

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

ANNEE: 2016

THESE N°: 227

**APPORT DE LA BIOPSIE OSTEOMEDULLAIRE  
EXPERIENCE DU LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIE  
DE L'HÔPITAL IBN SINA DE RABAT SUR UNE PERIODE DE 5 ANS**

**THÈSE**

*Présentée et soutenue publiquement le : .....*

**PAR**

**Mlle. Hasnae BEN RACON**  
*Née le 15 Juin 1989 à Tétouan*

**Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine**

**MOTS CLES :** Biopsie ostéomédullaire – Histologie – Lymphome – Syndrome  
myéloprolifératif – Leucémie.

**JURY**

<b>Mme. N. MAHASSINI</b> Professeur d'Anatomie Pathologie	<b>PRESIDENTE</b>
<b>Mme. Z. BERNOUSSI</b> Professeur d'Anatomie Pathologie	<b>RAPPORTEUR</b>
<b>Mme. K. ZNATI</b> Professeur Agrégé d'Anatomie Pathologie	} <b>JUGES</b>
<b>Mme. M. MAAMAR</b> Professeur Agrégé de Médecine Interne	



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"سبحانك لا علم لنا  
إلا ما علمتنا  
إنك أنت العليم الحكيم"



سورة البقرة: الآية: 32



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

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

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

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

ET  
PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

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

Mai et Novembre 1982

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

Novembre 1983

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

Décembre 1984

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

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSALD Younes	Pathologie Chirurgicale

Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa  
Janvier, Février et Décembre 1987

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

Neurologie

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

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib  
Pr. DAFIRI Rachida  
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

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

Médecine Interne – Doyen de la FMPR  
Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

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

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

Février Avril Juillet et Décembre 1991

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

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

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAÏBI Chafiq  
Pr. DAOUDI Rajae  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*

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

Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

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

Mars 1994

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

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed

Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

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

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

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale

Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbas  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. MOHAMMADI Mohamed  
Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Novembre 1997

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

Novembre 1998

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

Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation – Dir. HMIM  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie - Directeur ERSM  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

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

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

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

Janvier 2000

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

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

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AIT OURHROUI Mohamed  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. HSSAIDA Rachid\*  
Pr. LAHLOU Abdou  
Pr. MAFTAH Mohamed\*  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. NASSIH Mohamed\*  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

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

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil  
Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi

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

Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABBAJ Saad  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

#### Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya\*  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. EL MANSARI Omar\*  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. IKEN Ali  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie

Pr. LAGHMARI Mina  
Pr. MABROUK Hfid\*  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHABOUZE Samira  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. LEZREK Mohammed\*  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah

Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Ophtalmologie

Pr. AZIZ Nouredine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENHALIMA Hanane  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najja

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Said\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. ESSAMRI Wafaa  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*

Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie (*mise en disponibilité*)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

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

Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AMMAR Haddou\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhoussaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
Pr. ELABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GANA Rachid  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
Pr. LOUZI Lhoussain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed\*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MOUTAJ Redouane \*  
Pr. MRABET Mustapha\*  
Pr. MRANI Saad\*  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. RABHI Monsef\*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame

Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
ORL  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie générale  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Neuro chirurgie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Anesthésie réanimation  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie  
Parasitologie  
Médecine préventive santé publique et hygiène  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie

Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TABERKANET Mustafa\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
Pr TAHIRI My El Hassan\*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGDR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMAHZOUNE Brahim\*  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. AZENDOUR Hicham\*  
Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
Pr. BOUI Mohammed\*  
Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
Pr. DOGHMI Kamal\*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid\*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamyia  
Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
Pr. LAMSAOURI Jamal\*

Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale

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

Pr. MARMADE Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*  
Pr. ZOUHAIR Said\*

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

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

Mai 2012

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

Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-phtisiologie  
Microbiologie

Anesthésie réanimation  
Médecine interne  
Physiologie  
ORL  
Microbiologie  
Médecine aéronautique  
Biochimie chimie  
Radiologie  
Chirurgie pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Urologie  
Gastro entérologie  
Anatomie pathologique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie générale  
Hématologie  
Anatomie pathologique

