UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

Description d'une nouvelle entité de la leucémie lymphoïde chronique : l'atteinte bronchique symptomatique

Présentée et soutenue publiquement le 23/03/2018 à 18h au Pôle Formation

Par Morgane NUDEL

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Thierry FACON

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Franck MORSCHHAUSER

Madame le Docteur Stéphanie POULAIN

Madame le Docteur Lidwine WEMEAU

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Charles HERBAUX

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABBREVIATIONS 12

RESUME 14

INTRODUCTION 16

I. **LA LEUCEMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE (LLC)** 16

A. Définition 16

B. Epidémiologie 16

C. Circonstances de découverte 16

D. Diagnostic 16

E. Facteurs pronostiques et prédictifs 18

F. Traitement 25

G. Risque évolutif 29

II. **L'ATTEINTE EXTRA-MEDULLAIRE** 30

A. Séries d'autopsies et case report 30

B. De l'atteinte pulmonaire à l'atteinte bronchique 32

ARTICLE 35

DISCUSSION 56

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 62

LISTE DES ABBREVIATIONS

A : Alemtuzumab

ABC : Activated B Cell

AMM : Autorisation de mise sur le marché

BCR : B cell receptor (récepteur des cellules B)

BPCO: Broncho-pneumopathie chronique obstructive

BTK : Bruton Tyrosine Kinase

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés

COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (BPCO)

CT : Cytosine Thymine

CVF : Capacité vitale forcée

DCCM : Diffusing Capacity of Carbon Monoxide (DLCO)

DEM25/75 : Débit expiratoire maximal pris en 25 et 75% de la CVF

DLCO: Diffusion libre du monoxyde de carbone

EFR : Epreuves fonctionnelles respiratoires

ESMO : European Society for Medical Oncology

FC : Fuldarabine Cyclophosphamide

FEF25/75 : Forced Expiratory Flow between 25 and 75% of the vital capacity (DEM25/75)

FEV1/FVC: Forced expiratory volume in one second/Forced vital capacity (VEMS/CVF)

FILO : French Innovate Leukemia Organization

FISH : Fluorescence in Situ Hybridation (Hybridation par fluorescence in situ)

GST : gène suppresseur de tumeur

HRCT : High-resolution computed tomography (tomodensitométrie de haute résolution)

IGVH : Partie variable des chaines lourdes des immunoglobulines

IPI : Index pronostique international

IRB : Institutional review board (CNIL)

IRM : Imagerie par résonnance magnétique

IWCLL : International Workshop on Chronic lymphocytic leukemia (Groupe de travail international sur la leucémie lymphoide chronique)

LCR : Liquide céphalo rachidien

LLC : Leucémie lymphoïde chronique

LPI : Leukemic pulmonary infiltration (infiltration pulmonaire leucémique)

OS : Overall survival (survie globale)

PFS : Progression free survival (survie sans progression)

PI3K : Phosphoinositide 3 Kinase

R : Rituximab

RFC : Rituximab Fludarabine Cyclophosphamide

SBi : Symptomatic bronchial involvement (Atteinte bronchique symptomatique)

TEP : Tomographie par émission de positons

VEMS : Volume expiré maximal en une seconde

RESUME

Description d'une nouvelle entité de la leucémie lymphoïde chronique: l'atteinte bronchique symptomatique

Nudel M, Baran-Marszak F, Bossard JB, Dubois R, Dapvril H, Dupuis J, Laribi K, Bay JO, Tomowiak C, Dreyfus B, Lepretre S, Demarquette H, Wallyn F, Wemeau L, Wemeau M, Poulain S, Morschhauser F, Cymbalista F, Herbaux C.

Contexte

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est caractérisée par une infiltration lymphoïde B monoclonale mature des organes hématopoïétiques et du sang. Les atteintes extra-médullaires sont fréquentes mais rarement symptomatiques. L'atteinte bronchique spécifique a été décrite dans de rares cas cliniques. L'objectif de cette étude est de mieux caractériser l'atteinte bronchique symptomatique de la LLC afin d'améliorer la prise en charge de ces patients.

Méthode

19 patients avec une atteinte bronchique symptomatique de LLC ont été inclus de manière rétrospective. Les caractéristiques cliniques, biologiques, fonctionnelles, radiologiques, anatomopathologiques et thérapeutiques ont été recueillies. Une analyse moléculaire par Next Generation Sequencing (NGS) a été réalisée chez 15 patients. Les données scannographiques ont été relues de façon centralisée.

Résultats

Tous les patients ont présenté des symptômes bronchiques (toux, bronchites à répétition, dyspnée). La relecture des scanners thoraciques de 13 patients retrouvait la présence de

multiples nodules endobronchiques dans 62% des cas. Les biopsies bronchiques montraient une infiltration muqueuse diffuse par des petits lymphocytes B exprimant CD79a, CD5 et CD23. Les épreuves fonctionnelles respiratoires mettaient en évidence un trouble ventilatoire obstructif chez 53% des patients évalués. Seulement 10% des patients étaient Binet C. Il existait une incidence élevée de trisomie 12 (41%), ce qui coïncide avec une incidence faible de del13q (24%). En NGS, plusieurs mutations ont été retrouvées : *TP53* (n=5), *NOTCH1* (n=4), *SF3B1* (n=2), *RPS15* (n=2), *FBXW7* (n=1), *ATM* (n=1), 7 patients ne présentaient aucune mutation. 18 patients ont reçu au moins une ligne de traitement au cours de l'histoire de la maladie (immunochimiothérapie classique, inhibiteurs du BCR ou de BCL2). L'atteinte bronchique était le seul critère de traitement pour 9 patients (50%). 13 patients ont présenté une amélioration clinique des symptômes bronchiques après traitement.

Conclusion

Ce travail caractérise une nouvelle entité de la LLC, l'atteinte bronchique symptomatique. Elle doit être suspectée devant la présence de signes respiratoires obstructifs inexpliqués. La présence de multiples nodules endobronchiques est particulièrement évocatrice. Le diagnostic d'atteinte bronchique symptomatique doit orienter vers un traitement spécifique de la LLC en cas de confirmation diagnostique, même en l'absence d'autres signes de prolifération.

INTRODUCTION

I. La leucémie lymphoïde chronique (LLC)

A. Définition

La LLC correspond à une prolifération de lymphocytes B matures clonaux notamment au niveau de la moelle osseuse, du sang et des organes hématopoïétiques secondaires souvent de façon indolente.

B. Epidémiologie

La LLC est une pathologie rare qui représente moins de 1% de l'ensemble des cancers. Cependant, elle est la plus fréquente des leucémies de l'adulte. Environ 2/3 des patients atteints sont des hommes. L'âge médian au diagnostic est de 70 ans chez les hommes et 72 ans chez les femmes. Le pronostic est hétérogène. L'espérance de vie des patients est le plus souvent celle de la population générale (1).

C. Circonstances de découverte

Le diagnostic de LLC est fréquemment fortuit devant une hyperlymphocytose persistante constatée sur un hémogramme. En effet, une hyperlymphocytose chronique supérieure à 5G/L doit être évocatrice de cette pathologie.

Le diagnostic peut également être évoqué devant la présence d'un syndrome tumoral (polyadénopathie, splénomégalie). Plus rarement, la LLC peut se révéler par des cytopénies auto-immunes (anémie hémolytique, thrombopénie, érythroblastopénie) ou des complications infectieuses.

D. Diagnostic

Le diagnostic repose sur les recommandations de l'IWCLL (International Workshop on Chronic lymphocytic leukemia) (2).

- **Cytologie**

L'hyperlymphocytose est supérieure à 5G/L et peut atteindre jusque 500G/L. Le diagnostic de LLC nécessite la présence d'une lymphocytose B supérieure à 5G/L. Il s'agit de petits lymphocytes matures, monotones, à rapport nucléo-cytoplasmique élevé, au noyau arrondi, à chromatine mature sans nucléole et à cytoplasme bleuté. Ces cellules sont associées à un nombre élevé de noyaux nus correspondant à des cellules éclatées (ombres de Gumprecht). L'hyperlymphocytose peut s'accompagner de cytopénies, notamment d'une anémie ou d'une thrombopénie d'origine centrale ou périphérique.

- **Immunophénotype**

Il est réalisé sur les lymphocytes sanguins par cytométrie en flux (CMF). L'immunophénotype est caractérisé par la présence ou l'absence de certains marqueurs à la surface des lymphocytes clonaux. Il existe une monotypie membranaire avec un déséquilibre du rapport Kappa/Lambda. Le score de Matutes (3) permet de confirmer le diagnostic de LLC lorsqu'il est supérieur ou égal à 4/5. Celui-ci comprend les éléments suivants (tableau 1) :

Marqueur de surface	**0 point**	**1 point**
CD79b (ou CD22)	Forte	Faible
CD23	Négative	Positive
CD5	Négative	Positive
FMC7	Positive	Négative
IgM de surface	Forte	Faible

Tableau 1. Score de Matutes (3)

Un score de Matutes inférieur à 3 exclue le diagnostic de LLC, un autre syndrome lymphoprolifératif doit être envisagé. En cas de score à 3, le diagnostic de LLC atypique est possible (environ 5% des LLC) et nécessite la réalisation d'autres examens complémentaires. En cas de lymphocytose B inférieure à 5G/L avec un score de Matutes ≥ 4 et en l'absence d'autres signes de prolifération (organomégalie ou cytopénies notamment) il s'agit d'une lymphocytose B monoclonale. Le risque d'évolution vers une véritable LLC est de 1 à 2% par an (4).

E. Facteurs pronostiques et prédictifs

La LLC est une maladie hétérogène tant sur le plan clinico-biologique que pronostique. Il est important de pouvoir définir des groupes de patients en fonction de la gravité de la maladie afin de guider leur prise en charge. Depuis plus de 30 ans, deux classifications ont permis de distinguer les patients en différents groupes pronostiques : Binet et Rai (5). En France, la classification de Binet (6) est plus communément utilisée depuis 1981 (tableau 2). Aujourd'hui, les avancées biologiques, génétiques et moléculaires permettent de mieux comprendre l'hétérogénéité de cette maladie. Ainsi, de nouveaux facteurs pronostiques et prédictifs émergent. Cependant, la classification de Binet reste un outil majeur dans la pratique clinique quotidienne. Elle sépare les patients en 3 groupes A, B ou C en fonction de leur syndrome tumoral et de la présence de cytopénies à l'hémogramme. La survie globale de chaque groupe diffère significativement (fig 1).

Stade	**Aires lymphoïdes palpables**	**Hb<10g/dL et/ou plaquettes<10G/L**
A	<3	non
B	≥3	non
C	Quel que soit le nombre d'aires lymphoïdes	oui

Tableau 2. Classification de Binet (6)

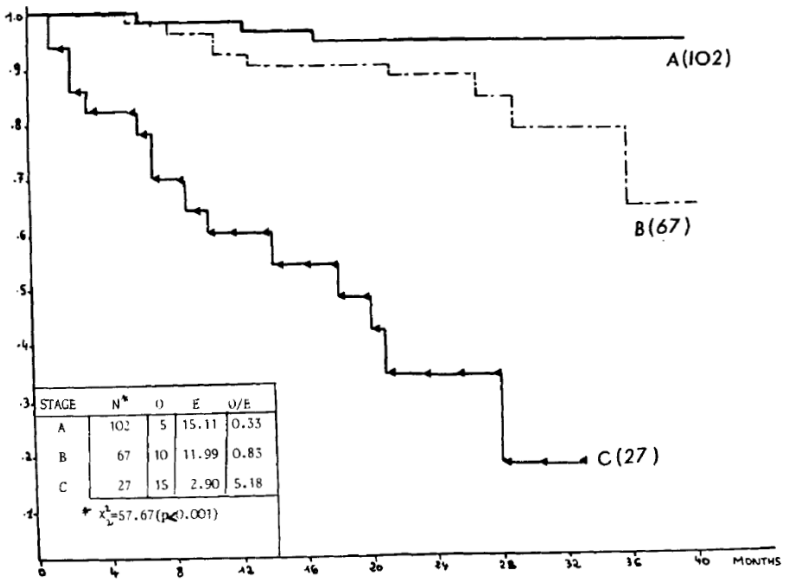

Fig 1. Survie globale de patients atteints de LLC selon la classification de Binet (6)

Par ailleurs, le pronostic a été considérablement amélioré ces dernières années. Le taux de survie globale à 5 ans est passé de 70 à 85% entre 2006 et 2012 (7). L'amélioration s'explique par une meilleure gestion des effets secondaires, des complications, et surtout par l'arrivée du Rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20.

- **Clinique**

L'âge et les comorbidités sont primordiaux à l'évaluation pronostique de toute hémopathie. Ils déterminent la possibilité d'administration d'un traitement susceptible de permettre l'obtention d'une rémission.

- **Biologie**

  - Beta2microglobuline

La beta2microglobuline est une protéine de la membrane cellulaire associée au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe I. Un taux élevé constitue un facteur de mauvais pronostic dans la LLC (8), ou dans d'autres pathologies lymphoïdes comme le myélome. En effet, le taux de beta2microglobuline reflète en partie le volume tumoral. Ce critère reste valable dans les derniers scores pronostiques tels que le CLL-IPI (9).

- **Cytogénétique et biologie moléculaire**

L'analyse cytogénétique se réalise par FISH ou par la détermination du caryotype en cytogénétique conventionnelle. Il existe une anomalie cytogénétique dans 80 à 90% des cas (10).

Les anomalies recherchées en FISH sont les plus fréquentes et/ou les plus informatives (11):

- Délétion 13q14 : présente dans 55% des cas,
- Trisomie 12 : présente dans 10 à 15% des cas. La trisomie 12 est associée à une LLC de morphologie atypique dans environ 50% des cas,
- Délétion 11q23 : présente chez 6% des LLC Binet A et 20% des LLC Binet B ou C,
- Délétion 17p : présente plus rarement (5 à 8% des LLC).

Le pronostic diffère en fonction de ces anomalies cytogénétiques (Fig 2).

