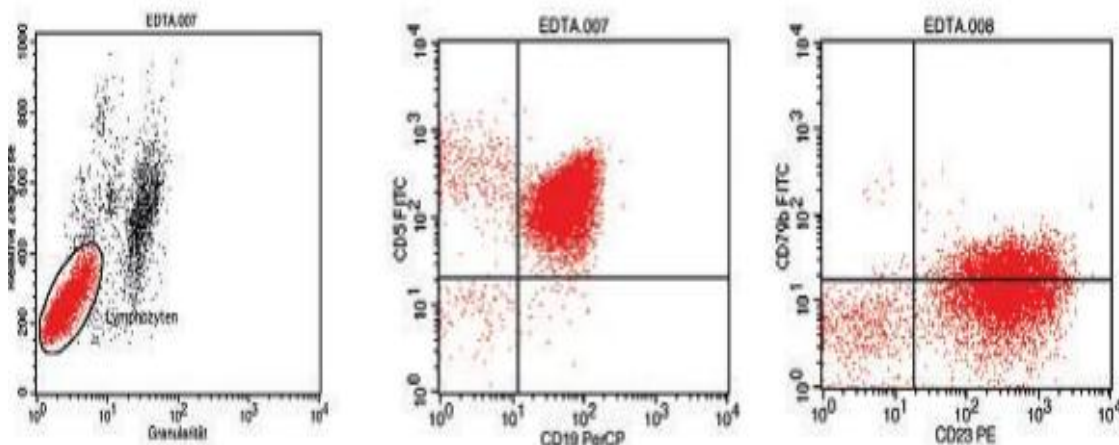


Fig.2 : analyse immunophénotypique des lymphocytes d'un patient atteint de leucémielymphoïde chronique

(Laboratoire centrale d'analyse médicale CHU HASSAN II Fès).

On observe ainsi, dans le cas d'une leucémie lymphoïde chronique typique, que la cellule leucémique exprime des marqueurs classiques de lymphocytes B tels que le CD19 et le CD20 à un taux plus faible que les lymphocytes B normaux, mais aussi de manière pathologique le CD5, marqueur classique des cellules T [16]. Elle exprime également le CD23, élément diagnostique clé de la leucémie lymphoïde chronique vis-à-vis d'autres syndromes lymphoprolifératifs B. Enfin, le FMC7 (épitope conformationnel du CD20) ainsi que la chaîne β du BCR ne sont que peu ou pas exprimés. Les niveaux d'expression des IgM de surface, du CD20, du CD22, du CD79b et du FMC7 sont généralement plus faibles qu'au niveau des lymphocytes B normaux.

Il est enfin complété par le score RMH (Royal Marsden Hospital) ou score de Matutes, score immunologique basé sur l'expression de cinq marqueurs avec une valeur de 1 attribuée en cas d'expression faible des immunoglobulines de surface, d'expression faible ou négative du CD22, d'expression positive du CD5 et du CD23 et enfin d'une expression négative du FMC7 [16].

L'ensemble permet de confirmer le diagnostic de leucémie lymphoïde chronique

- Si le score est **supérieur ou égal à 4**, le diagnostic de leucémie lymphoïde chronique est retenu.
- Si le score est **inférieur 3**, le diagnostic de leucémie lymphoïde chronique doit être écarté.
- Si le score est **égal à 3**, le diagnostic de LLC peut être retenu si les cellules lymphoïdes sanguines expriment les molécules CD5, CD23 et CD43, si l'expression du CD20 est faible, et si la recherche de l'expression de cycline D1 est négative.

Modifié ultérieurement par Moreau et al. [17], l'utilisation du CD79b remplace le CD22 permettant de mieux distinguer la leucémie lymphoïde chronique des autres SLPC.

Tableau I : score de Matutes [17]

Marqueurs	Score de Matutes	
	1 point	0 point
Intensité de l'immunoglobuline de surface monotypique	Faible	Forte
Expression du CD5	+	-
Expression du CD23	+	-
Expression de FMC7	-	+
Expression du CD79b	Faible	Forte
Expression du CD22	Faible	Forte

2. Autres :

a- caryotype :

Réalisé pour la recherche de mutations génétiques et donc permet une évaluation pronostique des leucémies lymphoïdes chroniques ainsi que la mise en place d'une stratégie thérapeutique efficace, car il a été admis que certaines anomalies caryotypiques sont résistantes à quelques molécules, c'est le cas de la délétion 17p13 résistante à la Fludarabine. La délétion 11q22-23 est de mauvais pronostic, avec une médiane de survie d'environ 79 mois.

b- Test de Coombs direct :

Le test de Coombs direct est un élément important de ces examens, il permet de rechercher des phénomènes d'auto-immunisation (anémie et/ou thrombopénie auto-immunes) par la mise en évidence d'auto-anticorps produits par les lymphocytes pathologiques et dirigés contre les globules rouges et les plaquettes.

c- Electrophorèse des protéines :

L'électrophorèse des protéines sériques est réalisée afin de détecter une anomalie des gammaglobulines (pic monoclonal ou déficit) qui pourrait être à l'origine d'infections, et déterminer la prise en charge immédiate ou ultérieure.

d. Examens Histologiques :

– Ponction biopsie de moelle osseuse : Un examen de moelle osseuse n'est généralement pas nécessaire au diagnostic. Une ponction et une biopsie de moelle sont toutefois essentielles dans l'évaluation des cytopénies (anémie, thrombopénie, neutropénie), qui peuvent être provoquées par une infiltration de cellules leucémiques, par des affections auto-immunes liées à la leucémie lymphoïde chronique ou par des facteurs non liés à la leucémie lymphoïde chronique (carence en fer, myélodysplasie, effets indésirables des médicaments).

– Biopsie ganglionnaire : La biopsie ganglionnaire n'est généralement pas réalisée, dans le cas contraire elle montrerait une disparition de l'architecture ganglionnaire et une infiltration diffuse par des lymphocytes matures. Chez les patients développant une lymphadénopathie volumineuse (en particulier si elle est limitée à une région), une biopsie ganglionnaire est nécessaire pour exclure ou confirmer une éventuelle transformation en lymphome agressif (syndrome de Richter).

B-4.FACTEURS PRONOSTIQUES DE LA LLC

2. Facteurs pronostiques

Ils ont été revus très récemment mais peuvent être résumés ci-dessous [18].

Tableau II : stadification de Binet [18]

Niveau de risque	Stade	Caractéristiques cliniques et biologiques
Faible	A	Lymphocytose avec ou sans lymphadénopathie, atteinte de moins de 03 aires ganglionnaires sans anémie (HGB > 10 g/dl) et sans thrombopénie (un taux plaquette > 100 000 e/mm ³)
Intermédiaire	B	Lymphadénopathie et atteinte de 03 aires ganglionnaires ou plus sans anémie (HGB > 10 g/dl) et sans thrombopénie (un taux plaquette > 100.10 ³ /mm ³)
Elevé	C	Lymphocytose avec ou sans lymphadénopathie et une anémie* (HGB <10 g/dl) et/ou thrombopénie* (plaquette < 100.10 ³ /mm ³)
* Hors anémie hémolytique ou thrombopénie auto-immune.		