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

Février 2013

Pr. AHID Samir	Pharmacologie – Chimie
Pr. AIT EL CADI Mina	Toxicologie
Pr. AMRANI HANCHI Laila	Gastro-Entérologie
Pr. AMOUR Mourad	Anesthésie Réanimation
Pr. AWAB Almahdi	Anesthésie Réanimation
Pr. BELAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENNANA Ahmed*	Informatique Pharmaceutique
Pr. BENSEFFAJ Nadia	Immunologie
Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie Orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-Chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologie
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie

Pr. MRABTI Hind  
Pr. NEJJARI Rachid  
Pr. OUBEJJA Houda  
Pr. OUKABLI Mohamed\*  
Pr. RAHALI Younes  
Pr. RATBI Ilham  
Pr. RAHMANI Mounia  
Pr. REDA Karim\*  
Pr. REGRAGUI Wafa  
Pr. RKAIN Hanan  
Pr. ROSTOM Samira  
Pr. ROUAS Lamiaa  
Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
Pr. SALIHOUN Mouna  
Pr. SAYAH Rochde  
Pr. SEDDIK Hassan\*  
Pr. ZERHOUNI Hicham  
Pr. ZINE Ali\*

Oncologie Médicale  
Pharmacognosie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Pharmacie Galénique  
Génétique  
Neurologie  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Physiologie  
Rhumatologie  
Anatomie Pathologique  
Gastro-Entérologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim\*  
Pr. GHOUNDALE Omar\*  
Pr. ZYANI Mohammad\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Urologie  
Médecine Interne

**\*Enseignants Militaires**

## 2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS / PRs. HABILITES

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

*Mise à jour le 09/01/2015 par le  
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015





## *Dédicaces*



*A ceux qui me sont les plus chers*

*A ceux qui toujours crus en moi*

*A ceux qui m'ont toujours encouragé*

*Je dédie cette thèse...*

*A Ma très chère Mère*  
*Fatema Ben Messaoud layti*

*Pour l'affection, la tendresse et l'amour que tu m'as toujours donné,  
Pour le sacrifice et le dévouement dont tu as toujours fait preuve,  
Pour l'encouragement sans limites que tu ne cesses de manifester.*

*Pour ton inéluctable patience et pour tous les efforts  
que tu as consenti pour mon éducation et mon bien être.*

*Sans tes précieux conseils, tes prières, ta générosité  
et ton dévouement, je n'aurais pu surmonter le stress  
de ces longues années d'étude.*

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

*Aucune dédicace très chère maman, ne saurait être assez éloquente  
pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices  
que tu n'as cessé de me donner durant mon existence.*

*Puisse DIEU, le tout puissant te préserve, t'accorde santé,  
bonheur, quiétude d'esprit et te protège de tout mal.*



*A mon cher père*  
*Mohamed Benracon*

*Ce modeste travail est le fruit de tous sacrifices  
déployés pour notre éducation.*

*Vous avez toujours souhaité le meilleur pour nous.*

*Vous avez fournis beaucoup d'efforts aussi  
bien physiques et moraux à notre égard.*

*Vous n'avez jamais cessé de nous encourager et de prier pour nous.*

*C'est grâce à vos percepts que nous avons appris  
à compter sur nous-mêmes.*

*Vous méritez sans conteste qu'on vous décerne les prix  
« Père Exemplaire ».*

*Père : je t'aime et j'implore le tout puissant  
pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie heureuse.*



*A ma sœur Samira*

*Il y a tant de choses à en sécher toute l'encre  
de ce monde mais aucune dédicace ne saurait exprimer  
mon respect et mon profond amour.*

*Pour le soutien et le dévouement dont tu m'as fait  
preuve le long de mes études et au cours de la réalisation de ce travail.*

*Qu'il soit le témoignage de mon affection et la récompense de tes  
sacrifices. Tu as toujours été pour moi l'amie, la sœur et la confidente sur qui  
je peux compter.*

*Je te souhaite tout le bonheur et le succès que tu mérites.  
Que Dieu vous garde vous; et vous procure santé, longue vie  
et bonheur éternel.*