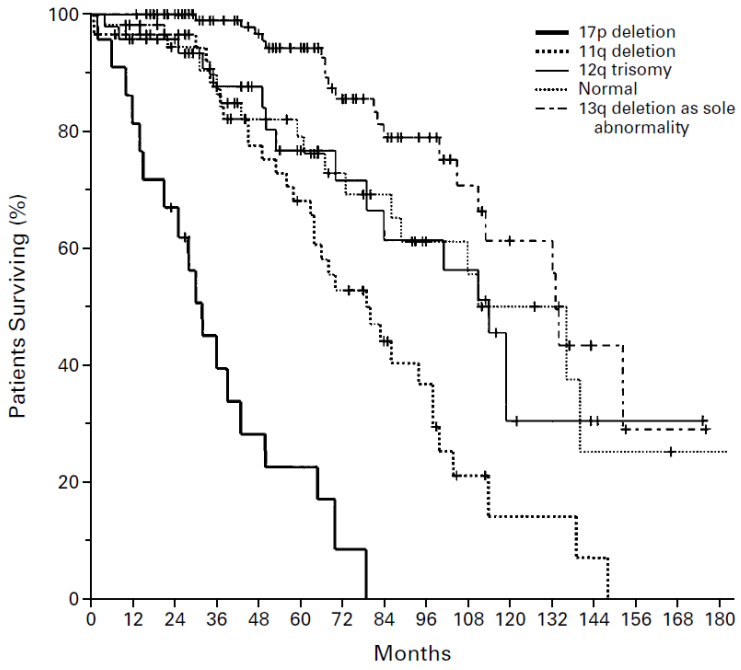

Fig 2. Survie globale de patients atteints de LLC en fonction des anomalies retrouvées en FISH (11)

En cytogénétique conventionnelle, d'autres anomalies peuvent être mises en évidence. En effet, lorsque qu'aucune anomalie n'est retrouvée en FISH, le caryotype est anormal dans 30% des cas (11). Il est possible de retrouver de façon fréquente une délétion 6q (6%) ou un gain 2p (7 à 16% des cas). Il existe d'autres anomalies rares mais récurrentes telles que les trisomies 18 et 19, le gain 8p24, les translocations (14;19), (8;14) ou les délétions 14q et 8q.

La biologie moléculaire permet d'évaluer deux principaux éléments :

- Le statut mutationnel du gène des chaines lourdes des immunoglobulines par la méthode Sanger,
- La recherche de mutations de certains gènes par séquençage haut débit (NGS). La mutation la plus importante à rechercher est celle du gène *TP53* compte tenu de son rôle théranostique incontournable. Ces dernières années,

la réalisation de séquençage haut débit de cellules de LLC a montré la présence de certaines mutations récurrentes avec par ordre de fréquence : *NOTCH1, SF3B1, ATM, BIRC3, MYD88, PTEN, FBXW7, POT1* et *BR*AF (12). Certains de ces éléments ont un rôle pronostique et/ou prédictif important.

- Inactivation du gène *TP53*

La prévalence de la délétion 17p chez les patients nouvellement diagnostiqués est faible (7 à 11% selon les séries (13)). Elle augmente par sélection du clone muté *TP53* au cours de l'histoire de la maladie, au fur et à mesure des traitements reçus. La délétion 17p est responsable de la perte d'expression du gène suppresseur de tumeur (GST) *TP53* sur un allèle. Dans la majorité des cas, on observe une mutation du gène *TP53* sur l'autre allèle (14). La mutation *TP53* est le mode d'inactivation du gène *TP53* le plus fréquent (Fig 3). Cette inactivation (par délétion 17p, mutation *TP53* ou l'association des deux) est l'anomalie qui actuellement confère le moins bon pronostic, même en cas de mutation sous-clonale. En effet, la survie globale après une 1ère ligne de traitement est inférieure en cas d'inactivation du gène *p53* : 40% à 5 ans contre 80% chez les patients non mutés *p53* (Fig 4).

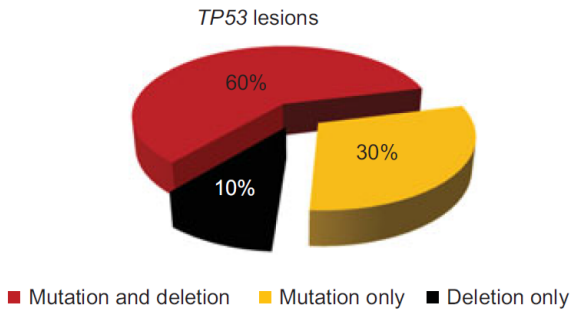

Fig 3. Répartition du mode d'inactivation du gène *p53* selon Rossi et al. (15)

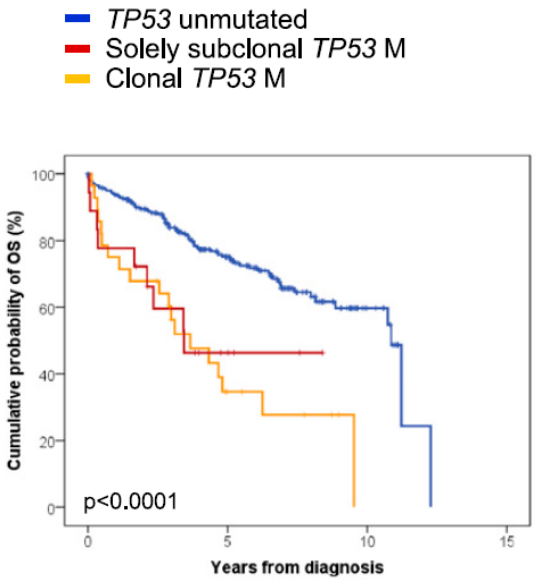

Fig 4. Comparaison de la survie globale à partir du diagnostic de LLC entre les patients non mutés p53 et les patients présentant une mutation p53 (clonale ou sous-clonale) (16).

- Statut mutationnel du gène des chaines lourdes des immunoglobulines

La plupart des cellules de LLC présente des séquences germinales des gènes des régions variables des chaines lourdes des immunoglobulines (IGVH), ce qui confirme le caractère pré centre germinatif du développement de cette pathologie (à partir d'une cellule B naïve). Cependant, il a été retrouvé chez certains patients des gènes de la région variable des chaines lourdes des immunoglobulines ayant subi des mutations somatiques au niveau du centre germinatif. Ce caractère muté est défini par une séquence qui présente moins de 98% d'homologie par rapport à la séquence germinale (17).

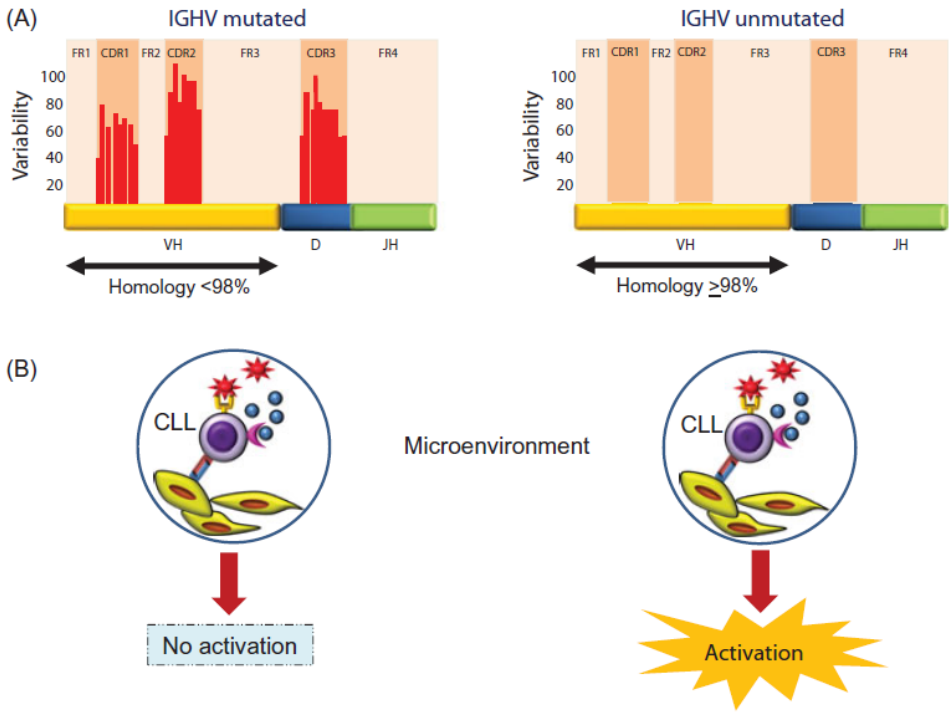

Fig 5. Représentation schématique des mutations du gène des chaines lourdes des immunoglobulines et le rôle du microenvironnement (15).

Ce statut mutationnel représente la capacité du clone tumoral à proliférer en réponse aux stimuli du microenvironnement et du BCR (18). Lorsque le gène de la partie variable des immunoglobulines est muté, la prolifération est limitée et confère un meilleur pronostic. Ainsi, chez les patients asymptomatiques il est plus fréquent de retrouver un statut IGVH muté.

Sous immunochimiothérapie classique, le statut IGVH muté est également prédictif d'une bonne réponse (19,20)(Fig 6). Il affecte la cinétique de la rechute. Les patients mutés sont de longs répondeurs. Ce bénéfice semble moins franc avec certaines nouvelles thérapeutiques comme les inhibiteurs de BCR (21,22).

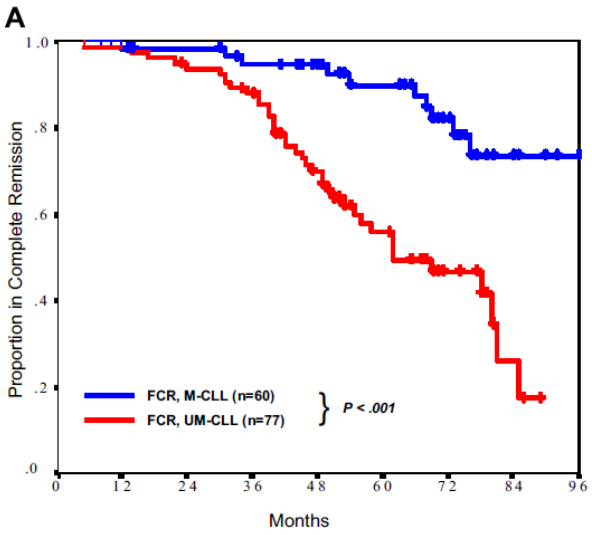

Fig 6. Taux de réponse complète sous RFC selon le statut mutationnel IGVH (19)

F. Traitement

L'avènement du Rituximab (anticorps monoclonal anti-CD20) a amélioré le pronostic de la LLC en association avec une chimiothérapie classique. Cependant, une partie des patients présente des facteurs de mauvais pronostic tels que l'inactivation du gène *TP53* et bénéficie peu de ce type de schéma thérapeutique. Ces dernières années, une meilleure compréhension des mécanismes responsables de la LLC a permis l'émergence de thérapies ciblées. Celles-ci ont amélioré la prise en charge de cette maladie et modifié les recommandations de bonne pratique. Toutefois, le traitement est la plupart du temps fondé sur l'association Rituximab-chimiothérapie.

- **Traitement de première ligne**

Le choix du traitement de première ligne dépend de l'évolutivité de la maladie, de l'âge du patient, de ses comorbidités et du statut du gène *TP53* (Fig 7).

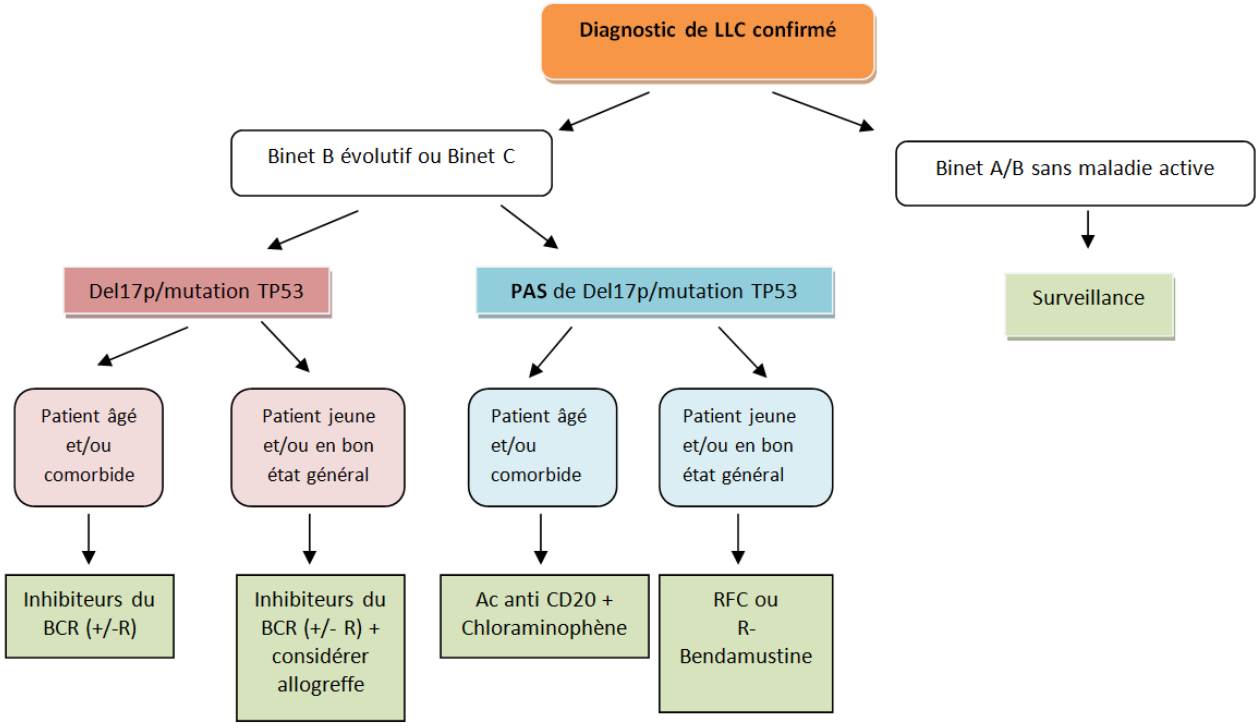

Fig 7. Recommandations thérapeutiques en 1ère ligne selon l'ESMO (23). BCR=B cell receptor, R=Rituximab, RFC=Rituximab Fludarabine Cyclophosphamide.

Les immunochimiothérapies classiques associent un anticorps monoclonal anti CD20 (Rituximab, Obinutuzumab ou Ofatumumab) à des chimiothérapies conventionnelles (Fludarabine, Cyclophosphamide, Bendamustine ou Chloraminophène). Le schéma RFC a prouvé son efficacité en première ligne chez des patients jeunes et en bon état général avec un taux de réponse complète à 70% (24).

Le traitement par Rituximab-Bendamustine a également prouvé son efficacité en 1ère ligne chez des patients présentant une LLC sans inactivation du gène TP53. Dans l'étude de phase II menée par *Fischer et al* le taux de survie globale était de 88% avec une toxicité acceptable essentiellement hématologique (25).

Chez les patients très âgés et/ou très fragiles, il est recommandé d'utiliser le Chloraminophène en association avec un anticorps anti-CD20(23). L'association

Obinutuzumab-Chloraminophène a démontré sa supériorité en terme de PFS en comparaison au schéma Rituximab-Chloraminophène dans un essai randomisé de phase III (26).