1.1. Classification de Binet

Simple à appliquer, le stade a un impact sur le pronostic : les médianes de survie sont supérieures à dix ans dans les stades A, de 81 mois dans les stades B et d'environ 60 mois dans le stade C.

1.2 Temps de doublement des lymphocytes (TDL)

Le TDL est un des facteurs discriminants au sein des stades A, car il reflète l'évolutivité de la maladie. Inférieur à 12 mois, il représente un facteur de mauvais pronostic. La durée du TDL est calculée par rapport à l'hémogramme initial. Ce paramètre est à mentionner dans le dossier.

1.3. Marqueurs sériques de prolifération

La thymidine kinase sérique ou la forme sérique du CD23 soluble sont deux marqueurs apportant des informations sur l'évolutivité de la maladie. L'accès à ces deux examens dépend des possibilités de chaque centre : la thymidine kinase est déterminée par radio-immunologie et le CD23 soluble par technique Elisa.

1.4. Facteurs pronostiques cytogénétiques

La technique d'hybridation in situ (FISH) interphasique reste l'examen de référence [19]. La délétion (13)(q14.1), détectée dans 55 % des cas, est associée à un bon pronostic quand elle est isolée. La délétion (11q) présente dans 18 % des cas, est plutôt observée chez le patient de moins de 50 ans et elle est associée à la présence d'un syndrome tumoral marqué. La trisomie 12, présente dans 16 % des cas, est associée à une morphologie atypique des lymphocytes, à un score RMH à 3, à un pronostic plus réservé avec diminution de la survie sans traitement et une augmentation du risque de progression. L'impact sur la survie globale reste discuté. La délétion (17p), détectée dans 7 % des cas est associée à un mauvais pronostic et à une résistance au traitement par la fludarabine. La recherche de mutations (exons 2–11) est aussi importante puisqu'elles sont associées à un stade plus avancé, une délétion de P53 et un profil habituellement non muté des gènes des chaînes lourdes des immunoglobulines. De façon intéressante, des mutations de TP53, sans délétion sont observées dans 4,5 % des cas [20] et ont un impact sur le pronostic. Le chromosome 6 est impliqué dans 6 % des cas [21].

1.5. Facteurs pronostiques moléculaires

En analysant les séquences des gènes des chaînes lourdes des immunoglobulines (IGVH), les leucémies lymphoïdes chroniques avec une survie de 117 mois et un profil non muté et les leucémies lymphoïdes chroniques avec une survie de 293 mois et profil muté ont été identifiées. L'utilisation de certains gènes, VH3–21 par exemple, est associée à une évolution défavorable, quel que soit le profil muté ou non [22, 23].

1.6. Autres facteurs pronostiques

Malgré des efforts de standardisation, deux marqueurs associés à l'évolution de la maladie ne sont pas encore validés en pratique quotidienne. ZAP–70 est une protéine tyrosine kinase de la famille syk exprimée dans les cellules lymphoïdes T. L'expression de ZAP–70 est observée préférentiellement dans les formes non mutées et son absence

d'expression dans les formes mutées. La concordance entre l'expression de ZAP-70 et le profil des mutations somatiques est observée dans seulement 75 à 80 % des cas : une expression de ZAP-70 est associée à un mauvais pronostic et son absence à un bon pronostic. L'intérêt de l'étude de l'expression membranaire du CD38 a été aussi largement documenté : l'usage de ce marqueur en tant que substitut aux mutations n'a pas été validé mais en revanche, son intérêt comme facteur pronostique est bien établi.

B-5. TRAITEMENT :

Ces dernières années ont été marquées par l'arrivée de nouveaux schémas thérapeutiques dans la leucémie lymphoïde chronique. Ces progrès ont été rendus possibles grâce à une meilleure compréhension de la physiopathologie de cette affection sur le plan génétique et immunologique [24]. Alors que les hématologues ne proposaient jusqu'à peu que des approches palliatives, ceux-ci ont dorénavant à leur disposition des médicaments permettant d'envisager des perspectives curatives. Ainsi, à côté des alkylants (principalement le chlorambucil) qui représentaient la ressource thérapeutique majeure est apparue les analogues nucléosidiques au premier rang desquels on peut citer la fludarabine utilisable seule ou en association (en particulier avec le cyclophosphamide), et plus récemment les anticorps monoclonaux anti CD-20 (rituximab) et anti-CD-52 (alemtuzumab). Dans la population des patients relativement jeunes, elles ont supplanté les alkylants. Ainsi, la fludarabine seule ou en association est devenue le traitement de première intention de la leucémie lymphoïde chronique pour la plupart des hématologues des pays développés [25,26]. L'alemtuzumab a démontré une remarquable efficacité permettant d'augmenter considérablement le pourcentage de rémissions moléculaires. En outre, il représente la seule approche réellement efficace dans les leucémies lymphoïdes chroniques exprimant la délétion 17p qui constituent la catégorie cytogénétique la plus péjorative (environ 5 % des cas). Néanmoins, bien que

ces nouvelles armes thérapeutiques aient permis d'atteindre des taux très élevés de réponse complète et de survie sans progression, elles se révèlent décevantes à deux niveaux. Tout d'abord, aucune étude n'a rapporté pour l'instant un gain significatif en survie globale du fait des progrès accomplis dans le degré de réduction de la masse tumorale. A cet égard la leucémie lymphoïde chronique constitue une exception au sein des maladies malignes. Deuxièmement, ces médicaments entraînent une détérioration de la qualité de vie chez bon nombre de patients en raison d'une série de complications morbides parfois létales [26-28]. Au-delà d'un certain âge, en pratique à partir de 65 ans, la priorité doit aller à la maîtrise des symptômes avec un minimum de toxicité [29,31]. En outre, bon nombre de patients ont une longue survie sans symptômes majeurs [29].

C. MATERIELS ET METHODE :

1) Méthodologie :

- Cadre de l'étude : Ce travail a été réalisé dans le laboratoire d'hématologie du laboratoire centrale d'analyse médicale du CHU Hassan II de Fès.
- Type d'étude : C'est une étude rétrospective allant du Janvier 2016 à Décembre 2018.
- Critères d'inclusion : Ont été inclus dans l'étude tous les patients diagnostiqués cas de leucémie lymphoïde chronique suivis dans le service durant la période d'étude.
- Critères d'exclusion : Les dossiers incomplets ou inexploitable ont été exclus de l'étude.

2) Matériels :

- a) La collecte des données a été faite à partir des registres tenus à jour au laboratoire d'hématologie et de système informatique « HOSIX ». Les prélèvements sanguins et médullaires reçus ont été étalés et colorés au May–Grunwald giemsa. la lecture des frottis est faite par microscope optique avec l'objectif x 10 x 20 et x 100.
- b) Les tubes contenant l'anticoagulant EDTA sont utilisés dans la réalisation de la NFS (numération formule sanguine) et de la cytométrie en flux pour les Leucémies lymphoïdes chroniques (LLC) afin de préserver l'intégrité des cellules sanguines et de prévenir leur coagulation. L'EDTA agit en se liant au calcium, ce qui empêche la coagulation sanguine et permet la conservation de la morphologie des cellules sanguines, y compris des cellules leucémiques.
- c) Les différentes étapes de la technique de frottis sanguin :
 - Préparation de la lame : Tout d'abord, une goutte de sang est prélevée à l'aide d'une lancette ou d'une aiguille stérile et déposée sur une lame de verre. Il est important de veiller à ce que la goutte de sang ne soit pas trop épaisse pour faciliter la fixation des cellules sur la lame.
 - Fixation : La lame est ensuite inclinée pour étaler le sang en une fine couche uniforme. Le sang est ensuite fixé sur la lame à l'aide d'un fixateur comme l'éthanol ou le méthanol pour empêcher les cellules de se détériorer.
 - Coloration : La lame est ensuite colorée avec une solution de colorant, le plus souvent la solution de May–Grünwald–Giemsa. Cette solution colore les différentes structures cellulaires différemment, ce qui permet de les distinguer au microscope.
 - Rinçage : Après la coloration, la lame est rincée à l'eau distillée pour éliminer l'excès de colorant et équilibrer la couleur de la lame.