*Je t'aime.....*



*A mon frère Taoufik*

*En témoignage de ma grande affection.*

*Je vous remercie pour votre soutien et encouragements.*

*Puisse Dieu combler votre vie de Bonheur santé  
et beaucoup de succès.*

*A mes très chères sœurs Layla et Nissren*

*Aucune dédicace ne pourrait traduire ma gratitude  
et ma profonde reconnaissance et mon amour.*

*Je vous dédie ce travail comme témoignage de mon respect  
et mon amour éternel.*

*Je vous aime sincèrement...*



*Il y a des jours où l'on est fatiguée, où l'on est surchargée de travail  
où l'on n'a pas le moral, des jours où rien ne va.*

*Il y a des jours où l'on se sent seule, triste, découragée,  
des jours où l'on a envie de pleurer.*

*Et puis, il y a une personne qui est là, visible ou parfois  
dans l'ombre, une personne qui ne fait pas de bruit,  
mais qui est pourtant bien présente, une personne qui m'aide (sans  
forcément toujours s'en rendre compte), une personne qui m'aime,  
qui est attentive, et qui m'offre des sourires, des attentions, des mots  
doux, et tout cela, par pure gentillesse, générosité, bonté, et qui  
n'attende rien en retour. Cette personne-là, je voudrais te dire combien  
ta bienveillance m'est douce et combien je t'aime...*

*J'ai le plaisir de te dédier ce modeste travail.*

*A Toi mohamed el khateb*



*A ma chère amie: Atimad Chaqouri*

*Je remercie Allah d'avoir croisé nos chemins.*

*Merci pour l'amitié, pour vos conseils et encouragements  
J'ai passé les plus beaux moments de ma vie en votre compagnie.*

*Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression  
de ma profonde reconnaissance.*

*A tous mes camarades de promotion*

*Que Dieu tout puissant vous donne la force d'exercer  
vos profession avec dignité.*

*A mes très chers amis*

*Vous trouverez ici l'expression de mes sentiments les plus sincères.*

*Avec tout mon amour, je vous souhaite un avenir souriant.*

*A tous ceux qui ont contribué de près  
ou de loin à l'élaboration de ce travail.*



*Aux familles Chaqouri,*

*Mr Mohamed, Madame Latifa, Issam, Samar  
J'ai beaucoup de chance de vous avoir à mes côtés,  
et je vous souhaite beaucoup de bonheur et de réussite*

*A tous les membres de ma grande famille.*

*J'ai beaucoup de chance de vous avoir à mes côtés,  
et je vous souhaite beaucoup de bonheur et de réussite.  
Veuillez retrouver en ce travail l'expression de mon amour,  
ma gratitude et mon grand attachement.*

*A tous ceux qui me sont très chers*

*et que j'ai omis de citer*

*A toutes les personnes malades et qui souffrent*

*Que Dieu vous garde et vous accorde  
des jours meilleurs.*





## *Remerciements*



*A notre maître et Présidente de thèse*

*Madame Najat Mahassini*

*Professeur de l'Anatomie Pathologie*

*Nous vous remercions pour le grand honneur  
que vous nous faites en acceptant de présider cette thèse.*

*Votre compétence, votre dynamisme, ainsi que vos qualités humaines et  
professionnelles exemplaires ont toujours suscité notre admiration.*

*Qu'il soit permis, cher maître, de vous exprimer notre  
sincère reconnaissance, notre profond respect  
et notre plus grande estime.*



*A notre maître et Rapporteur de thèse*

*Madame Zakiya bernoussi*

*Professeur de l'Anatomie Pathologie*

*Vous nous avez fait l'honneur de bien vouloir superviser ce travail et nous tenons à vous exprimer nos plus vifs remerciements, tout en espérant être à la hauteur de vos attentes.*

*Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter de nous diriger dans ce travail avec bienveillance et rigueur. Votre attachement au travail bien fait est l'objet de notre considération.*

*Votre amabilité, Votre dynamisme, votre dévouement pour le travail et votre compétence ont suscité notre admiration.*

*En espérant que cet humble travail saura combler vos attentes, veuillez recevoir cher maître l'expression de notre profonde gratitude.*



*A notre maître et juge de thèse  
Madame Kaoutar Znati  
Professeur agrégé d'Anatomie Pathologie*