Jusque récemment, chez les patients présentant une inactivation du gène *TP53*, il était recommandé d'utiliser l'Alemtuzumab, anticorps anti CD52 (27) qui permettait d'obtenir de meilleurs résultats qu'avec l'immunochimiothérapie classique au prix d'effets secondaires importants (28). Depuis l'émergence des thérapies ciblées, les recommandations ont changé chez ce type de patients. Les thérapies ciblées comprennent principalement les inhibiteurs du BCR : Ibrutinib (inhibiteur de BTK) et Idelalisib (inhibiteur de PI3Kδ). Les kinases BTK et PI3K sont étroitement liées au BCR. Le BCR étant impliqué dans l'activation de diverses voies de signalisation au niveau de la cellule de LLC, il semblait intéressant comme cible thérapeutique. Plusieurs études ont démontré l'efficacité de ces deux traitements chez des patients atteints de LLC en rechute ou réfractaire (21,29,30) (Fig 9) mais surtout en 1ère ligne (Fig 8) chez des patients présentant une inactivation du GST *TP53* (13,31). Il s'agit d'excellentes alternatives à l'Alemtuzumab.

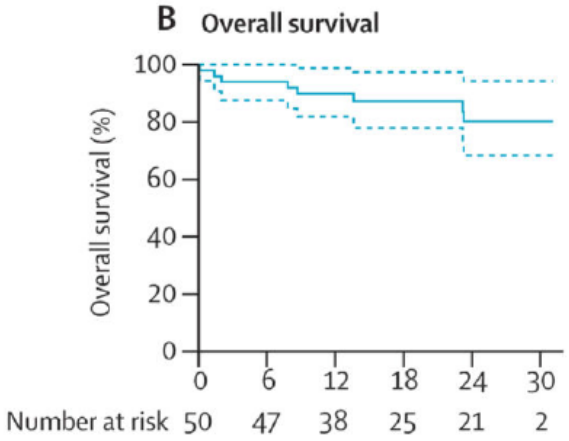

Fig 8. Survie globale chez des patients en rechute ou réfractaire présentant une inactivation du gène p53 (del17p ou mutation TP53) sous Ibrutinib en monothérapie (13).

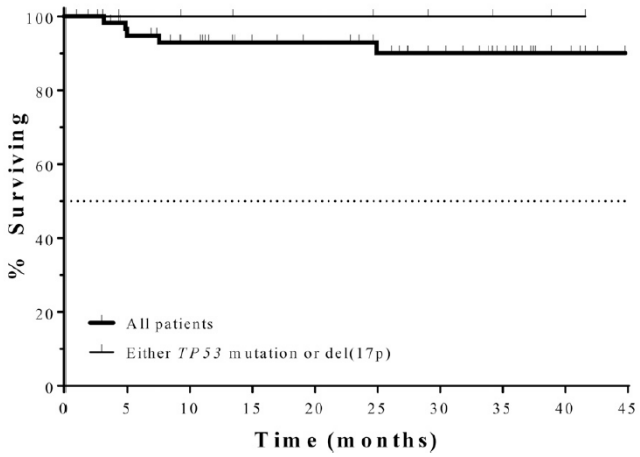

Fig 9. Survie globale chez des patients atteints de LLC sous Rituximab-Idelalisib en 1ère ligne en fonction du statut *TP53* (31).

Le champ des thérapies ciblées est toujours en cours d'extension. Un inhibiteur de BCL2 (Venetoclax) s'est avéré efficace dans la LLC chez des patients en rechute ou réfractaires (32) ainsi qu'après un traitement par Ibrutinib (33) ou par Idelalisib (34). En ciblant BCL2, ce traitement inhibe une protéine au rôle central dans la survie des lymphocytes de LLC. De la même façon que pour les inhibiteurs du BCR, le Venetoclax semble particulièrement efficace chez les patients de haut risque. Ce traitement est actuellement disponible en France en alternative aux inhibiteurs du BCR en cas d'échec ou d'inéligibilité de ces derniers.

- **Traitement à la rechute**

Généralement, le choix du traitement de 2ème ligne est fondé sur les mêmes paramètres que lors du traitement initial. Les patients qui présentent une maladie résistante ou une rechute précoce ne seront pas de bons répondeurs à l'immuno-chimiothérapie classique au même titre que ceux présentant une inactivation du gène TP53. Ainsi, pour ces patients il est important d'envisager l'inclusion dans un essai thérapeutique afin d'avoir

accès à de nouvelles drogues. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques peut également être une option non négligeable pour les jeunes patients.

L'expansion des thérapies ciblées a permis d'élargir le champ thérapeutique en 2ème ligne ou plus. L'Ibrutinib, l'Idelalisib et le Venetoclax sont aujourd'hui trois possibilités de traitement à la rechute selon leurs AMM respectives (autorisation de mise sur le marché) en France.

Il existe des données concernant le changement d'inhibiteur de BCR au cours de la prise en charge de la maladie que ce soit de l'Ibrutinib vers l'Idelalisib ou inversement. Il semblerait que lorsque le 1er inhibiteur du BCR a été interrompu pour intolérance, il existe un bénéfice du 2ème inhibiteur de BCR. Cependant, lorsqu'il a été arrêté pour progression, l'intérêt de la commutation est limité (35). L'alternative intéressante à la rechute après l'utilisation d'un inhibiteur du BCR semble être le Venetoclax (33).

G. Risque évolutif

Le risque majeur dans l'histoire de la LLC est l'évolution vers un lymphome de haut grade. Le syndrome de Richter correspond à la transformation d'une LLC en lymphome agressif : lymphome B diffus à grandes cellules (90%) ou lymphome de Hodgkin (10%). Il a été décrit pour la première fois par Maurice Richter en 1928 (36) puis communément nommé le syndrome de Richter 40 ans plus tard (37). Il survient entre 2 et 10% des cas avec un taux annuel de 0.5 à 1% (38). Le syndrome de Richter est responsable de symptômes agressifs avec une majoration rapide du syndrome tumoral, des signes généraux tels que de la fièvre, un amaigrissement ou des sueurs nocturnes. La survenue de ce type de symptômes chez un patient doit conduire à la réalisation d'un TEP-scanner afin de guider une biopsie pour affirmer le diagnostic.

Dans 90% des cas de transformation en lymphome B diffus à grandes cellules, il s'agit du sous-type ABC selon l'algorithme de Hans et Choi en l'immunohistochimie (39). Dans

environ 80% des syndromes de Richter, il existe un lien clonal entre la LLC et le lymphome B diffus à grandes cellules, ce qui confère un mauvais pronostic avec une survie médiane d'environ un an. Dans 20% des cas, ce lien n'est pas retrouvé entre la LLC et le lymphome B diffus à grandes cellules, le pronostic est alors celui d'un lymphome B diffus à grandes cellules de novo (40).

II. L'atteinte extra-médullaire

A. Séries d'autopsies et case report

L'infiltrat sanguin et médullaire est constant dans la LLC. D'autres organes peuvent être atteints. Cependant, la traduction clinique de l'infiltrat n'est pas toujours constatée. Une série d'autopsie de 109 patients atteints de LLC publiée en 1985 (41) a retrouvé une infiltration extra-médullaire dans 91% des cas. Les atteintes les plus fréquemment retrouvées étaient spléniques, hépatiques et ganglionnaires respectivement dans 76%, 83% et 76% des cas. L'atteinte rénale était également fréquemment décrite (63%). De nombreux cas d'insuffisance rénale aigue dans un contexte d'infiltration rénale par les lymphocytes de la LLC ont été rapportés dans la littérature (42–44) (Fig10).

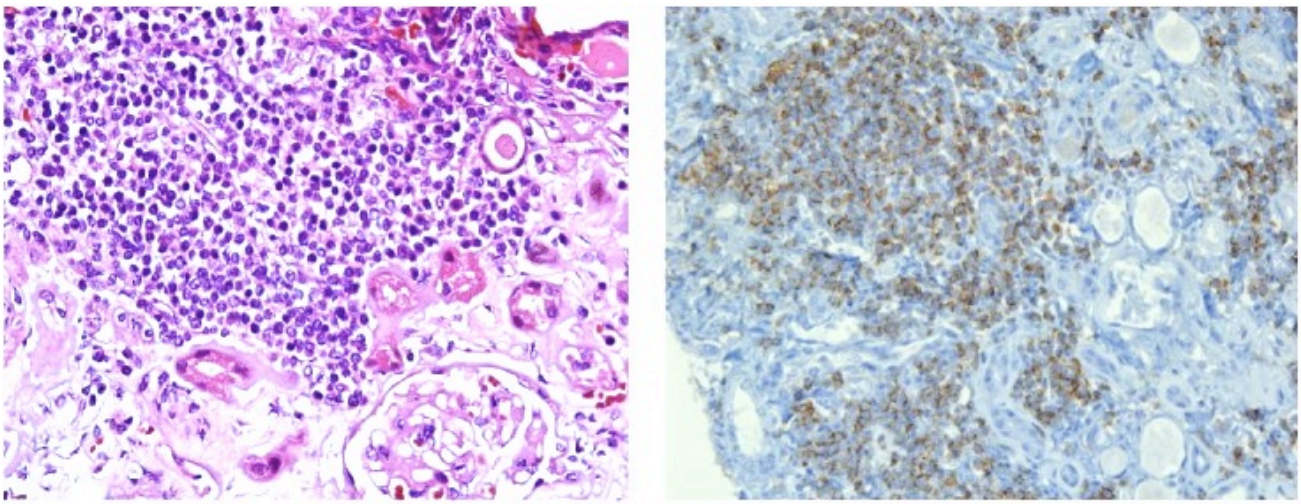

Fig 10. a) Infiltration d'allure monotone par des petits lymphocytes dans le parenchyme rénale (HEx200) ; b) Infiltrat lymphocytaire CD5+, CD20+ et Cd79+ en immunohistochimie (44).

D'autres atteintes extra-médullaires ont été retrouvées dans la série d'autopsies de Maurice Barcos (41), dans une proportion plus faible, telles que l'atteinte cardiaque (péricarde et/ou myocarde) dans 36% des cas. Plusieurs cas cliniques d'atteinte cardiaque ont été rapportés de façon isolée, notamment celui d'une patiente décédée d'un infarctus du myocarde dont l'autopsie a révélé une infiltration coronaire par des petits lymphocytes de LLC (45), ou encore celui d'une patiente présentant une péricardite constrictive en lien avec un infiltrat péricardique par la LLC (46).

Une autre série d'autopsies de leucémies publiée en 1978 a mis en évidence chez 48 patients présentant une LLC des atteintes ganglionnaires, rénales, surrénales et cardiaques (47).

Dans une méta-analyse reprenant 192 cas d'atteinte extra-médullaire symptomatique de LLC publiés entre 1975 et 2012 (48), les 3 atteintes les plus fréquemment décrites étaient la peau (33%), du système nerveux central (27%) et de l'appareil digestif (14%). La plupart de ces patients ont reçu un traitement à base d'immunochimiothérapie. Cependant, il n'est

pas toujours précisé si le traitement a été initié en raison de l'atteinte extra-médullaire ou non.

Une cohorte française de 30 patients présentant une LLC avec atteinte du système nerveux central a récemment été publiée (49). Cette étude souligne une grande hétérogénéité des symptômes et de l'imagerie par IRM, ainsi que la positivité du LCR dans la quasi-totalité des cas.

Tous ces éléments renforcent la notion d'hétérogénéité clinique chez les patients atteints de LLC.

B. De l'atteinte pulmonaire à l'atteinte bronchique

Notre travail s'intéresse à l'atteinte pulmonaire et plus particulièrement à l'atteinte bronchique. Dans la série d'autopsies de Maurice Barcos (41), l'infiltration pulmonaire est décrite dans 41% et l'atteinte pleurale dans 16% des cas. Dans la méta-analyse reprenant 192 cas d'atteinte extra-médullaire symptomatique (48), l'atteinte pulmonaire est retrouvée dans 5% des cas. Ces éléments suggèrent que la fréquence d'un infiltrat pulmonaire est élevée, mais qu'il est rarement symptomatique. D'autre part, ces études ne précisent pas le type d'atteinte pulmonaire : atteinte parenchymateuse (LPI) ou bronchique.

De nombreux cas cliniques d'infiltration du parenchyme pulmonaire ont été décrits dans la littérature (50–55). Dans une série de 110 patients atteints de LLC reprenant toutes les admissions hospitalières pour cause respiratoire, l'infiltrat du parenchyme pulmonaire était l'étiologie retrouvée dans 2.1% des cas (56). La cause la plus fréquente était la pneumonie. Cette infiltration, appelée LPI (leukemic pulmonary infiltration), se manifeste par des symptômes respiratoires avec une dyspnée au premier plan, parfois des crépitants (52,57). Sur le plan radiologique, une condensation lobaire est souvent observée (Fig 11) pouvant mimer une pneumonie.

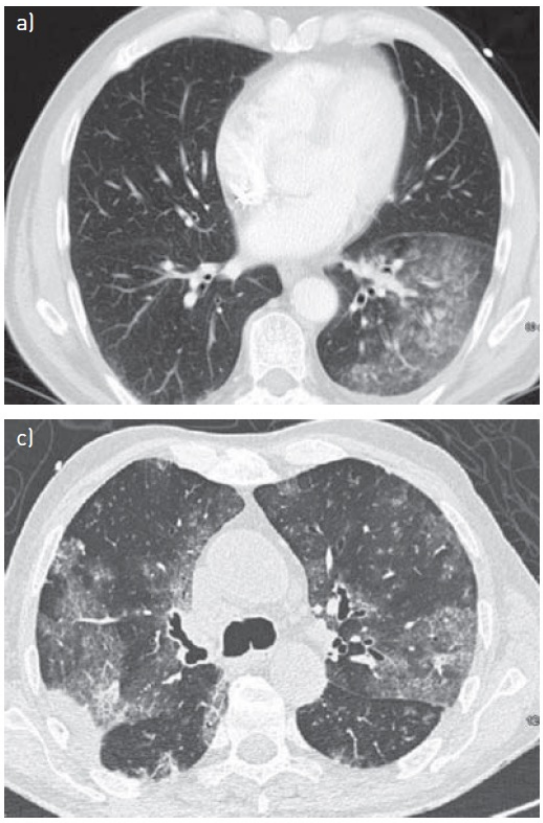

Fig 11. Coupes de scanners thoraciques de patients présentant un infiltrat parenchymateux de LLC (LPI) : a) condensation parenchymateuse du lobe inférieur gauche ; c) condensation parenchymateuse, opacités en verre dépoli, bronchectasies proximales (52).

Le diagnostic se réalise le plus souvent par biopsie transbronchique, qui s'avère être une technique avec un bon rendement pour ce genre d'atteinte (51,58). Plusieurs auteurs évoquent la survenue de cette atteinte sans autre signe de prolifération de la maladie (50), ainsi qu'une amélioration des symptômes respiratoires après traitements (53).

L'atteinte bronchique symptomatique est une entité distincte de la LPI. Elle se caractérise par un infiltrat bronchique et non parenchymateux. Les symptômes sont ceux d'une maladie respiratoire obstructive chronique (toux, dyspnée, infections à répétition). Les caractéristiques scannographiques décrites à ce jour sont celles retrouvées dans les maladies respiratoires obstructives telles qu'une micro nodulation centro-lobulaire, un épaississement des parois bronchiques ou des images en arbre à bourgeon (52,59).