- Observation : La lame est ensuite placée sur un microscope et observée à différents grossissements pour identifier et analyser les différentes cellules sanguines.

d) La lecture des Hémogrammes : par l'automate SYSMEX XT1000

e) La Cytométrie en flux : par l'automate BECKMAN COULTER NAVIOS EX

f) Le biologiste : un rôle crucial dans l'interprétation des résultats des tests sanguins tels que l'hémogramme, le frottis sanguin et la cytométrie en flux, en particulier dans la pathologie des leucémies lymphoïdes chroniques.

- Analyse des résultats de l'hémogramme : Le biologiste peut aider à interpréter les résultats de l'hémogramme, qui mesure le nombre et la proportion des différents types de cellules sanguines. Dans le cas des leucémies lymphoïdes chroniques, il peut être important de surveiller les taux de lymphocytes, en particulier les lymphocytes B.
- Évaluation du frottis sanguin : Le biologiste peut examiner les échantillons de frottis sanguin au microscope pour évaluer la morphologie des cellules sanguines, en particulier les lymphocytes. Dans les leucémies lymphoïdes chroniques, les lymphocytes peuvent apparaître anormaux, avec un noyau agrandi ou une structure de chromatine inhabituelle.
- Analyse de la cytométrie en flux : La cytométrie en flux est une technique utilisée pour mesurer les caractéristiques physiques et chimiques des cellules en suspension dans un échantillon. Dans le cas des leucémies lymphoïdes chroniques, le biologiste peut utiliser la cytométrie en flux pour mesurer la taille et la complexité des lymphocytes, ainsi que pour identifier les marqueurs de surface spécifiques des lymphocytes B ou T.

g) Nous avons consulté les dossiers médicaux des patients et les fiches de consultation.

3) Méthode :

a-collecte des données : à partir des dossiers et fiches de consultation des malades au niveau du service. Chaque malade a un dossier ou une fiche dans lesquels sont portées toutes les données cliniques, biologiques et les traitements.

FICHE D'EXPLOITATION

Nom :

Age :

Sexe :

Antécédents :

Prise médicamenteuse au long cours :

Date diagnostic :

Adresse :

Signes cliniques : Syndrome Anémique : Syndrome neuro-anémique :

Pathologies associées :

Données biologiques :

Hémogramme : Hb : VGM : CCMH :

GB : PN : PL

GR :

PL :

RET :

Frottis sanguin :

Cytométrie en flux :

Myélogramme :

Autres données :

Traitement :

Evolution :

b- La phase d'analyse des données :

Effectuée sur le logiciel informatique SPSS et le logiciel standard (Word et Excel 2017).

D. Résultats et Discussion :**1. Age :**

L'âge moyen pour notre population a été de 66.4 ans.

3. Sexe :

On a constaté un sex-ratio (homme/femme) de 1.27/1.

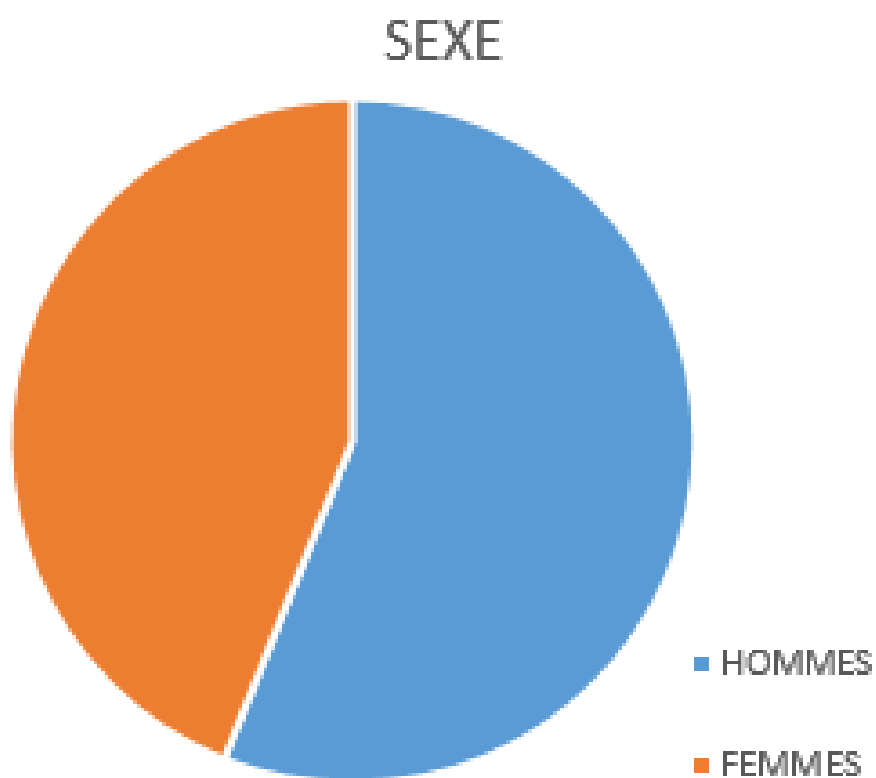


Fig.3 : Répartition des patients selon le sexe

3. Circonstances de découverte :

Dans notre étude, les circonstances de découvertes sont dominées par les adénopathies multiples et la découverte fortuite sur une NFS de routine. L'asthénie a été rapportée dans 24% des cas, une splénomégalie constatée chez 03 patients, la fièvre et la pâleur cutanéomuqueuse sont retrouvées chez 2.4% des patients.