*C'est pour nous un immense plaisir de vous  
voir siéger parmi le jury de notre thèse.  
Nous avons toujours été impressionné par vos qualités  
humaines et professionnelles.  
Veuillez agréer, cher maître, nos dévouements  
et notre éternelle reconnaissance.*



*A notre maître et juge de thèse  
Mme Mouna Maamar  
Professeur agrégé de Médecine interne*

*Permettez nous de vous remercier pour avoir si gentiment accepté de faire partie de nos juges. En dehors de vos connaissances claires et précises, dont nous avons bénéficié, vos remarquables qualités humaines et professionnelles méritent toute admiration et tout respect. Veuillez trouver ici le témoignage respectueux de notre reconnaissance et admiration.*



## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1:</b> Répartition des patients selon l'âge .....	11
<b>Figure 2:</b> Répartition des patients selon le sexe .....	12
<b>Figure 3:</b> Répartition des patients selon les services. ....	14
<b>Figure 4:</b> Répartition des patients selon les indications.....	15
<b>Figure 5:</b> Répartition des données de la numération formule sanguine .....	17
<b>Figure 6:</b> Distribution de la taille de la carotte biopsique .....	18
<b>Figure 7:</b> Répartition des cas selon le nombre des espaces médullaires .....	19
<b>Figure 8:</b> Répartition des patients selon la réalisation de l'immunomarquage .....	21
<b>Figure 9:</b> Répartition des patients selon les indications de l'IHC .....	22
<b>Figure 10 :</b> Répartition de nombre des différentes pathologies myéloïdes dans notre série .....	27
<b>Figure 11:</b> Répartition des différentes pathologies myéloïdes en 2011 .....	28
<b>Figure 12:</b> Répartition du nombre des différentes pathologies myéloïdes en 2012 .....	30
<b>Figure 13:</b> Répartition du nombre des différentes pathologies myéloïdes en 2013 .....	32
<b>Figure 14:</b> Répartition du nombre des différentes pathologies myéloïdes en 2014 .....	34
<b>Figure 15:</b> Répartition des différentes pathologies myéloïdes en 2015.....	36
<b>Figure 16:</b> Répartition des proliférations plasmocytaires selon le nombre de cas / an	37
<b>Figure 17:</b> Répartition des modifications liées à un syndrome inflammatoire selon le nombre de cas / an. ....	39
<b>Figure 18:</b> Répartition des dysmyélopoïèses selon le nombre de cas / an.....	40

<b>Figure 19:</b> Schéma de l'hématopoïèse médullaire osseuse normale (2).....	47
<b>Figure 20 :</b> Moelle osseuse normale. ....	49
<b>Figure 21 :</b> Aplasie médullaire (HE x 5). La moelle est très pauvre.....	73
<b>Figure 22 .</b> Infection rétrovirale.....	75
<b>Figure 23.</b> Cryptococcose chez un patient VIH+. ....	77
<b>Figure 24:</b> Leishmaniose médullaire :.....	76
<b>Figure 25 :</b> Maladie de Gaucher (PAS) Accumulation de macrophages dont le cytoplasme, d'aspect lamellaire, et très évocateur de cette maladie (3).....	79
<b>Figure 26 :</b> Amylose (PAS). Épaississement de la paroi d'un vaisseau par des dépôts de substance amyloïde(3). ....	79
<b>Figure 27 :</b> Transformation gélatineuse de la moelle osseuse.....	85
<b>Figure 28:</b> Syndrome myélodysplasique : alternativement au faible grossissement HE x 5 et au moyen grossissement HE x 10 .....	96
<b>Figure 29 :</b> Syndrome myélodysplasique : dysérythropoïèse et dysmégacaryopoïèse (HE x 40). ....	97
<b>Figure 30 :</b> Thrombocytémie essentielle au faible grossissement HE x 5 et moyen grossissement HE x 20.....	101
<b>Figure 31 :</b> Thrombocytémie essentielle : mégacaryocytes dystrophiques en amas paratrabéculaire HE x 40.....	102
<b>Figure 32 :</b> Myélofibrose idiopathique .....	107
<b>Figure 33 :</b> SMD hypoplasique (Giemsa). Dysérythropoïèse avec amas d'érythroblastes basophiles en maturation bloquée (35). ....	112
<b>Figure 34 :</b> Anémie réfractaire avec excès de blastes (Giemsa). Hyperplasie érythroblastique avec dysérythropoïèse. Blastes dispersés (en encart, positifs pour CD34) (35).....	113