Plusieurs cas d'atteinte bronchique ont été décrits dans la littérature de façon isolée ou au sein de petites séries (tableau 3). Tous décrivent des symptômes de type dyspnée, toux, infections respiratoires à répétition. Le diagnostic était réalisé par un examen anatomopathologique (biopsie bronchique per endoscopie ou thoracotomie).

Auteur (réf)	Année	N	Sexe	Clinique	Imagerie	EFR	Traitement
Chernoff (60)	1984	1	Femme	Infections répétées, toux	- Bronchectasies - Atélectasies	/	- Radiothérapie - Corticothérapie
Palosaari (61)	1986	3	Femme Femme Homme	Toux, dyspnée, sibilants	Infiltrats réticulaires	VEMS=60% VEMS=62% /	- Corticothérapie - Busulfan - Corticothérapie
Desjardins (62)	1990	1	Femme	Infections répétées	Epaississement des parois bronchiques	/	Radiothérapie
Trisolini (63)	2000	2	/ /	Dyspnée, sibilants	- Trappage expiratoire - Micronodules centro-lobulaires	/	- Chimiothérapie - Chimiothérapie
Fretz (59)	2009	1	Femme	Détresse respiratoire	- Bronchectasies - Images en arbre à bourgeons	/	- RFC
Carmier (52)	2013	2	/	Dyspnée, toux	- Micronodules centro-lobulaires - Bronchectasies - Arbre à bourgeons	/	- R-Bendamustine - Corticothérapie

Tableau 3. Revue de la littérature des atteintes bronchiques symptomatiques. N=nombre de cas, VEMS=volume expiré maximal en 1 seconde.

L'atteinte bronchique symptomatique est potentiellement grave, elle retentit sur la qualité de vie en lien avec des symptômes respiratoires chroniques. Il a été décrit qu'elle pouvait survenir en l'absence d'autres signes de prolifération. D'autre part, les données de la littérature sont limitées, les différents cas cliniques ne fournissent pas de description globale. Les cas les plus anciens ne disposent pas d'imagerie par scanner, les EFR sont rarement décrites. De plus, les données pronostiques ne sont pas abordées. Dans ce contexte, il nous est paru intéressant de décrire de façon plus exhaustive cette entité de la LLC.

ARTICLE

Characterization of a new entity in chronic lymphocytic leukemia: symptomatic bronchial involvement

Nudel M[1], Baran-Marszak F[2], Bossard JB[1], Dubois R[4], Dapvril H[5], Dupuis J[6], Laribi K[7], Bay JO[8], Tomowiak C[9], Dreyfus B[9], Lepretre S[11], Demarquette H[1], Wallyn F[13], Wemeau L[13], Wemeau M[14], Poulain S[15], Morschhauser F[1], Cymbalista F[2], Herbaux C[1].

Affiliations:

- CHRU Lille: hématologie clinique[1]
- CHU Avicennes, Bobigny: hématologie[2]
- CHRU Lille: anatomopathologie[4]
- CHRU Lille : radiologie thoracique[5]
- CHU Henri Mondor, Créteil: hématologie clinique[6]
- CH Le Mans: hématologie clinique[7]
- CHU Clermont Ferrand: hématologie clinique[8]
- CHU Poitiers: hématologie clinique[9]
- CHU Rouen: hématologie clinique[11]
- CHRU Lille: pneumologie[13]
- CH Roubaix: hématologie clinique[14]
- CHRU Lille: laboratoire d'hématologie[15]

Abstract

Extramedullary infiltrate by Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) is frequent but rarely symptomatic. Symptomatic bronchial involvement (SBi) is a distinct infiltration that has been described in few case reports. It can be responsible of serious respiratory condition. The purpose of this study is to better characterize symptomatic infiltration of the bronchial tree by CLL, using clinical, radiological, biological and therapeutic tools. We retrospectively enrolled 19 patients with SBi by CLL. All patients presented bronchial symptoms (cough, dyspnea and repeated pulmonary infections). This specific involvement occurred even without other signs of CLL progression. Only 2 patients were stage C according to Binet classification. Bronchial spur biopsies showed a diffuse mucosal infiltration by small B-lymphocytes with a phenotype consistent with CLL. Lung function tests revealed an airflow obstruction for 8 patients (54%). At high-resolution CT scans analysis, we observed multiple endobronchial nodules in 62% of patients. In the context of CLL, this element seems to be very evocative of SBi. Our patients presented high-risk profile according to results of FISH and NGS analysis. 18 patients received treatment. SBi was the only treatment criterion for 50% of patients. We observed an improvement of respiratory condition for 12 patients (67%). This study establishes a novel entity in CLL. In conclusion, SBi should be suspected in case of CLL with unexplained bronchial symptoms; the presence of multiple endobronchial nodules is very evocative and could allow skipping biopsy. CLL SBi should be a standalone treatment criterion.

Introduction

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a chronic mature monoclonal B cell disease, which primarily affects the elderly, and is the most common type of leukemia. This disease is characterized by the proliferation of clonal B-lymphocytes with a Matutes score from 3 to 5 in peripheral blood, lymph nodes and bone marrow. Other organs are often infiltrated by these pathological B-lymphocytes. Large autopsy reviews revealed CLL infiltration in many organs but patients rarely presented symptoms[1]. Some symptomatic extramedullary involvements have been reported in a large retrospective review[2]. The central nervous system involvement of CLL has also been recently studied[3]. CLL is often associated with pulmonary injuries[4] notably leukemic pulmonary infiltration (LPI), which is an extra nodal development of the disease[5,6]. Lungs can also be the site of several CLL-induced infections, including bacterial pneumonia, pneumocystis pneumonia or invasive aspergillosis[7]. Some cases of pulmonary leucostasis in patients with CLL have even been reported[8]. Symptomatic bronchial involvement (SBi) by CLL has also been reported in some cases described before Rituximab era[9–11]. Indeed, CLL cells can infiltrate the bronchial tree and lead to an obstructive respiratory condition. This specific involvement has not been fully described. Today, criteria to start a treatment depend on classifications Rai[12] and Binet[13] based on clinico-biological signs that display the proliferation of the disease. SBi by CLL doesn't appear as a treatment criteria according to guidelines issued by the international Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL)[14]. The purpose of this study was to better characterize SBi in CLL in order to better manage these patients.

Methods

Patient selection

We retrospectively collected data of patients in different centers of the French Innovative Leukemia Organization (FILO). This study is in accordance with the declaration of Helsinki and each data was collected after approval of the local IRB. Patients with diagnosis of CLL presenting symptomatic specific bronchial involvement were included. The bronchial involvement was defined by a body of evidence including clinical, radiological, pathological (histopathological analysis of bronchial biopsies), functional (lung function tests) and therapeutic data. Biological data were also collected including lymphocytosis, fluorescence in situ hybridation (FISH), next generation sequencing (NGS), and mutational status of immunoglobulin heavy chain variable gene (IGHV).

Radiological analysis

We collected results of chest high-resolution computed tomography (HRCT) scans with (n=16) or without (n=5) injection of contrast agent. When images were available, they were centrally re-analyzed. The images were reviewed using lung window settings by an experienced and a junior chest radiologist. The HRCT scans were assessed for morphologic characteristics, which were classified as lobar or peripheral bronchial signs and small airways abnormalities.

Lung function tests

We collected data of lung function tests every time it was available. Airflow obstruction was defined by a ratio of Forced Expiratory Volume in one second on

Forced Volume Capacity (FEV1/FVC) less than 0.7. We also collected signs reflecting a distal bronchial obstruction like Forced Expiratory Flow between 25 and 75% of the vital capacity (FEF25/75) and Diffusing Capacity of Carbon Monoxide (DCCM).

Next Generation Sequencing analysis

We performed NGS on patient's blood samples already collected at the moment of the bronchial involvement's diagnosis. The genes panel was *TP53 (exons 2-11)*, *NOTCH 1* (exon 34), *BIRC3* (exons 6-9), *ATM* (exons 1-62), *FBXW7* (exons 8-11), *SF3B1* (exons 14-16), *POT1* (exons 5-10), *BTK* (exon 15), *PLCG2* (exons 19, 20, 24), *RPS15* (exon 4).

Response criteria

Response criteria for CLL were defined according to IWCLL guidelines[14]. Nevertheless, bone marrow analysis wasn't systematically performed. Response criterion for bronchial involvement was defined by a body of evidence including symptoms, imaging and functional tests improvement.

Statistical analysis

Data were summarized by frequency for categorical variables. For continuous variables, the median and range were computed. All the patients in our study presented the event symptomatic bronchial involvement and there was no competing risk for this event. This allowed us to plot cumulative incidence of bronchial involvement as 1-Kaplan-Meier estimate. The corresponding time interval was calculated between diagnosis of CLL and diagnosis of bronchial involvement.

Progression-free-survival (PFS) was measured from the start of treatment (only if bronchial involvement was present on treatment initiation) to the date of the first event (i.e. progression, Richter transformation, death from any cause). PFS was estimated using the Kaplan-Meier method. Comparisons between groups were made using the logrank test. Patients without events were censored at the date of the last follow-up. Analyses were carried out using R statistical software version 3.1.2.

Results

Patient's characteristics

Nineteen CLL patients from 8 French centers were included. Median age at diagnosis was 63 years old (range 52-80). The sex ratio was 3.75 (15 male, 4 female). A significant consumption of cigarettes (>10 pack-year) was observed in 42% of patients (n=7). Three patients (16%) were non-significant smokers (<10 pack-year and weaned-smoking). Only 3 patients (16%) presented an active smoking at SBi diagnosis. One patient presented Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) after smoking before presenting SBi by CLL.

All patients presented bronchial symptoms such as cough (n=18), multiple respiratory infections (n=12) and dyspnea (n=10). Symptoms were disabling for 18 patients. Only 1 patient presented a moderate cough without consequences on daily life. Median follow-up from SBi diagnosis was 36 months (range 6-128). All characteristics are presented in Table 1.

	all patients (n=19)	
	n	%
Median age, years (range)	63 (52-80)	
Sex		
female	4	21
male	15	79
Smoker		
yes/no	7/12	37/63
Lymphocytes count, G/L (range)	63 (5,9-220)	
BINET classification		
A/B/C	6/11/2	32/58/10
FISH	n=17	
normal	4	24
deletion 13q	4	24
deletion 17p	1	6
trisomy 12	7	41
del11q	2	11
IGHV mutation status	n=14	
mutated/unmutated	4/10	29/71
Lung function test	n=16	
Air flow obstruction (FEV1/FVC<0,7)		
yes/no	8/8	50/50
Histological evidence		
yes/no	17/2	89/11
Type of treatment	n=18	
Rituximab-chemotherapy	11	61
Chemotherapy	2	11
Alemtuzumab-chemotherapy	1	6
BCR inhibitors	3	17
BCL2 inhibitors	1	6
Bronchial ivolvement : impact on a	n=18	
yes/no	13/5	72/28
Bronchial involvement: only criterion to	n=18	
yes/no	9/9	50/50
Bronchial improvement after treatment		
clinical	n=17	
yes/no	14/3	82/18
radiological	n=12	
yes/no	11/1	92/8
on lung function tests	n=7	
yes/no	5/2	71/29

Table 1. Patient's characteristics and bronchial involvement work up: biology, lung function, histopathology and treatment data.

Radiological findings

We disposed of lung HRCT scans for 13 patients (68%). Every patient presented a radiological anomaly of the bronchial tree. There were anomalies of small airways and peripheral bronchi for 13 patients (100%). Eight patients (62%) presented abnormalities of proximal bronchi. Eight patients (62%) presented endobronchial nodules, 6 (46%) in small airways, 3 (33%) in peripheral bronchi and 1 in lobar bronchi and in the trachea. All HRCT scans anomalies are summarized in table 2. Examples of typical lesions on HRCT scans are presented on figure 1.

	Patients	**Percent (%)**
Lobar bronchi abnormalities		
Thickening bronchial walls	6	46
Dilated bronchi	4	31
Mucoid impactions	1	8
Endobronchial nodules	1	8
Total	8	67
Peripheral bronchi abnormalities		
Thickening bronchial walls	10	77
Dilated bronchi	6	46
Mucoid impactions	7	53
Endobronchial nodules	3	23
Total	13	100
Small airways abnormalities		
Thickening bronchial walls	10	77
Bronchiolectasies	11	85
Tree in bud pattern	10	77
Centrolobular micronodules	11	85
Endobronchial nodules	6	46
Total	13	100

Table 2. Summary of chest high resolution computed tomography scans anomalies of 13 patients.

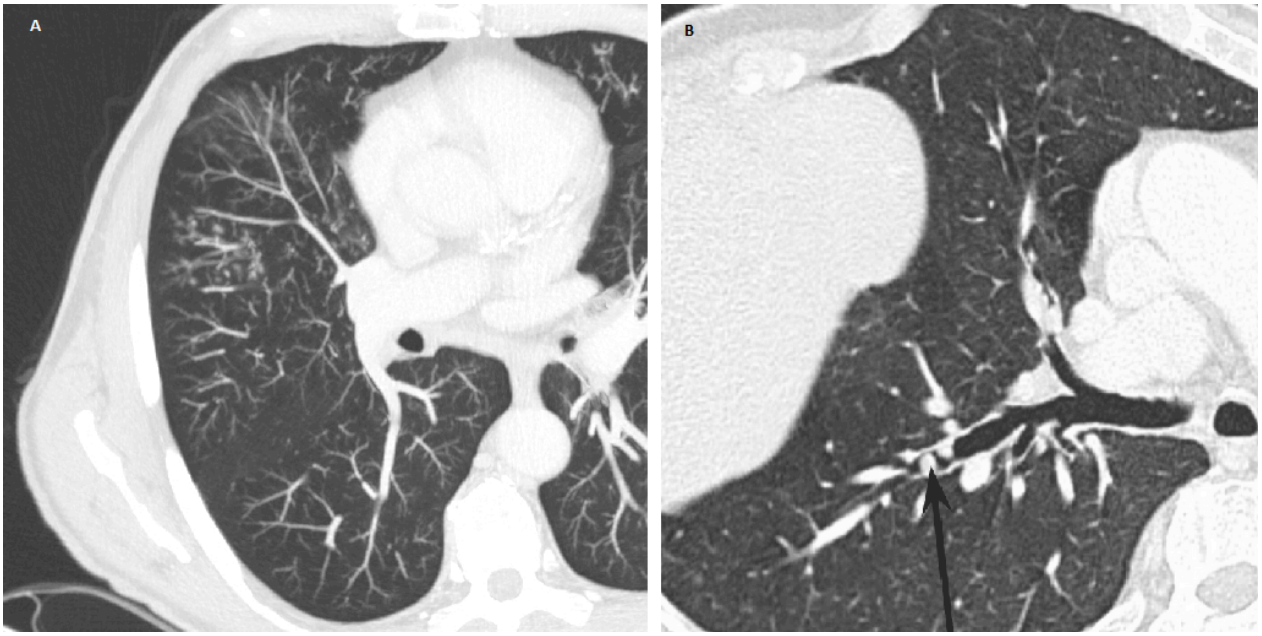

Figure 1. Examples of chest HSCT scans of 2 patients. (A) Patient with tree in bud pattern and centrolobular micronodules, (B) Patient with endobronchial nodules in a lobar bronchus (black arrow).