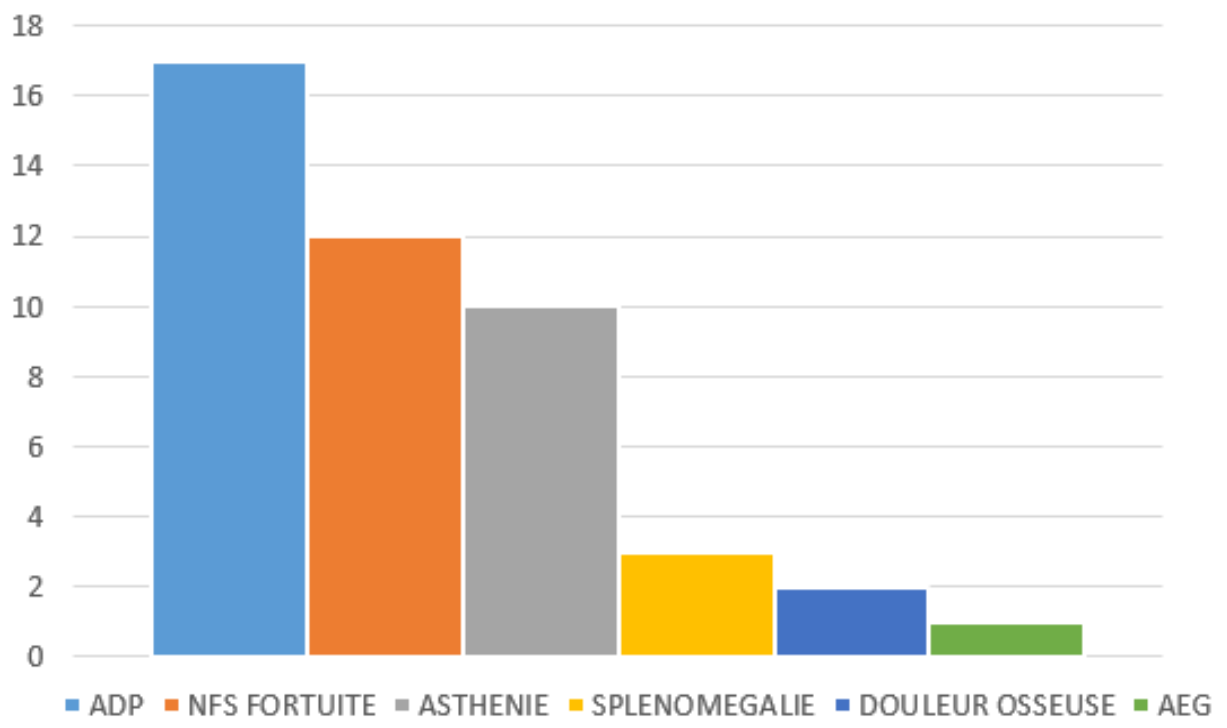


Fig.4 : répartition des cas en fonction des Circonstances de découverte

4. Examen par cytométrie en flux :

1. Score de Matutes :

Sur les 35 patients chez qui on a réalisé la cytométrie en flux, 5 étaient scorés à 3/5, 17 à 4/5 et 13 à 5/5 selon le score de Matutes.

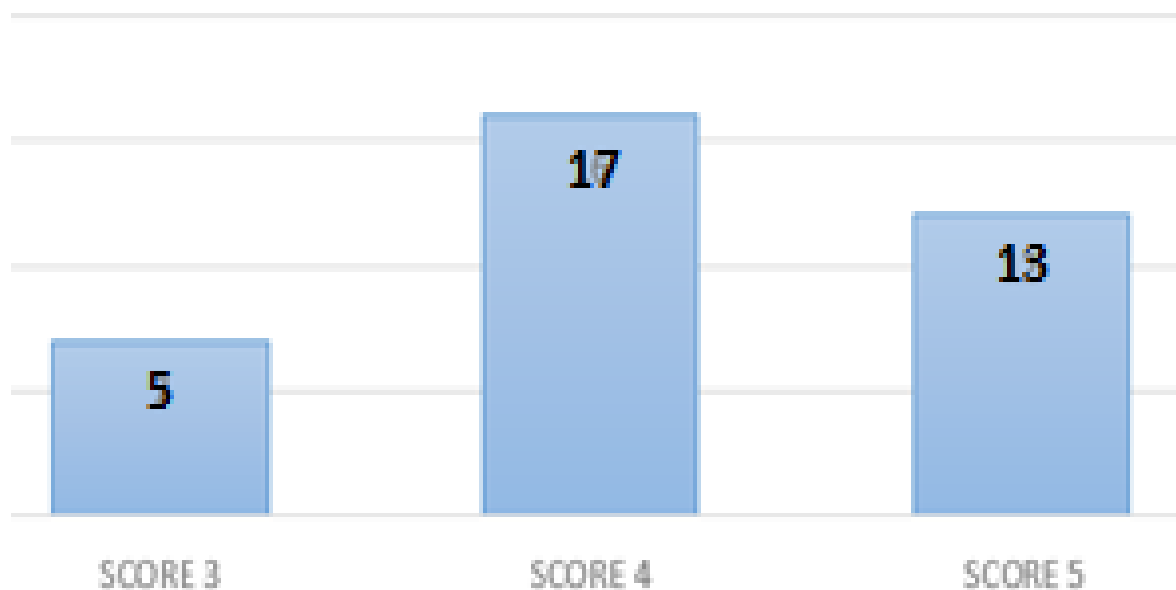


Fig.8 : Classification des patients selon le score de Matutes.

2. Restriction des chaînes légères :

La totalité des patients présentait une restriction d'expression d'une chaîne légère kappa ou lambda, 04 cas présentaient un rapport kappa/lambda $< 0,3$.

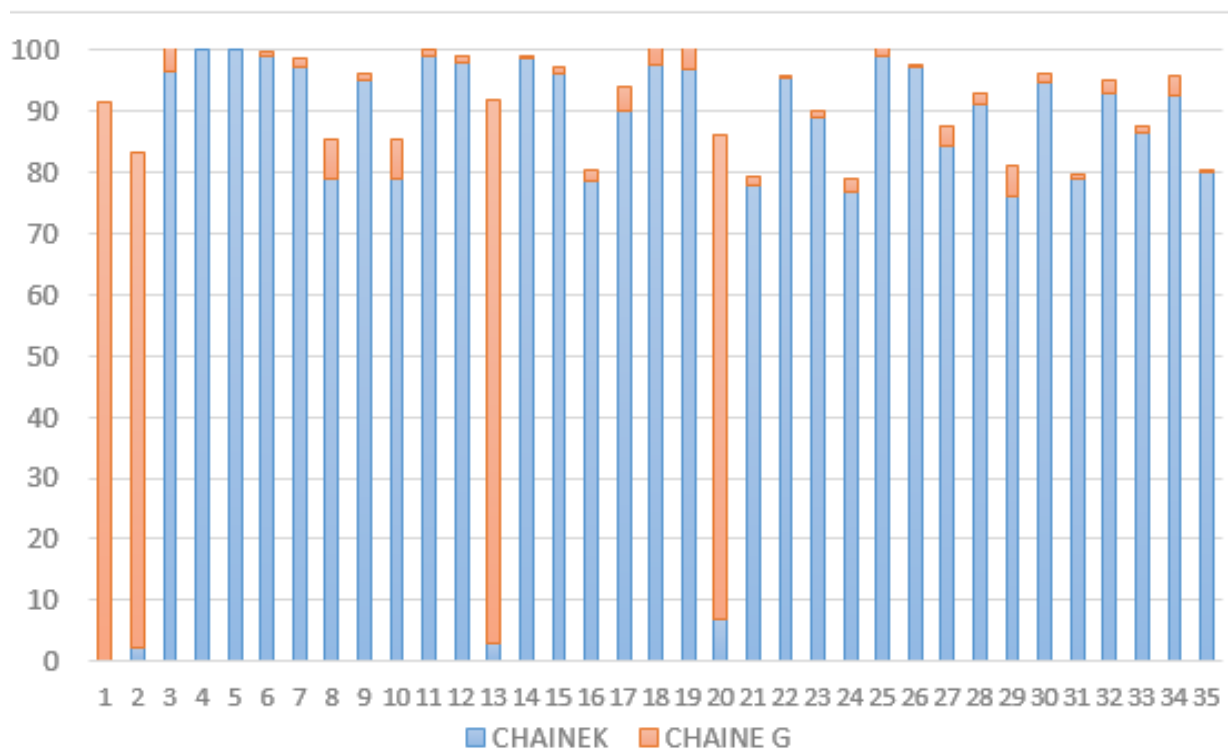


Fig.6 : Répartition des patients selon le taux des chaîne K et L

3. Anomalies de prolifération :

Les cellules CD 38+ ont une fraction proliférative plus marquée que les CD38-. La positivité de l'expression de CD38 de 30% ou plus, est un facteur pronostique défavorable (Krober, Seiler et al. 2002 ; Oscier, Gardiner et al. 2002). Dans notre étude 19 cas sur 35 soit 54 % était CD38 +.

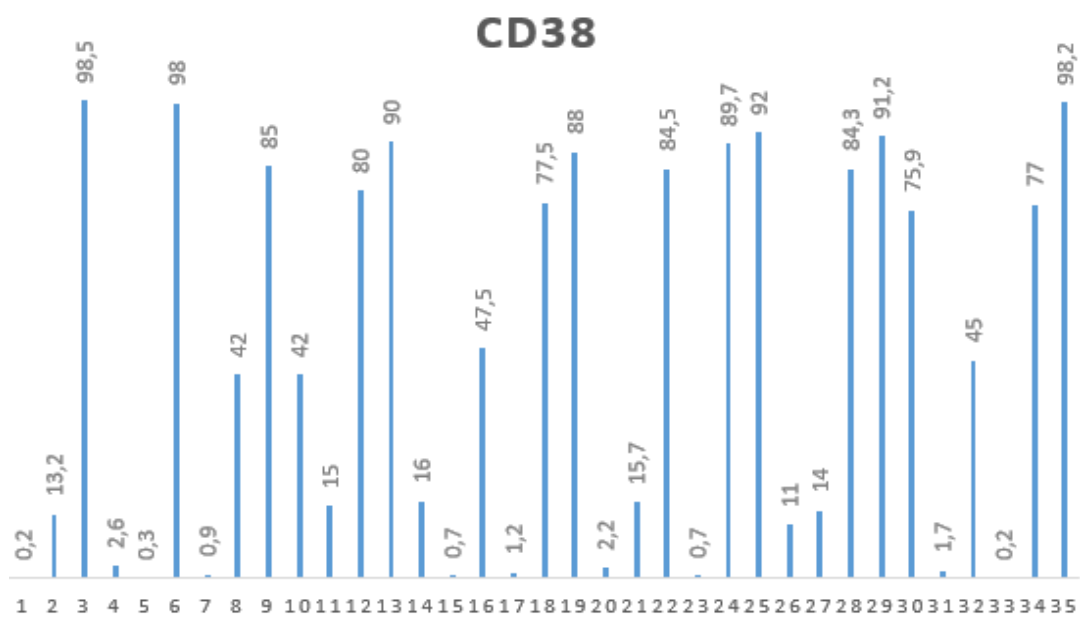


Fig.7 : Répartition des patients selon l'expression de CD38

5. Stade de BINET au moment du diagnostic :

On constate qu'avec une fréquence de 41.4% la majorité des patients sont classés stade A au moment du diagnostic suivi juste après d'une fréquence de 31.7% pour le stade C. Les patients classés stade B sont au nombre de 11 avec la fréquence la plus basse qui est de 26.8 %.

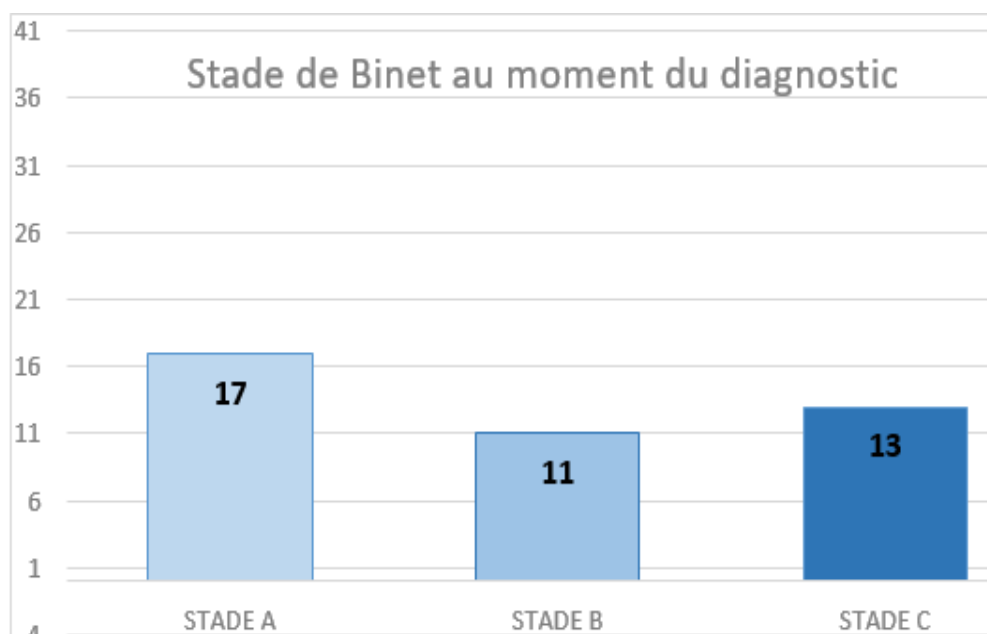


Fig.5 : Répartition des patients selon le stade de Binet au moment du diagnostic.

E. DISCUSSION

1. Age :

La moyenne d'âge est estimée à 74 ans en France cela concorde avec notre étude. Contre 53.25 ans seulement au Niger. Cette différence pourrait s'expliquer par l'espérance de vie plus élevée des Français et les mauvaises conditions de vie et de santé au Niger.