Lung function tests findings

Lung function test analyses were available for 16 patients. FEV1 median was 2.22L (range 0.89-3.01) and expressed as percent predicted 76% (range 30-129). FEV1/FVC ratio median was 0.68 (range 0.35-0.96). Airflow obstruction was observed for 8 patients (50%). FEF25/75 was available for 12 patients, ratio median expressed as percent predicted was 49% (range 14-96). FEF25/75 measurement was less than 50% for 6 patients (50%). We disposed of DCCM measure for 10 patients. Median DCCM measure expressed as percent predicted was 66.5% (range 28-83).

Histopathology analysis

All patients underwent bronchoscopy. Endobronchial nodules were macroscopically seen in 4 patients. Bronchial spur biopsy was performed for 17

patients. It revealed for each one of them a diffuse mucosal infiltration by small B-lymphocytes with a phenotype consistent with CLL (Figure 2). Biopsy wasn't available for two patients. In these cases, we disposed of bronchio-alveolar fluid analysis. For one patient, it revealed excess of B-lymphocytes and for the other one the presence of a monoclonal B lymphoid population with pathological expression of CD5.

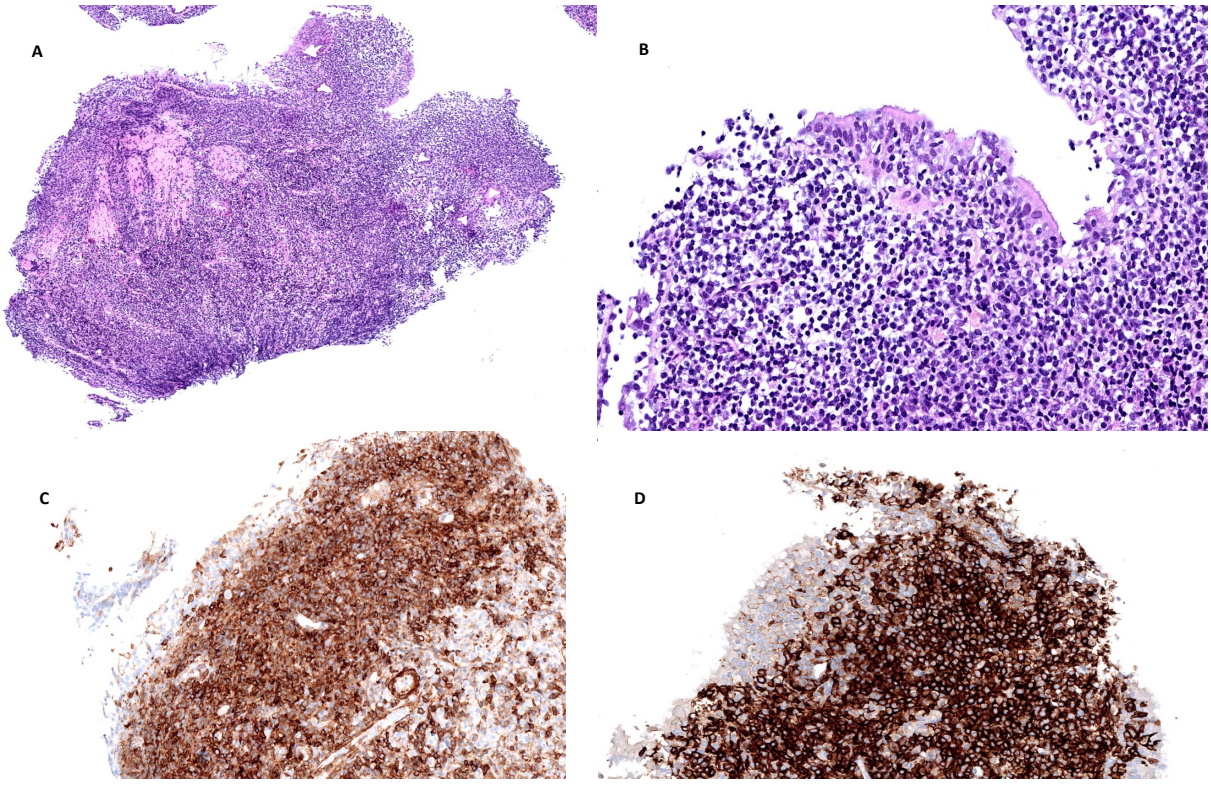

Figure 2. Example of bronchial biopsy showing a diffuse infiltrate of the mucosa by small lymphocytes with round nuclei consistent with chronic lymphocytic leukemia (hematoxylin and eosin stain; (A): low magnification x100, (B): medium magnification x200). Positive CD5 (C) and CD20 (D) cytoplasmic expression by small lymphocytes.

CLL characteristics

At diagnosis of bronchial involvement, 6 patients were Binet stage A (30%), 11 patients Binet B (60%) and 2 patients were Binet stage C (10%). The median of

lymphocytosis was 63 G/L (range 5.2-220). We collected FISH data for 17 patients. 7 patients presented trisomy 12 (41%), 4 patients a del13q (24%), 2 patients a del11q (11%), 1 patient a del17p (6%) and 4 patients (17%) had a normal FISH analysis. We disposed of IGHV status for 14 patients, 10 patients (71%) presented no IGHV mutation. NGS was performed on 15 patient's samples. Patients presented different mutations (Figure 3): 5 *TP53* mutations, 4 *NOTCH1* mutations, 2 *SF3B1* mutations, 2 *RPS15* mutations, 1 *FBXW7* mutation and 1 *ATM* mutation. No panel mutation was found for 7 patients (patient 2, 5, 7, 9, 14 and 18).

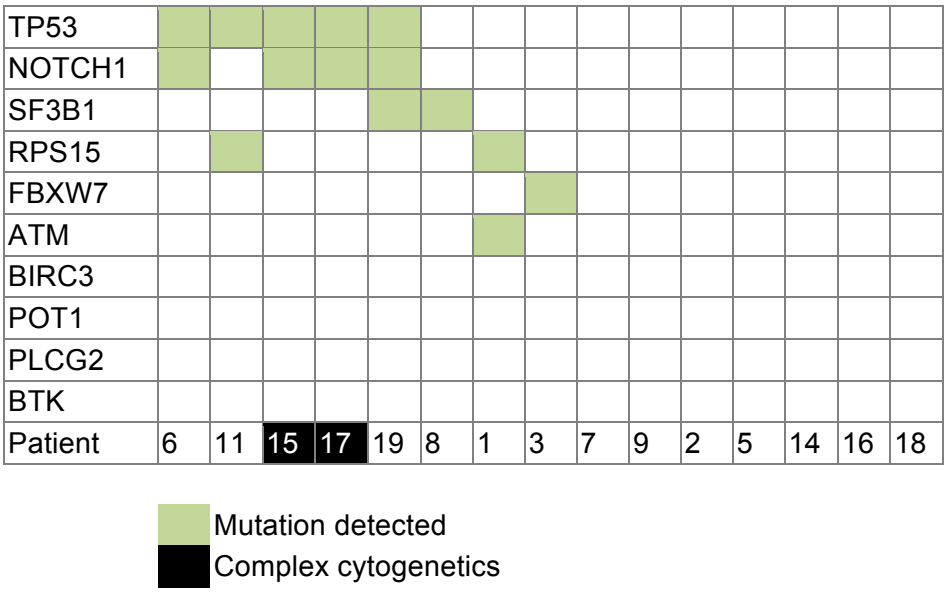

Figure 3. Mutation status matrix across 15 patients and 10 mutations. Genes and patients are arranged in rows and columns respectively. 15 mutations in 6 genes are represented in colored boxes (green). Patient's samples known with a complex karyotype are shaded in black.

Outcome and treatments

Median occurrence of SBi was 61 months (range 0-288) from CLL diagnosis. SBi occurred during the first 100 months after CLL diagnosis for 75% of patients. Three patients presented SBi at the time of CLL diagnosis (Fig 4). Eighteen patients

received at least one line of treatment. The only untreated patient is the one who presented a moderate cough without consequences on daily life. Therapy was heterogeneous, including chemotherapy either with (n = 11, 61%) or without rituximab (n = 2, 10%), alemtuzumab (n = 1, 6%), ibrutinib (n = 3, 17%), and venetoclax (n = 1, 6%). First line therapy was begun at the moment of SBi for 11 patients (61%). SBi was the only treatment criterion for 9 patients (50%). Seven-teen patients were evaluable for response assessment. Eight patients (47%) achieved a complete hematologic remission after treatment, 6 (36%) patients were in partial response and 2 (12%) presented a stable disease. One patient died few months after diagnosis of SBi. A respiratory clinical improvement was observed for 14 patients (82%). HRCT scans after treatment were available for 12 patients. It showed an improvement for 11 patients (92%). Lung function test was performed for only 7 patients after CLL treatment; it revealed a significant improvement for 5 of them (71%). At a median follow-up of 36 months (range 6-128), the median PFS after treatment of CLL with SBi was 33 months (Figure 4). No statistical differences were observed according to del17p/*TP53* and IGHV mutational status. Median PFS was the same between patients showing TP53 inactivation or not: 33 months (p=0.615). Median PFS for patients with and without IGHV mutation was respectively 8 months and 47 months (p=0.212).

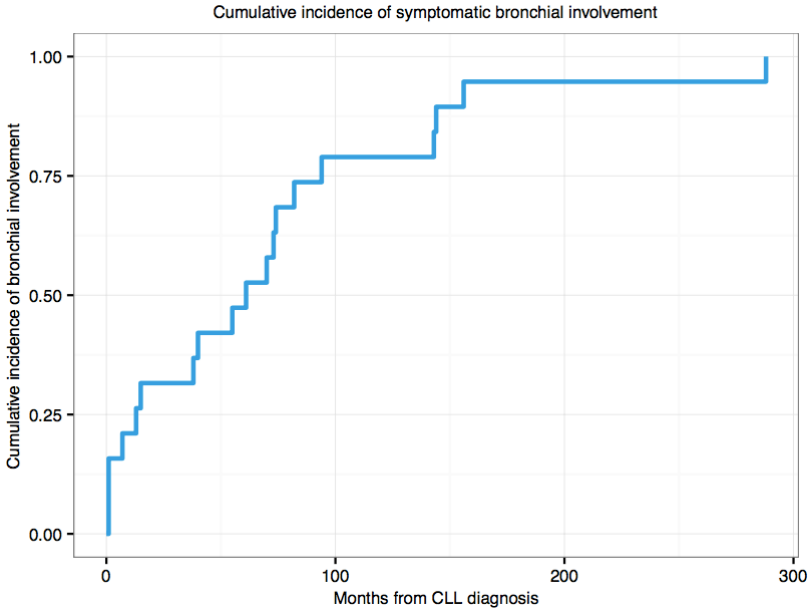

Figure 4. Cumulative incidence of symptomatic bronchial involvement from diagnosis of CLL.

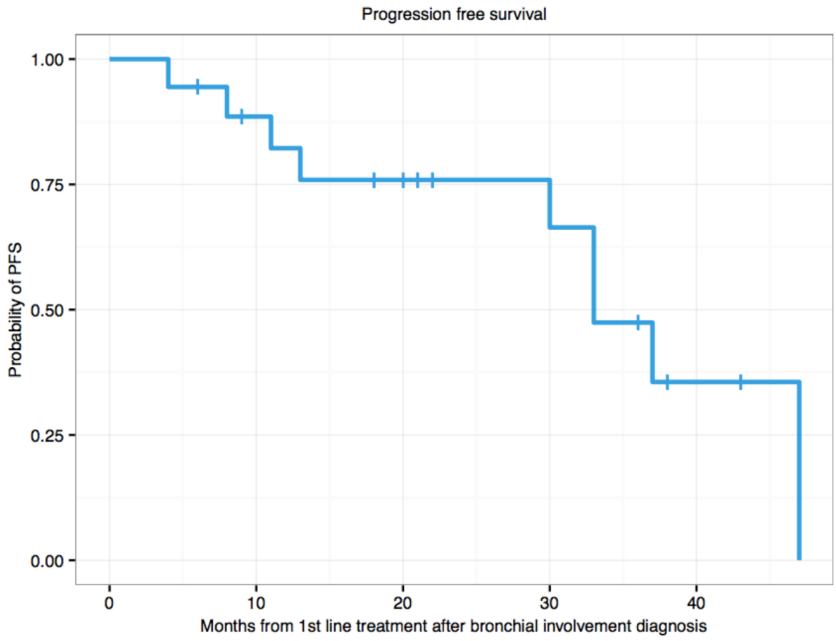

Figure 5. Progression free survival (PFS) from the beginning of treatment at the moment of symptomatic bronchial involvement.

Discussion

We acknowledge the limitations of our study, given its retrospective nature and the small number of patients studied. However, we report here clinical, biological,

radiological and therapeutic data of the largest cohort of CLL patients with symptomatic and specific bronchial tree infiltration. Until now, a few cases were reported without a global description of bronchial involvement by CLL [9–11]. Pulmonary manifestations of CLL are not rare[4]. It includes pulmonary infections, thoracic lymphadenopathies, drug-related pulmonary toxicity[15] and LPI. Patients with CLL may also develop obstructive airway disease resulting from a bronchial infiltrate by CLL lymphocytes. Respiratory tract mucosa thickening is responsible for a narrowing of bronchial lumen that induces airflow limitation. The consequences may be numerous, like an accelerated decline of lung function, an alteration of life quality and an increased mortality. Our patients all presented bronchial symptoms at diagnosis of CLL or during evolution of the disease. These symptoms were often in the forefront and altered life quality, except for one patient. Only 3 patients of our cohort presented an active smoking, which is consistent with French public smoking data between 65 and 75 years old[16].

Functional analyses by lung function tests revealed consistent results with an airflow obstruction (FEV1/FVC<0.7) for 53% of patients. Airflow obstruction can also affect FEF25/75, reflecting small airway patency; it is known to be reduced in children with asthma[17]. Six patients presented an alteration of FEF25/75 with a result lower than 50%. However, FEF25/75 is difficult to interpret because of difficulties to define a pathological value[18]. Measurement of FEF25/75 might not be very useful in daily clinical practice because of a high correlation with conventional spirometric indices like FEF1 of FEV/FVC[19]. Indeed, patients of our cohort who presented FEF25/75<50% also presented an altered FEV1/FVC. Conventional spirometric indices may be sufficient to explore bronchial involvement by CLL.