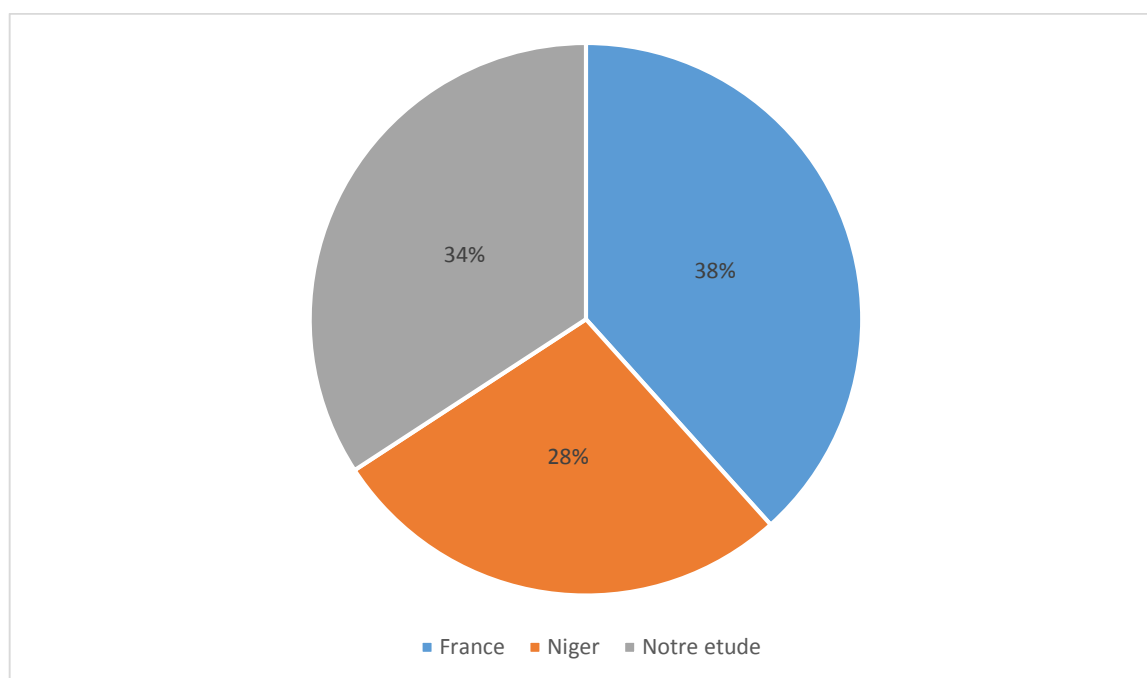


Fig.3 : Répartition des patients selon l'Age

2. Sexe : notre étude est proche de celui de la population française estimé à 1.37/1. Seul le Niger relate une prépondérance féminine avec un sexe ratio égal à 0.47/1.

3. Circonstances de découverte :

Les données de notre étude sont différentes de celles retrouvées au Niger avec 84.8% ayant consulté pour adénopathies, 80.8% pour splénomégalie, 31.1% pour pâleur cutanéomuqueuse, 29.3% pour fièvre et 25.3% pour une hépatomégalie tandis qu'aucun cas d'hépatomégalie n'a été recensé. Cependant, la prépondérance des adénopathies reste la même dans les deux pays.

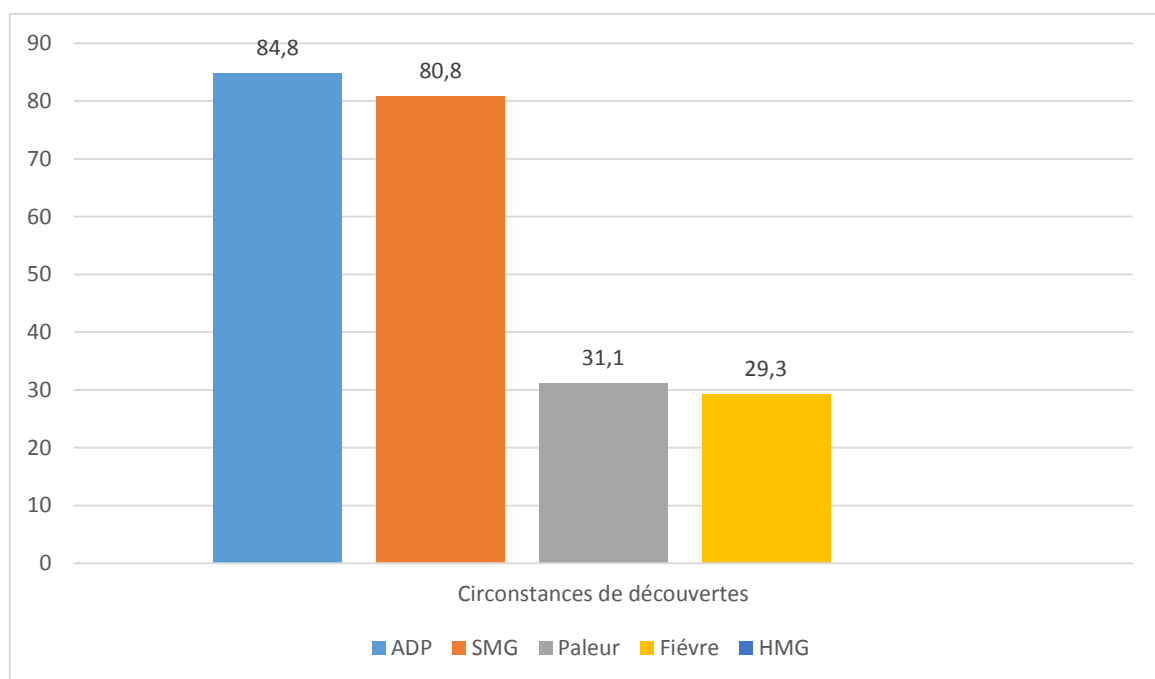


Figure 9 : Circonstances de découvertes : étude de Niger

4. Cytométrie en flux :

Dans une étude réalisée en Algérie sur les 28 patients chez qui on a réalisé la cytométrie en flux, 3 étaient scorés à 3/5, 13 à 4/5 et 12 à 5/5 selon le score de Matutes. Le résultat qui est très proche du notre avec une prépondérance des Leucémies lymphoïdes chroniques typique avec un score de 4 et 5 par rapport aux Leucémies lymphoïdes chroniques atypique qui représente respectivement 14% et 10% dans notre et l'étude algérienne.

Selon une étude menée en France en 2013 sur 1 149 patients atteints de LLC, le score de Matutes a été utilisé pour classer les patients dans les groupes typiques (64,3%), atypiques (13,5%) ou indéterminés (22,2%)[35].

En Espagne, une étude de 2016 portant sur 1 272 patients a montré que 66,5% des patients étaient classés dans le groupe typique, 14,5% dans le groupe atypique et 19% dans le groupe indéterminé[36].

En Angleterre, une étude menée en 2018 sur 1 268 patients atteints de LLC a montré que 63,3% des patients étaient classés dans le groupe typique, 14,7% dans le groupe atypique et 22% dans le groupe indéterminé[37].

Selon une revue de la littérature publiée en 2020, le score de Matutes a été utilisé dans 50% à 80% des cas de LLC diagnostiqués par la cytométrie en flux, selon les études. Les pourcentages de patients classés dans chaque groupe varient également selon les études et les populations étudiées. En général, le groupe typique représente la majorité des cas de LLC diagnostiqués par cytométrie en flux, suivi du groupe indéterminé et du groupe atypique.

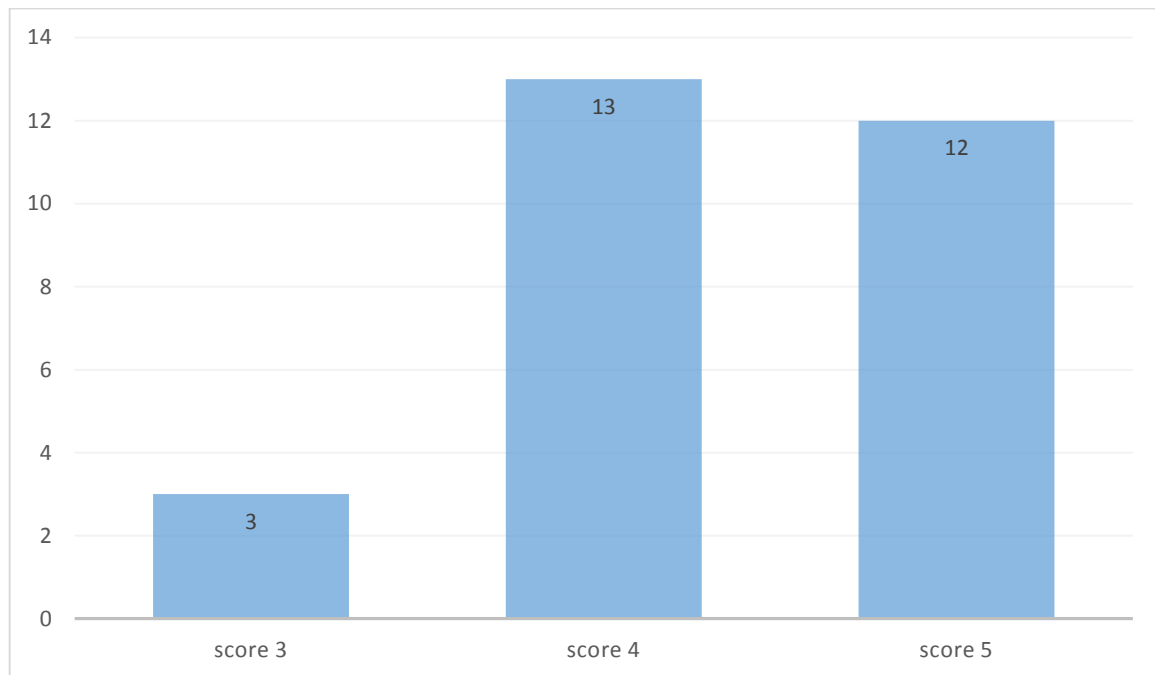


Fig.10 : Répartition des patients selon le stade de Binet : étude algérienne.

5. Classification de binet :

Au Niger, le stade C est prépondérant avec une fréquence de 44.4%, 39.4% au stade A et 16.2% au stade B, ceci est expliqué par le retard de la première consultation, justifié par la difficulté d'accès aux soins dans ce pays[34].

Selon une étude menée en France en 2013 sur 1 149 patients atteints de LLC, les pourcentages de patients dans chaque stade étaient les suivants : stade A, 53,6% ; stade B, 23,3% ; stade C, 23,1%[35].

En Espagne, une étude de 2016 portant sur 1 272 patients a montré que 42,4% des patients étaient classés dans le stade A, 38,1% dans le stade B et 19,5% dans le stade C[36].. En Angleterre, une étude menée en 2018 sur 1 268 patients atteints de LLC a montré que 53,1% des patients étaient classés dans le stade A, 29,2% dans le stade B et 17,7% dans le stade C[37]..

Dans la littérature : Selon une revue de la littérature publiée en 2020, les pourcentages de patients dans chaque stade varient selon les études et les populations

étudiées. En général, le stade A représenté la majorité des cas de LLC diagnostiqués, suivi du stade B et du stade C.

F. CONCLUSION :

La leucémie lymphoïde chronique est une prolifération lymphoïde monoclonale, responsable d'une infiltration médullaire, sanguine et ganglionnaire. D'évolution chronique, la leucémie lymphoïde chronique reste une maladie incurable, mais de progression lente pour une large majorité des patients.

Un diagnostic facile basé sur un Hémogramme, Frottis sanguin et la Cytométrie en flux.

La cytométrie en flux permet une évaluation précise des sous-populations cellulaires, même lorsque celles-ci sont faiblement représentées. Le principe repose sur la détection et la quantification de l'expression d'antigènes à la surface et dans le cytoplasme des cellules hématopoïétiques normales et pathologiques. Elle constitue ainsi une étape essentielle dans le diagnostic et le suivi de la majorité des hémopathies malignes : leucémies aiguës et syndromes lymphoprolifératifs chroniques. Elle permet de préciser la lignée cellulaire de la prolifération ainsi que son degré de différenciation (cellules immatures ou différenciées). Elle est également utilisée comme aide à la classification des gammopathies monoclonales ou à l'évaluation de la maladie résiduelle minimale (*minimal residual disease* ou MRD).

Les résultats de nos différentes observations permettent de mieux décrire les conséquences de l'engagement des récepteurs sur les cellules de Leucémie lymphoïde chronique et indiquent par ailleurs que l'agressivité de la maladie est liée aux modalités de la prise en charge du patient. Il paraît important de définir une stratégie diagnostique et de classification simple et peu coûteuse prenant en compte le profil épidémiologique de chaque patient.

Enfin la prise en charge thérapeutique s'est aussi considérablement modifiée ces dernières années ; elle nécessite une prise en charge adaptée.

Dans la continuité de ce travail, nous pouvons envisager un certain nombre d'études portant sur l'impact du profil épidémiologique des patients sur la réponse au traitement proposé.

Résumé

Introduction : La leucémie lymphoïde chronique est la plus fréquente des leucémies dans les pays occidentaux, elle est définie par l'accumulation dans le sang, la moelle osseuse et les organes lymphoïdes secondaires (ganglions lymphatiques et rate), de petits lymphocytes B monoclonaux, de morphologie mature mais d'immunophénotype caractéristique. Sur le plan clinique la maladie est surtout caractérisée une hypertrophie de ces organes lymphoïdes et la fréquence des infections.

Méthodologie : Nous avons mené une étude rétrospective sur une période de 2 ans allant du janvier 2016 à décembre 2018 dans le service d'Hématologie du CHU Hassan II de Fès. Le diagnostic de LLC était retenu sur la base d'une hyper lymphocytose sanguine $> 5\ 000/\text{mm}^3$ associée à une infiltration médullaire de plus de 30% de lymphocytes mûres. Les données ont été recueillies dans les dossiers de malades. Nos variables d'étude étaient les aspects épidémiologiques, cliniques et évolutifs de la maladie.

Résultats : Au cours de la période d'étude, 41 patients ont été colligés. Le sex ratio (Homme/Femme) était de 1,27 et la moyenne d'âge des patients de 66,4 ans. Les principaux motifs de consultation étaient : les adénopathies (16,4%) et la découverte fortuite sur une NFS de routine (12%). La cytométrie en flux a été trouvée une expression de positivité de CD38 chez 19 cas sur 35 soit 54%. Selon la classification anatomo-clinique de Binet, 17 patients (41,4%) étaient au stade A, 11 cas (26,8%) au stade B et 13 (31,7%) au stade C. Le traitement dépend évidemment du stade de la maladie et repose sur la chimiothérapie, thérapie ciblée et la radiothérapie.

Conclusion : La leucémie lymphoïde chronique est une prolifération lymphoïde monoclonale, responsable d'une infiltration médullaire, sanguine et ganglionnaire. D'évolution chronique, la leucémie lymphoïde chronique reste une maladie incurable, mais de progression lente pour une large majorité des patients.

Mots-clés : La leucémie lymphoïde chronique, hémogramme, Frottis sanguin, Cytométrie en flux, Classification de Binet.

Summary

Introduction: Chronic lymphoid leukemia is the most common leukemia in Western countries, it is defined by the accumulation in the blood, bone marrow and secondary lymphoid organs (lymph nodes and spleen), small monoclonal B lymphocytes, mature morphology but with characteristic immunophenotype. Clinically, the disease is mainly characterized by hypertrophy of these lymphoid organs and the frequency of infections.