The central analysis of lung HRCT scans revealed anomalies commonly found in other respiratory chronic obstructive diseases[20] such as bronchial walls thickening, tree-in-bud pattern, mucoid impactions or dilated bronchi. The presence of multiple endobronchial nodules was observed for 8 patients (62%), which is a particularity. Endobronchial nodules have been rarely previously described. It has been reported in one case of rheumatoid arthrisis[21] and one case of sarcoidosis[22]. An English case of CLL endobronchial involvement reported the presence of endobronchial nodules[23]. In our cohort, the operator of bronchoscopy noticed these endobronchial nodules in 4 cases. High frequency of endobronchial nodules could explain obstructive condition. Respiratory infections are frequent in patients with CLL because of important immunodeficiency. However, bronchial infiltrate by CLL cells may worsen infectious risk. Perform a high-resolution lung computed tomography scan in order to look for endobronchial nodules could help to diagnose specific bronchial involvement by CLL.

Regarding CLL characteristics, SBi occurred with or without other signs of CLL progression. Indeed, lymphocytosis was variable and most patients were stage A or B according to Binet classification.

About molecular analysis, we did not find an obvious mutational profile. However, our patients seem to present CLL with intermediate or poor prognosis according to cytogenetic and molecular data. 71% of patients presented no IGHV mutation. Trisomy 12 was found in 7 patients (36%) whereas it has been described around 15% in CLL. Trisomy 12 is correlated to an intermediate prognosis[24]. On 15 samples, NGS analysis found a *TP53* mutation in 5 cases, a del17p was found on FISH in one case. It is well known that *TP53* inactivation leads to a poor prognosis[25]. Furthermore, other mutations like *NOTCH1*, *FBXW7*, *RPS15*, *SF3B1* and *ATM*

mutations have been found. We found a *NOTCH1* mutation for 4 patients (26%) whereas it has been previously described around 12%[26]. *NOTCH* 1 is involved in growth and homing of CLL cells by its action on the tumor suppressor gene *DUSP22*[27]. *NOTCH1* mutation is often associated with trisomy 12 and with a poor prognosis. We also found two patients with *SF3B1* mutation (13%), two with *RPS15* mutation (13%), one with *FBXW7* mutation and one with *ATM* mutation. These mutations have been described as associated with a poor outcome. *SF3B1* mutation has been reported between 5% and 18% of newly-diagnosed CLL[28]. Its prognostic role is controversial. However, a recent meta-analysis reported a poor prognostic role of this mutation[29]. *RPS15* mutation has been reported in almost 20% of CLL with poor outcome as an early clonal event[30]. It is involved in *TP53* stability and confers a poor prognosis. *FBXW7* mutation has been described as a poor prognosis mutation. *FBXW7* gene is involved in *NOTCH1* degradation, its mutation leads to a constitutive activation of *NOTCH1*. *FBXW7* and *NOTCH1* mutations seem to be mutually exclusive. Finally, *ATM* gene is located on chromosome 11q. The deletion 11q is responsible of a mono-allelic loss of *ATM* gene. The association of *ATM* mutation leads to a bi-allelic loss of *ATM* gene, which is responsible of poor prognostication. Patient 1 presents a del11q and an *ATM* mutation[31]. Otherwise, patients 15 and 17 who present *NOTCH1* and *TP53* mutations also care a complex karyotype which is predictive of a poor outcome as well[32–34]. The presence of these mutations can be explained by the clonal evolution of CLL through time and lines of treatment[35]. Some of our patients had a long therapeutic story with several previous lines of treatment before presenting symptomatic bronchial involvement. However, among the 8 patients presenting poor prognosis factors (*TP53* inactivation, del11q, *NOTCH1*, *FBXW7*, *RPS15*, *SF3B1* or *ATM* mutations), only 4 had at least one prior line of

treatment before symptomatic bronchial involvement. Indeed, patients 11, 15, 17 and 19 received respectively two, one, four and seven prior lines of treatment. The six patients who presented no mutation on NGS had no prior line of treatment before the diagnosis of SBi.

In our cohort, delay of SBi occurrence was variable. It could be at the moment of CLL diagnosis or many years later. Accordingly, SBi is a CLL manifestation to consider at every moment of CLL history in case of unexplained obstructive respiratory condition. Treatment start was not always linked to SBi. Respiratory condition with alteration of life quality was the only treatment criterion in half of the cases. SBi had an impact on the initiation of treatment for 13 patients (72%). Other patients were treated because of cytopenia or tumoral progression. One patient didn't receive any treatment because of moderate respiratory symptoms without consequence on daily life quality. The type of treatment was decided according to del17p/*TP53* status. After treatment, 8 patients (47%) achieved complete hematologic response and 6 patients (36%) presented partial response. Median PFS was 33 months. Response rates and PFS are consistent with our patient's characteristics. Prognosis of CLL with SBi seems to be correlated to CLL history rather than bronchial localization. Statistical analysis didn't find a poorer outcome for patients with *TP53* inactivation or IGHV unmuted. The small number of patients and the rare events can explain these results. Furthermore, patients with del17p or *TP53* mutation mostly received recent treatment by BCR or BCL2 inhibitors, which improve outcome of high-risk patients. Regarding SBi response, respiratory symptoms improved for 14 patients (82%). A decrease of bronchial tree anomalies after treatment was observed in 92% of imaging evaluation. Similarly, 71% of patients (on 7 evaluated) presented a functional improvement on lung function tests.

Conventional CLL treatments are effective on SBi. These results suggest that SBi is sufficient to start treatment as a symptomatic organ involvement. Conventional treatments should be used as recommended by ESMO guidelines[36].

In conclusion, this study contributes to improve knowledge of CLL by a global characterization of a specific entity, the symptomatic bronchial involvement. This work strongly suggests that SBi by CLL is a fully-fledged entity that requires a specific management. This involvement can be responsible of important symptoms even without other signs of CLL proliferation. Respiratory symptoms like cough, dyspnea and bronchial infections should lead to further investigations as thorax HRCT scan and lung function tests. Histopathology analysis of bronchial biopsy can confirm diagnosis. However, the presence of numerous endobronchial nodules seems to be very evocative of specific bronchial involvement in patients with CLL. According to these data, bronchial biopsy shouldn't be essential when multiple endobronchial nodules are noticed on lung HRCT scan. The diagnosis of SBi by CLL should lead to CLL treatment in order to improve respiratory symptoms. We therefore recommend considering SBi as a standalone treatment criterion.

Bibliography

1. Barcos M, Lane W, Gomez GA, et al. An autopsy study of 1206 acute and chronic leukemias (1958 to 1982). *Cancer*. 1987;60(4):827–837.
2. Ratterman M, Kruczek K, Sulo S, et al. Extramedullary chronic lymphocytic leukemia: systematic analysis of cases reported between 1975 and 2012. *Leuk. Res.* 2014;38(3):299–303.
3. Wanquet A, Birsen R, Bonnet C, et al. Management of central nervous system involvement in chronic lymphocytic leukaemia: a retrospective cohort of 30 patients. *Br. J. Haematol.* 2017;176(1):37–49.
4. Khanijo S, Tandon P, Sison CP, Koenig S. Thoracic Complications in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017;17(4):220–224.
5. Hill BT, Weil AC, Kalaycio M, Cook JR. Pulmonary involvement by chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma is a specific pathologic finding independent of inflammatory infiltration. *Leuk. Lymphoma*. 2012;53(4):589–595.
6. Carmier D, Dartigeas C, Mankikian J, et al. Serious bronchopulmonary involvement due to chronic lymphocytic leukaemia. *Eur. Respir. Rev.* 2013;22(129):416–419.
7. Henn A, Mellon G, Henry B, et al. Disseminated cryptococcosis, invasive aspergillosis, and mucormycosis in a patient treated with alemtuzumab for chronic lymphocytic leukaemia. *Scand. J. Infect. Dis.* 2014;46(3):231–234.
8. Awad C, Parikh R, Fardous Y. Pulmonary leucostasis in a patient with chronic lymphocytic leukaemia. *BMJ Case Rep.* 2015;2015:.
9. Palosaari DE, Colby TV. Bronchiolocentric chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*. 1986;58(8):1695–1698.
10. Chernoff A, Rymuza J, Lippmann ML. Endobronchial lymphocytic infiltration. Unusual manifestation of chronic lymphocytic leukemia. *Am. J. Med.* 1984;77(4):755–759.
11. Desjardins A, Ostiguy G, Cousineau S, Gyger M. Recurrent localised pneumonia due to bronchial infiltration in a patient with chronic lymphocytic leukaemia. *Thorax*. 1990;45(7):570.
12. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975;46(2):219–234.
13. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981;48(1):198–206.
14. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute–Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008;111(12):5446–5456.
15. Haustraete E, Obert J, Diab S, et al. Idelalisib-related pneumonitis. *Eur. Respir. J.* 2016;47(4):1280–1283.
16. La consommation de tabac en France en 2014 : caractéristiques et évolutions récentes - Évolutions n°31 - 1611.pdf.
17. Rao DR, Gaffin JM, Baxi SN, et al. The utility of forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity in predicting childhood asthma morbidity and severity. *J. Asthma Off. J. Assoc. Care Asthma*. 2012;49(6):586–592.
18. Ciprandi G, Capasso M, Tosca M, et al. A forced expiratory flow at 25-75% value <65% of predicted should be considered abnormal: a real-world, cross-sectional study. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33(1):e5-8.
19. Quanjer PH, Weiner DJ, Pretto JJ, Brazzale DJ, Boros PW. Measurement of FEF25-75% and FEF75% does not contribute to clinical decision making. *Eur. Respir. J.* 2014;43(4):1051–1058.
20. Lynch DA, Austin JHM, Hogg JC, et al. CT-Definable Subtypes of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Statement of the Fleischner Society. *Radiology*. 2015;277(1):192.

21. Elya MK, Younis WG, Dernaika TA, et al. Endobronchial nodules in a patient with rheumatoid arthritis. *Respir. Care*. 2008;53(4):466–470.
22. Ji X-Q, Wang L-X, Lu D-G. A case of pulmonary sarcoidosis with endobronchial nodules. *Clin. Respir. J.* 2016;10(1):115–119.
23. Maw M, Harvey M, Harrington Z, et al. Endobronchial deposits of chronic lymphocytic leukemia - an unusual cause of central airway obstruction. *Respirol. Case Rep.* 2015;3(2):41–43.
24. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2000;343(26):1910–1916.
25. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka P, et al. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood*. 2014;123(21):3247–3254.
26. Puente XS, Pinyol M, Quesada V, et al. Whole-genome sequencing identifies recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia. *Nature*. 2011;475(7354):101–105.
27. Arruga F, Gizdic B, Bologna C, et al. Mutations in NOTCH1 PEST domain orchestrate CCL19-driven homing of chronic lymphocytic leukemia cells by modulating the tumor suppressor gene DUSP22. *Leukemia*. 2017;31(9):1882–1893.
28. Mori J, Takahashi Y, Tanimoto T. SF3B1 in chronic lymphocytic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2012;366(11):1057; author reply 1057-1058.
29. Zhang Z, Chen S, Chen S, et al. SF3B1 mutation is a prognostic factor in chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(41):69916–69923.
30. Ljungström V, Cortese D, Young E, et al. Whole-exome sequencing in relapsing chronic lymphocytic leukemia: clinical impact of recurrent RPS15 mutations. *Blood*. 2016;127(8):1007–1016.
31. Lozano-Santos C, García-Vela JA, Pérez-Sanz N, et al. Biallelic ATM alterations detected at diagnosis identify a subset of treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia patients with reduced overall survival similar to patients with p53 deletion. *Leuk. Lymphoma*. 2017;58(4):859–865.
32. Haferlach C, Dicker F, Weiss T, et al. Toward a comprehensive prognostic scoring system in chronic lymphocytic leukemia based on a combination of genetic parameters. *Genes. Chromosomes Cancer*. 2010;49(9):851–859.
33. Herling CD, Klaumünzer M, Rocha CK, et al. Complex karyotypes and KRAS and POT1 mutations impact outcome in CLL after chlorambucil-based chemotherapy or chemoimmunotherapy. *Blood*. 2016;128(3):395–404.
34. Thompson PA, O'Brien SM, Wierda WG, et al. Complex karyotype is a stronger predictor than del(17p) for an inferior outcome in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia patients treated with ibrutinib-based regimens. *Cancer*. 2015;121(20):3612–3621.
35. Nadeu F, Delgado J, Royo C, et al. Clinical impact of clonal and subclonal TP53, SF3B1, BIRC3, NOTCH1, and ATM mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2016;127(17):2122–2130.

DISCUSSION

La LLC est une hémopathie très hétérogène. Les atteintes extra-médullaires de la LLC sont fréquentes (41), mais rarement symptomatiques. L'atteinte spécifique pulmonaire de la LLC la plus fréquente est l'infiltration du parenchyme pulmonaire appelée LPI. Dans notre étude, nous nous intéressons à l'infiltration bronchique responsable d'une symptomatologie respiratoire. Il s'agit d'une infiltration dont l'expression clinique est différente de la LPI. Notre étude présente des limites de par son caractère rétrospectif et le faible effectif de patients. Cependant, et à ce jour, elle offre la meilleure caractérisation de l'atteinte bronchique spécifique de la LLC. Les symptômes présentés par nos patients sont homogènes. Ils correspondent à des signes d'obstruction bronchique chronique (dyspnée, infections respiratoires à répétition, toux). La présence de ces symptômes associés au diagnostic de LLC était l'élément faisant suspecter le diagnostic d'atteinte bronchique symptomatique de la LLC.

Les EFR retrouvaient un trouble ventilatoire obstructif (VEMS/CVF<0,7 (64)) chez 53% des patients évalués. Nous disposions des données de DEM25/75 pour 12 patients (63%). La valeur de DEM25/75 est inférieure à 50% pour 6 patients (50%). Cependant, la pertinence de ce paramètre spirométrique est discutée dans la littérature. Les valeurs de DEM25/75 semblent pertinentes pour la recherche de trouble ventilatoire obstructif précoce en représentant une atteinte des petites bronches distales (65). Or, il a été montré que ce paramètre est souvent normal lorsque le rapport VEMS/CVF n'est pas abaissé, ce qui suggère que le paramètre DEM25/75 est bien corrélé aux paramètres spirométriques standards (66). Par ailleurs, aucun seuil pathologique n'est recommandé à l'heure actuelle (67). Il est communément admis qu'une valeur inférieure à 50% serait pathologique. Dans

notre étude, tous les patients présentant une valeur de DEM25/75 inférieure à 50% avaient également un trouble ventilatoire obstructif. Les paramètres spirométriques conventionnels (VEMS/CVF et VEMS) semblent suffire pour l'évaluation fonctionnelle de ce type de patients.