Methodology: We conducted a retrospective study over a period of 2 years from January 2016 to December 2018 in the Hematology Department of the CHU Hassan II in Fez. The diagnosis of CLL was retained on the basis of a blood hyper lymphocytosis $> 5000/\text{mm}^3$ associated with a medullary infiltration of more than 30% of mature lymphocytes. Data was collected from patient records. Our study variables were the epidemiological, clinical and evolutionary aspects of the disease.

Results: During the study period, 41 patients were collected. The sex ratio (Male/Female) was 1.27 and the mean age of the patients was 66.4 years. The main reasons for consultation were: lymphadenopathy (16.4%) and fortuitous discovery on a routine NFS (12%). Flow cytometry found an expression of CD38 positivity in 19 cases out of 35, i.e. 54%. According to Binet's anatomo-clinical classification, 17 patients (41.4%) were at stage A, 11 cases (26.8 %) at stage B and 13 (31.7%) at stage C. The treatment obviously depends on the stage of the disease and is based on chemotherapy, targeted therapy and radiotherapy.

Conclusion: Chronic lymphocytic leukemia is a monoclonal lymphoid proliferation, responsible for bone marrow, blood and lymph node infiltration. Of chronic evolution, chronic lymphocytic leukemia remains an incurable disease, but of slow progression for a large majority of patients.

Keywords: Chronic lymphocytic leukemia, complete blood count, blood smear, flow cytometry, Binet classification.

RÉFÉRENCES

- [1] Nabhan C, Rosen ST et al .Chronic lymphocytic leukemia: a clinical review. JAMA 2014;312:2265–76.
- [2] Spaargaren M, de Rooji MFM, Kater AP et al, E. BTK inhibitors in chronic lymphocytic leukemia: a glimpse to the future. Oncogene 2015; 34:2426–36.
- [3] MacDonald D, Lachance S, Larratt L et al, A Canadian perspective on the treatment of unfit patients with chronic lymphocytic leukemia. New Evid Oncol 2013;19:118–35.
- [4] Owen C, Bence-Bruckler I, Chamaki I, Toze C et al. A Canadian perspective on the first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2015;15:303–13.
- [5] Dreger P, Schetelig J, Andersen N, et al. Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? Blood 2014;124:3841–9.
- [6] Strefford JC et al. The genomic landscape of chronic lymphocytic leukemia: biological implications and clinical implications. Br J Haematol 2015; 169:14–31.
- [7] Packham et al., 2005 French–American–British (FAB) Cooperative Group Pathol ;42(6):468–81
- [8] Pepper et al., 2012 chronic lymphocytic leukemia. Blood 2012;113(6):2133–11
- [9] Blankart CR, Koch T, Linder R et al. Cost of illness and economic burden of chronic lymphocytic leukemia. Orphanet J Rare Dis. 2013
- [10] Linet MS, Schubauer-Berigan MK, Weisenburger DD, Richardson DB et al. Chronic lymphocytic leukaemia: an overview of aetiology in light of recent developments in classification and pathogenesis. Br J Haematol. 2007
- [11] Goldin LR, Slager SL, Caporaso NE et al. Familial chronic lymphocytic leukemia. Curr Opin Hematol. 2010.

- [12] Hallek M, Cheson BD, Catovsky D et al. International workshop on chronic lymphocytic leukemia. 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.
- [13] Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al. Proposals for the classification of chronic (mature) B and T lymphoid leukaemias. French–American–British (FAB) Cooperative Group. *J Clin Pathol* 1989;42(6):567–84.
- [14] Nowakowski GS, Hoyer JD, Shanafelt TD et al. Percentage of smudge cells on routine blood smear predicts survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2009;27(11):1844–9.
- [15] Johansson P, Eisele L, Klein–Hitpass L et al. Percentage of smudge cells determined on routine blood smears is a novel prognostic factor in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Res* 2010;34(7):892–8
- [16] Matutes E, Owusu–Ankomah K, Morilla R 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.
- [17] Moreau EJ, Matutes E, A'Hern RP et al. Improvement of the chronic lymphocytic leukemia scoring system with the monoclonal antibody SN8 (CD79b). *Am J Clin Pathol* 1997;108(4):378–82.
- [18] Cramer P, Hallek et al. M. Prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia–what do we need to know? *Nat Rev Clin Oncol* 2011;8(1):38–47
- [19] Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000;343(26):1910–6.
- [20] Zenz T, Kröber A, Scherer K, Häbe S et al. Monoallelic TP53 inactivation is associated with poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008;112(8):3322–9.

- [21] Zenz T, Eichhorst B, Busch R et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28(29):4473–9.
- [22] Damle RN, Wasil T, Fais F et al. IgV gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999;94(6):1840–7.
- [23] Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, et al. Unmutated IgVH genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999;94(6):1848–54.
- [24] Chiorazzi N, Rai KR, Ferrarini et al. M. Chronic lymphocytic leukemia. *N J Med* 2005;352:804–15.
- [25] Brugiatelli M, Bandini G, Barosi G et al. Management of chronic lymphocytic leukaemia: practice guidelines from the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology ;91:1662–73.
- [26] Catovsky D, Richards S, Matutes E, Oscier D et al. Assessment of fludarabine plus cyclophosphamide for patients with chronic lymphocytic leukaemia *Lancet* 2007;370:230–9.
- [27] Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukaemia. *N Engl J Med* 2000;343:1750–7.
- [28] Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukaemia. *J Clin Oncol* 2007;25:5616–23.
- [29] Dighiero G, Hamblin T et al. Chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet* 2008;371:1017–29.

- [30] Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. Guidelines for the diagnosis and treatmenta report from the International Workshop guidelines. *Blood* 2008;111:5446–545.
- [31] Lin TS et al. What is the optimal initial treatment for chronic lymphocytic leukaemia *Oncology* 2007;21:1641–9.
- [32] leucémie lymphoïde chronique/lymphome lymphocytaire X. Troussard, E. Cornet, M. Maynadié, et al,
- [33] leucémie lymphoïde chronique Etude rétrospective sur 99 cas a l'hôpital national de NIAMEY au Niger B.Malam–Abdou et Al S.Brah, A.Andia, et al, Vol 19 (2) June 2018
- [34] Salawu L, Bolarinwa RA, Durosinmi MA et al. Chronic lymphocytic leukaemia: a–twenty–years experience and problems in Ile–Ife, South–Western Nigeria. *Afr Health Sci.* 2010 Jun;10(2):187–92. [[Article PMC gratuit](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- [35] Struski S, et al. "The distribution of cytogenetic abnormalities in chronic lymphocytic leukaemia: a study of 1,149 patients". *Leukemia Research*, vol. 37, no. 6, juin 2013, p. 759–766. doi: 10.1016/j.leukres.2013.02.015.
- [36] Bernal A, et al. "Binet A CLL: is it really indolent?" *Hematological Oncology*, vol. 34, no. 4, décembre 2016, p. 194–201. doi: 10.1002/hon.2237.
- [37] Rawstron AC, et al. "Chronic lymphocytic leukaemia management in the United Kingdom: a British Society for Haematology national survey". *British Journal of Haematology*, vol. 182, no. 2, juillet 2018, p. 270–278. doi: 10.1111/bjh.15247.