Sur le plan de l'imagerie, tous les scanners étaient pathologiques. Les patients présentaient des signes scannographiques de maladie bronchique proximaux et/ou distaux tels que des micronodulations en arbre à bourgeons, des impactions mucoïdes ou des épaississements des parois bronchiques (68). La présence de nodules endobronchiques a été constatée chez 62% des patients tant au niveau proximal que distal. Cette anomalie n'est pas un élément fréquent dans les maladies bronchiques obstructives et est très peu décrite dans la littérature. Un cas anglais rapporté en 2015 décrit la présence de nodules endobronchiques chez une patiente atteinte de LLC compliquée d'infections respiratoires à répétition (69). Des nodules endobronchiques ont été décrits dans un cas de sarcoïdose (70) et de polyarthrite rhumatoïde (71). Il semblerait que l'infiltration par les lymphocytes de LLC ne soit pas uniforme au niveau de l'arbre bronchique. La fréquence importante de nodules endobronchiques pourrait expliquer en partie la symptomatologie. En hématologie, les infections respiratoires à répétition sont fréquentes compte tenu d'une immunodépression importance chez les patients atteints de LLC. La présence d'une infiltration bronchique par les lymphocytes de LLC est susceptible d'aggraver ce risque infectieux respiratoire. La réalisation d'un scanner thoracique à la recherche de nodules endobronchiques pourrait être informative et mener au diagnostic d'atteinte bronchique de la LLC.

L'atteinte bronchique symptomatique semble survenir même en l'absence d'autres signes de prolifération de la LLC. En effet, la plupart de nos patients étaient stade A de la

classification de Binet et la lymphocytose était variable, ce qui concorde avec les résultats dans le cas d'autres atteintes d'organes (49).

L'analyse moléculaire par NGS n'a pas permis de définir de profil mutationnel particulier. Cependant, nos patients semblaient présenter un profil de LLC de risques intermédiaire et élevé selon les données cytogénétiques et moléculaires. Nous avons observé une incidence élevée de trisomie 12 (41%) (11) qui est concordante avec une faible proportion de del13q. Concernant le statut mutationnel des gènes des chaînes lourdes des immunoglobulines, 71% de nos patients présentaient une homologie d'au moins 98% avec la séquence germinale (17–19). Une inactivation du GST *TP53* (del17p et/ou mutation du gène TP53) a été retrouvée chez 33% des patients évalués. Ces anomalies constituent le sous-groupe de patients de plus haut risque (14) dans de nombreuses études depuis plusieurs années. Ce sous-groupe de patients obtient de moins bonnes réponses sous immuno-chimiothérapie et nécessite l'utilisation de thérapies ciblées comme les inhibiteurs du BCR. D'autres mutations responsables d'un pronostic défavorable ont été retrouvées chez nos patients : *NOTCH1 (n=4, 27%)*, *FBXW7 (n=1, 0,6%)*, *RPS15 (n=2, 13%)*, *SF3B1 (n=2, 13%)* et *ATM (n=1, 0,6%)*. Le taux de mutation de *NOTCH1* dans la LLC a précédemment été décrit autour de 12% (14). Le gène *NOTCH1* est responsable de la prolifération et du trafic des lymphocytes de LLC via son action sur le GST *DUSP22* (72). La mutation de *NOTCH1* est souvent associée à la trisomie 12 et au statut IGVH non muté, elle est responsable d'un pronostic défavorable et d'un sur-risque de syndrome de Richter. Il a été observé que l'association du Rituximab à une chimiothérapie classique n'améliore pas le taux de réponse et de survie des patients présentant une mutation de *NOTCH1* (14), ce qui pourrait s'expliquer par une expression du CD20 plus faible chez les patients mutés *NOTCH1* (73). La mutation de *RPS15* a été rapportée dans environ 20% des LLC de mauvais pronostic (74). Elle est responsable d'une diminution de la stabilité de

p53 donc d'une majoration de sa dégradation. Elle semble être un évènement précoce dans l'évolution clonale de la LLC (74) qui confère un mauvais pronostic. La mutation de *SF3B1* a été décrite dans 5 à 18% des LLC nouvellement diagnostiquées, elle joue un rôle important dans l'épissage de l'ARN (75). Son rôle pronostique est controversé. Cependant, une méta-analyse récente est en faveur d'un rôle défavorable de cette mutation (76). La mutation de *FBXW7* a été étudiée dans certaines études et semble être de mauvais pronostic (12). Le gène *FBXW7* est impliqué dans la régulation de *NOTCH1*. La mutation de *FBXW7* est responsable d'une activation constitutive de *NOTCH1*. Les mutations de *NOTCH1* et *FBXW7* étant impliquées dans la même voie de signalisation, elles sont mutuellement exclusives (77). Enfin, la mutation d'*ATM*, localisé sur chromosome 11q, est de mauvais pronostic lorsqu'il existe une perte bi allélique du gène par l'association de la délétion 11q et de la mutation du gène *ATM* sur le 2ème allèle (78). Le patient 1 présente une délétion 11q associée à une mutation d'*ATM*. Deux de nos patients présentent un caryotype complexe parmi (patient 15 et 17). Cependant, un caryotype n'a pas été réalisé de manière systématique. En effet, la réalisation du caryotype n'est pas recommandée dans la prise en charge de la LLC en pratique quotidienne, bien que son rôle pronostique défavorable ai été démontré (79–81). Ces éléments cytogénétiques et moléculaires de mauvais pronostic peuvent notamment être expliqués par une évolution clonale au cours de l'histoire de la maladie et des traitements reçus (82). Parmi nos 19 patients, 37% (patients 2, 4, 10, 11, 15, 17 et 19) ont reçu au moins une ligne thérapeutique antérieure à la manifestation bronchique. Cependant, parmi les 8 patients présentant des facteurs génétiques de mauvais pronostic dans notre cohorte (inactivation de *TP53*, del11q, mutations de *NOTCH1*, *FBXW7*, *RPS15*, *SF3B1* ou d'*ATM* et caryotype complexe), seulement 4 d'entre eux ont une histoire thérapeutique antérieure à la présentation bronchique de la LLC. Six de nos patients ne présentaient aucune mutation du panel

exploré en NGS, ils étaient tous naïfs de traitement au moment du diagnostic d'atteinte bronchique symptomatique.

Le délai de survenue de l'atteinte bronchique symptomatique était variable dans notre étude. Certains patients présentaient cette atteinte dès le diagnostic de LLC, d'autres plusieurs années plus tard. L'atteinte bronchique symptomatique est une manifestation de la LLC à envisager tout moment de l'évolution de la maladie en cas de symptômes bronchiques inexpliqués.

L'initiation du traitement n'était pas toujours en lien avec la présence d'une atteinte bronchique symptomatique. Cependant, la présence de symptômes bronchiques invalidants était le seul critère de traitement dans la moitié des cas. L'atteinte bronchique symptomatique a eu un impact sur l'initiation du traitement pour 13 patients (72%). Dans les autres cas, le traitement était initié en cas de cytopénies ou de progression tumorale. Une patiente n'a pas reçu de traitement car les symptômes bronchiques étaient modérés sans retentissement sur sa qualité de vie. Le traitement était choisi en fonction du statut *TP53* de chaque patient.

Huit patients (47%) étaient en réponse complète et 6 (36%) étaient en réponse partielle après le traitement initié lors de l'atteinte bronchique. La survie sans progression médiane était de 33 mois. Ces données de réponse et de survie concordent avec les caractéristiques de nos patients. Le pronostic de la LLC avec atteinte bronchique symptomatique semble lié à l'histoire naturelle de la LLC et non à la localisation bronchique. L'analyse statistique n'a pas retrouvé pas de différence significative en terme de survie sans progression en fonction des statuts *TP53* et IGVH. Ces résultats peuvent s'expliquer par le faible nombre de patients et d'évènements dans notre cohorte. D'autre part, les patients avec une délétion 17p ou une mutation T*P53* ont reçu des traitements

actuels par inhibiteurs du BCR ou de BCL2. Ces traitements modernes modifient le devenir des patients et atténuent les différences entre les groupes pronostiques (83).

Concernant l'évaluation de l'atteinte bronchique, une amélioration des symptômes respiratoires était constatée chez 14 patients (82%). Sur le plan radiologique, une diminution des anomalies de l'arbre bronchique était décrite dans 92% des cas. Ces éléments sont en faveur d'une efficacité des traitements conventionnels de la LLC en cas d'atteinte bronchique symptomatique. D'autre part, ces résultats suggèrent que l'atteinte bronchique symptomatique est un critère de traitement suffisant au même titre que la présence de cytopénies. Le choix du traitement devrait est fondé sur les recommandations de l'ESMO (23) en fonction des caractéristiques cliniques du patient et du statut *TP53*.

En conclusion, ce travail caractérise une nouvelle entité de la LLC : l'atteinte bronchique symptomatique. Elle doit être évoquée devant la présence de symptômes bronchiques obstructifs chroniques (toux et dyspnée chroniques, infections respiratoires à répétition) chez un patient atteint d'une LLC, même en l'absence d'autre signe de progression de la maladie. Le scanner thoracique et les EFR sont des éléments intéressants pour étayer le diagnostic. La confirmation diagnostique peut être obtenue par l'analyse anatomopathologique d'une biopsie bronchique devant la présence d'un infiltrat de petits lymphocytes de type LLC. Dans ce contexte, la présence de multiples nodules endobronchiques sur le scanner thoracique est très évocatrice d'une atteinte bronchique spécifique. L'intérêt d'une biopsie bronchique dans ce cas précis se pose et doit entrainer une discussion au cas par cas. Le scanner et les EFR sont également indispensables pour l'évaluation initiale afin de pouvoir juger la réponse à un éventuel traitement.

L'atteinte bronchique symptomatique de la LLC doit selon nous être considérée comme critère de traitement à part entière.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Troussard X. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989-2013 - Hémopathies malignes.

2. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner 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. 15 juin 2008;111(12):5446‑56.

3. 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. oct 1994;8(10):1640‑5.

4. Rawstron AC, Bennett FL, O'Connor SJM, Kwok M, Fenton JAL, Plummer M, et al. Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 7 août 2008;359(6):575‑83.

5. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. Blood. août 1975;46(2):219‑34.

6. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguet H, Goasguen J, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. Cancer. 1 juill 1981;48(1):198‑206.

7. Howlader N, Morton LM, Feuer EJ, Besson C, Engels EA. Contributions of Subtypes of Non-Hodgkin Lymphoma to Mortality Trends. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. janv 2016;25(1):174‑9.

8. Hallek M, Wanders L, Ostwald M, Busch R, Senekowitsch R, Stern S, et al. Serum beta(2)-microglobulin and serum thymidine kinase are independent predictors of progression-free survival in chronic lymphocytic leukemia and immunocytoma. Leuk Lymphoma. août 1996;22(5‑6):439‑47.

9. International CLL-IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. Lancet Oncol. juin 2016;17(6):779‑90.

10. 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. 15 janv 2006;107(2):742‑51.

11. Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Kröber A, Bullinger L, et al. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 28 déc

2000;343(26):1910‑6.

12. Rigolin GM, Saccenti E, Bassi C, Lupini L, Quaglia FM, Cavallari M, et al. Extensive next-generation sequencing analysis in chronic lymphocytic leukemia at diagnosis: clinical and biological correlations. J Hematol OncolJ Hematol Oncol. 15 2016;9(1):88.

13. Farooqui MZH, Valdez J, Martyr S, Aue G, Saba N, Niemann CU, et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. Lancet Oncol. févr 2015;16(2):169‑76.

14. Stilgenbauer S, Schnaiter A, Paschka P, Zenz T, Rossi M, Döhner K, et al. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. Blood. 22 mai 2014;123(21):3247‑54.

15. Rossi D, Gerber B, Stüssi G. Predictive and prognostic biomarkers in the era of new targeted therapies for chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma. juill 2017;58(7):1548‑60.

16. Rossi D, Khiabanian H, Spina V, Ciardullo C, Bruscaggin A, Famà R, et al. Clinical impact of small TP53 mutated subclones in chronic lymphocytic leukemia. Blood. 3 avr 2014;123(14):2139‑47.

17. 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. 15 sept 1999;94(6):1848‑54.

18. Guarini A, Chiaretti S, Tavolaro S, Maggio R, Peragine N, Citarella F, et al. BCR ligation induced by IgM stimulation results in gene expression and functional changes only in IgV H unmutated chronic lymphocytic leukemia (CLL) cells. Blood. 1 août 2008;112(3):782‑92.

19. Lin KI, Tam CS, Keating MJ, Wierda WG, O'Brien S, Lerner S, et al. Relevance of the immunoglobulin VH somatic mutation status in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) or related chemoimmunotherapy regimens. Blood. 2 avr 2009;113(14):3168‑71.

20. 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. 21 janv 2016;127(3):303‑9.

21. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 13 mars 2014;370(11):997‑1007.

22. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, et al. Ibrutinib as Initial

Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 17 déc 2015;373(25):2425‑37.

23. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. sept 2015;26 Suppl 5:v78-84.

24. 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. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 juin 2005;23(18):4079‑88.

25. Fischer K, Cramer P, Busch R, Böttcher 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. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 sept 2012;30(26):3209‑16.

26. Goede V, Fischer K, Busch R, Engelke A, Eichhorst B, Wendtner CM, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med. 20 mars 2014;370(12):1101‑10.

27. Lozanski G, Heerema NA, Flinn IW, Smith L, Harbison J, Webb J, et al. Alemtuzumab is an effective therapy for chronic lymphocytic leukemia with p53 mutations and deletions. Blood. 1 mai 2004;103(9):3278‑81.

28. 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. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 mai 2012;30(14):1647‑55.

29. Brown JR, Byrd JC, Coutre SE, Benson DM, Flinn IW, Wagner-Johnston ND, et al. Idelalisib, an inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase p110δ, for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. Blood. 29 mai 2014;123(22):3390‑7.

30. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Burger JA, Blum KA, Coleman M, et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. Blood. 16 avr 2015;125(16):2497‑506.

31. O'Brien SM, Lamanna N, Kipps TJ, Flinn I, Zelenetz AD, Burger JA, et al. A phase 2 study of idelalisib plus rituximab in treatment-naïve older patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood. 17 déc 2015;126(25):2686‑94.

32. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, Kahl BS, Puvvada SD, Gerecitano JF, et al. Targeting BCL2 with Venetoclax in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J

Med. 28 janv 2016;374(4):311‑22.

33. Jones JA, Mato AR, Wierda WG, Davids MS, Choi M, Cheson BD, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. janv 2018;19(1):65‑75.

34. Coutre S, Choi M, Furman RR, Eradat H, Heffner L, Jones JA, et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia who progressed during or after idelalisib therapy. Blood. 5 janv 2018;

35. Godet S, Protin C, Dupuis J, Dartigeas C, Bastie J-N, Herbaux C, et al. Outcome of chronic lymphocytic leukemia patients who switched from either ibrutinib or idelalisib to alternate kinase inhibitor: A retrospective study of the French innovative leukemia organization (FILO). Am J Hematol. févr 2018;93(2):E52‑4.

36. Richter MN. Generalized Reticular Cell Sarcoma of Lymph Nodes Associated with Lymphatic Leukemia. Am J Pathol. juill 1928;4(4):285‑292.7.

37. Lortholary P, Boiron M, Ripault P, Levy JP, Manus A, Bernard J. [CHRONIC LYMPHOID LEUKEMIA SECONDARILY ASSOCIATED WITH A MALIGNANT RETICULOPATHY: RICHTER'S SYNDROME]. Nouv Rev Fr Hematol. oct 1964;4:621‑44.

38. Parikh SA, Rabe KG, Call TG, Zent CS, Habermann TM, Ding W, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (Richter syndrome) in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL): a cohort study of newly diagnosed patients. Br J Haematol. sept 2013;162(6):774‑82.

39. 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. 24 mars 2011;117(12):3391‑401.

40. Mao Z, Quintanilla-Martinez L, Raffeld M, Richter M, Krugmann J, Burek C, et al. IgVH mutational status and clonality analysis of Richter's transformation: diffuse large B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma in association with B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) represent 2 different pathways of disease evolution. Am J Surg Pathol. oct 2007;31(10):1605‑14.

41. Barcos M, Lane W, Gomez GA, Han T, Freeman A, Preisler H, et al. An autopsy study of 1206 acute and chronic leukemias (1958 to 1982). Cancer. 15 août 1987;60(4):827‑37.

42. Erten N, Saka B, Caliskan YK, Besisik S, Karan MA, Tascioglu C. Acute renal failure due to leukaemic infiltration in chronic lymphocytic leukaemia: case report. Int J Clin Pract Suppl. avr 2005;(147):53‑5.

43. Uprety D, Peterson A, Shah BK. Renal failure secondary to leukemic infiltration of

kidneys in CLL--a case report and review of literature. Ann Hematol. janv 2013;92(2):271‑3.

44. Kayar Y, Ekinci I, Bay I, Bayram Kayar N, Hamdard J, Kazancıoğlu R. Acute Renal Failure due to Leukaemic Infiltration in Chronic Lymphocytic Leukaemia. Case Rep Med. 2015;2015:469136.

45. Assiri AH, Lamba M, Veinot JP. Chronic lymphocytic leukemia involving the coronary arteries with accompanying acute myocardial infarction. Cardiovasc Pathol Off J Soc Cardiovasc Pathol. déc 2005;14(6):324‑6.

46. Habboush HW, Dhundee J, Okati DA, Davies AG. Constrictive pericarditis in B cell chronic lymphatic leukaemia. Clin Lab Haematol. juin 1996;18(2):117‑9.

47. Viadana E, Bross ID, Pickren JW. An autopsy study of the metastatic patterns of human leukemias. Oncology. 1978;35(2):87‑96.

48. Ratterman M, Kruczek K, Sulo S, Shanafelt TD, Kay NE, Nabhan C. Extramedullary chronic lymphocytic leukemia: systematic analysis of cases reported between 1975 and 2012. Leuk Res. mars 2014;38(3):299‑303.

49. Wanquet A, Birsen R, Bonnet C, Boubaya M, Choquet S, Dupuis J, et al. Management of central nervous system involvement in chronic lymphocytic leukaemia: a retrospective cohort of 30 patients. Br J Haematol. janv 2017;176(1):37‑49.

50. Berkman N, Polliack A, Breuer R, Okon E, Kramer M. Pulmonary Involvement as the Major Manifestation of Chronic Lymphocytic Leukemia. Leuk Lymphoma. 1 janv 1992;8(6):495‑9.

51. Hill BT, Weil AC, Kalaycio M, Cook JR. Pulmonary involvement by chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma is a specific pathologic finding independent of inflammatory infiltration. Leuk Lymphoma. avril 2012;53(4):589‑95.

52. Carmier D, Dartigeas C, Mankikian J, Rousselot-Denis C, Lissandre S, Diot P, et al. Serious bronchopulmonary involvement due to chronic lymphocytic leukaemia. Eur Respir Rev. 1 sept 2013;22(129):416‑9.

53. Rollins SD, Colby TV. Lung biopsy in chronic lymphocytic leukemia. Arch Pathol Lab Med. juin 1988;112(6):607‑11.

54. Dear A, Goldstein D, Salem H h. Pulmonary chronic lymphocytic leukemia: Difficulty in establishing a tissue diagnosis. Eur J Haematol. 1 févr 1995;54(2):130‑3.

55. Michaelsen D, Judson MA. A 74-year-old man with chronic lymphocytic leukemia, cough, and a lung mass. Chest. déc 1999;116(6):1798‑801.

56. Ahmed S, Siddiqui AK, Rossoff L, Sison CP, Rai KR. Pulmonary complications in

chronic lymphocytic leukemia. Cancer. 1 nov 2003;98(9):1912‑7.

57. Khanijo S, Tandon P, Sison CP, Koenig S. Thoracic Complications in Chronic Lymphocytic Leukemia. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. avr 2017;17(4):220‑4.

58. Mulabecirovic A, Gaulhofer P, Auner HW, Popper H, Krause R, Hesse C, et al. Pulmonary infiltrates in patients with haematologic malignancies: transbronchial lung biopsy increases the diagnostic yield with respect to neoplastic infiltrates and toxic pneumonitis. Ann Hematol. juill 2004;83(7):420‑2.

59. Fretz G, Krause M, Thurnheer R. Chronic lymphocytic leukaemia, dyspnoea and « tree-in-bud » sign on chest CT scan. BMJ Case Rep [Internet]. 19 août 2009 [cité 8 févr 2016];2009. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3027947/

60. Chernoff A, Rymuza J, Lippmann ML. Endobronchial lymphocytic infiltration. Unusual manifestation of chronic lymphocytic leukemia. Am J Med. oct 1984;77(4):755‑9.

61. Palosaari DE, Colby TV. Bronchiolocentric chronic lymphocytic leukemia. Cancer. 15 oct 1986;58(8):1695‑8.

62. Desjardins A, Ostiguy G, Cousineau S, Gyger M. Recurrent localised pneumonia due to bronchial infiltration in a patient with chronic lymphocytic leukaemia. Thorax. juill 1990;45(7):570.

63. Trisolini R, Agli LL, Poletti V. Bronchiolocentric pulmonary involvement due to chronic lymphocytic leukemia. Haematologica. 1 janv 2000;85(10):1097‑1097.

64. GOLD 2017 Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD [Internet]. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD. [cité 18 févr 2018]. Disponible sur: http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/

65. Rao DR, Gaffin JM, Baxi SN, Sheehan WJ, Hoffman EB, Phipatanakul W. The utility of forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity in predicting childhood asthma morbidity and severity. J Asthma Off J Assoc Care Asthma. août 2012;49(6):586‑92.

66. Quanjer PH, Weiner DJ, Pretto JJ, Brazzale DJ, Boros PW. Measurement of FEF25-75% and FEF75% does not contribute to clinical decision making. Eur Respir J. avr 2014;43(4):1051‑8.

67. Ciprandi G, Capasso M, Tosca M, Salpietro C, Salpietro A, Marseglia G, et al. A forced expiratory flow at 25-75% value <65% of predicted should be considered abnormal: a real-world, cross-sectional study. Allergy Asthma Proc. févr 2012;33(1):e5-8.

68. Lynch DA, Austin JHM, Hogg JC, Grenier PA, Kauczor H-U, Bankier AA, et al. CT-

Definable Subtypes of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Statement of the Fleischner Society. Radiology. oct 2015;277(1):192.

69. Maw M, Harvey M, Harrington Z, Baraket M, Montgomery R, Williamson J. Endobronchial deposits of chronic lymphocytic leukemia - an unusual cause of central airway obstruction. Respirol Case Rep. juin 2015;3(2):41‑3.

70. Ji X-Q, Wang L-X, Lu D-G. A case of pulmonary sarcoidosis with endobronchial nodules. Clin Respir J. janv 2016;10(1):115‑9.

71. Elya MK, Younis WG, Dernaika TA, Daher NN, Youness HA, Keddissi JI. Endobronchial nodules in a patient with rheumatoid arthritis. Respir Care. avr 2008;53(4):466‑70.

72. Arruga F, Gizdic B, Bologna C, Cignetto S, Buonincontri R, Serra S, et al. Mutations in NOTCH1 PEST domain orchestrate CCL19-driven homing of chronic lymphocytic leukemia cells by modulating the tumor suppressor gene DUSP22. Leukemia. sept 2017;31(9):1882‑93.

73. Pozzo F, Bittolo T, Arruga F, Bulian P, Macor P, Tissino E, et al. NOTCH1 mutations associate with low CD20 level in chronic lymphocytic leukemia: evidence for a NOTCH1 mutation-driven epigenetic dysregulation. Leukemia. janv 2016;30(1):182‑9.

74. Ljungström V, Cortese D, Young E, Pandzic T, Mansouri L, Plevova K, et al. Whole-exome sequencing in relapsing chronic lymphocytic leukemia: clinical impact of recurrent RPS15 mutations. Blood. 25 févr 2016;127(8):1007‑16.

75. Mori J, Takahashi Y, Tanimoto T. SF3B1 in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 15 mars 2012;366(11):1057; author reply 1057-1058.

76. Zhang Z, Chen S, Chen S, Chen G, Zhang R, Li J, et al. SF3B1 mutation is a prognostic factor in chronic lymphocytic leukemia: a meta-analysis. Oncotarget. 19 sept 2017;8(41):69916‑23.

77. Falisi E, Novella E, Visco C, Guercini N, Maura F, Giaretta I, et al. B-cell receptor configuration and mutational analysis of patients with chronic lymphocytic leukaemia and trisomy 12 reveal recurrent molecular abnormalities. Hematol Oncol. mars 2014;32(1):22‑30.

78. Lozano-Santos C, García-Vela JA, Pérez-Sanz N, Nova-Gurumeta S, Fernandez-Cuevas B, Gomez-Lozano N, et al. Biallelic ATM alterations detected at diagnosis identify a subset of treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia patients with reduced overall survival similar to patients with p53 deletion. Leuk Lymphoma. avr 2017;58(4):859‑65.

79. Haferlach C, Dicker F, Weiss T, Schnittger S, Beck C, Grote-Metke A, et al. Toward a comprehensive prognostic scoring system in chronic lymphocytic leukemia based on a

combination of genetic parameters. Genes Chromosomes Cancer. sept 2010;49(9):851‑9.

80. Herling CD, Klaumünzer M, Rocha CK, Altmüller J, Thiele H, Bahlo J, et al. Complex karyotypes and KRAS and POT1 mutations impact outcome in CLL after chlorambucil-based chemotherapy or chemoimmunotherapy. Blood. 21 2016;128(3):395‑404.

81. Thompson PA, O'Brien SM, Wierda WG, Ferrajoli A, Stingo F, Smith SC, et al. Complex karyotype is a stronger predictor than del(17p) for an inferior outcome in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia patients treated with ibrutinib-based regimens. Cancer. 15 oct 2015;121(20):3612‑21.

82. Nadeu F, Delgado J, Royo C, Baumann T, Stankovic T, Pinyol M, et al. Clinical impact of clonal and subclonal TP53, SF3B1, BIRC3, NOTCH1, and ATM mutations in chronic lymphocytic leukemia. Blood. 28 2016;127(17):2122‑30.

83. Anderson MA, Tam C, Lew TE, Juneja S, Juneja M, Westerman D, et al. Clinicopathological features and outcomes of progression of CLL on the BCL2 inhibitor venetoclax. Blood. 22 2017;129(25):3362‑70.

Nom : **NUDEL** Prénom : **Morgane**

Date de Soutenance : **23 mars 2018**

Titre de la Thèse : **Description d'une nouvelle entité de la leucémie lymphoïde chronique : l'atteinte bronchique symptomatique.**

Thèse - Médecine - Lille 2018

Cadre de classement **: Hématologie**

DES + spécialité : ***Hématologie – Maladies du sang***

Mots-clés **: leucémie lymphoïde chronique - bronchique**

Résumé :

Description d'une nouvelle entité de la LLC : l'atteinte bronchique symptomatique

Contexte

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est caractérisée par une infiltration lymphoïde B monoclonale mature des organes hématopoïétiques et du sang. Les atteintes extra-médullaires sont fréquentes mais rarement symptomatiques. L'atteinte bronchique spécifique a été décrite dans de rares cas cliniques. L'objectif de cette étude est de mieux caractériser l'atteinte bronchique symptomatique de la LLC afin d'améliorer la prise en charge de ces patients.

Méthode

19 patients avec une atteinte bronchique symptomatique de LLC ont été inclus de manière rétrospective. Les caractéristiques cliniques, biologiques, fonctionnelles, radiologiques, anatomopathologiques et thérapeutiques ont été recueillies. Une analyse moléculaire par Next Generation Sequencing (NGS) a été réalisée chez 15 patients. Les données scannographiques ont été relues de façon centralisée.

Résultats

Tous les patients ont présenté des symptômes bronchiques (toux, bronchites à répétition, dyspnée). La relecture des scanners thoraciques de 13 patients retrouvait la présence de multiples nodules endobronchiques dans 62% des cas. Les biopsies bronchiques montraient une infiltration muqueuse diffuse par des petits lymphocytes B exprimant CD79a, CD5 et CD23. Les épreuves fonctionnelles respiratoires mettaient en évidence un trouble ventilatoire obstructif chez 53% des patients évalués. Seulement 10% des patients étaient Binet C. Il existait une incidence élevée de trisomie 12 (41%), ce qui coïncide avec une incidence faible de del13q (24%). En NGS, plusieurs mutations ont été retrouvées : *TP53* (n=5), *NOTCH1* (n=4), *SF3B1* (n=2), *RPS15* (n=2), *FBXW7* (n=1), *ATM* (n=1), 7 patients ne présentaient aucune mutation. 18 patients ont reçu au moins une ligne de traitement au cours de l'histoire de la maladie (immunochimiothérapie classique, inhibiteurs du BCR ou de BCL2). L'atteinte bronchique était le seul critère de traitement pour 9 patients (50%). 13 patients ont présenté une amélioration clinique des symptômes bronchiques après traitement.

Conclusion

Ce travail caractérise une nouvelle entité de la LLC, l'atteinte bronchique symptomatique. Elle doit être suspectée devant la présence de signes respiratoires obstructifs inexpliqués. La présence de multiples nodules endobronchiques est particulièrement évocatrice. Le diagnostic d'atteinte bronchique symptomatique doit orienter vers un traitement spécifique de la LLC en cas de confirmation diagnostique, même en l'absence d'autres signes de prolifération.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Thierry FACON

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Franck MORSCHHAUSER

Madame le Docteur Stéphanie POULAIN

Madame le Docteur Lidwine WEMEAU

Directeur : Monsieur le Docteur Charles HERBAUX