<b>Figure 35</b> – SMD avec deux territoires montrant une hyperplasie mégacaryocytaire avec troubles de maturation (35) .....	113
<b>Figure 36</b> – SMD hypoplasique avec excès de blastes (Giemsa). Moelle pauvre avec dysérythro-poïèse, dysmégacaryopoïèse et excès de blastes dispersés (35). .....	114
<b>Figure 37</b> – Même cas que figure 5 (Giemsa). Dysérythro-poïèse avec blastes dispersés (en encart, positifs pour CD34) (35).....	114
<b>Figure 38</b> – Biopsie médullaire, aspect topographique des localisations de lymphome à petites cellules.....	121
<b>Figure 39</b> : Leucémie lymphoïde chronique .....	125
<b>Figure 40</b> : Maladie de Waldenström.....	128
<b>Figure 41</b> – Localisation médullaire osseuse intrasinusale d'un lymphome de la zone marginale splénique CD20+, immunohistochimie (13).....	131
<b>Figure 42</b> – Localisation médullaire osseuse d'un lymphome de la zone marginale avec centre germinatif réactionnel central plus ou moins colonisé (13). .....	131
<b>Figure 43</b> : Lymphome de la zone marginale splénique : infiltrat nodulaire et interstitiel.....	132
<b>Figure 44</b> : Lymphome de la zone marginale splénique.....	133
<b>Figure 45</b> : Leucémie à tricholeucocytes : infiltration médullaire massive.....	136
<b>Figure 46</b> : Leucémie à tricholeucocyte,.....	137
<b>Figure 47</b> – Localisation médullaire paratrabéculaire d'un lymphome folliculaire (gauche), densification de la trame réticulinique (droite) (13). .....	140
<b>Figure 48</b> : Lymphome de manteau .....	143
<b>Figure 49</b> : Mycosis fongoïde, plaque infiltrée. Infiltrat en bande sous-épidermique avec épidermotropisme sous forme de thèques (G x 100). Détail d'une thèque en cartouche (62). .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>

**Figure 50** : Mycosis fongoïde. Epidermotropisme sous forme de lymphocytes disposés en « file indienne » dans la basale épidermique (G x 400)(62) ..... **Erreur ! Signet non défini.**

**Figure 51** :Mycosis fongoïde transformé. Tumeur ulcérée infiltrant massivement le derme (G x 25). Détail de la population tumorale encartouche. .... **Erreur ! Signet non défini.**

**Figure 52** : Lymphome d'Hodgkin HE X 40 .....154

**Figure 53** : Gammapathie monoclonale de signification indéterminée .....157

**Figure 54** : Myélome plasmocytaire .....162

**Figure 55**. Métastase d'un adénocarcinome mammaire. ....166

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1</b> : La répartition du type d'infiltrat lymphoïde à petites cellules selon le nombre .....	24
<b>Tableau 2</b> : Répartition du nombre de lymphome à grandes cellules, lymphoblastique et Hodgkinien /an. ....	26
<b>Tableau 3</b> : Répartition des catégories diverses selon l'année.....	41
<b>Tableau 4</b> — Critères OMS 2008 pour le diagnostic de polyglobulie de Vaquez (22)..	95
<b>Tableau 6</b> — Critères OMS 2008 pour le diagnostic de myélofibrose primitive (22)..	105
<b>Tableau 7</b> — Critères diagnostiques pour les myélofibroses secondaires post-PV et post-TE(28).....	106
<b>Tableau 8</b> : Phénotypage des lymphocytes sanguins par cytométrie en flux (score de Matutes).....	123
<b>Tableau 9</b> :Classification OMS 2008 des lymphomes hodgkiniens.....	152

## **LISTE DES ABREVIATIONS :**

**ALIP** : Abnormal localisation of immature precursors.

**LAL** : Leucémie aigue lymphoblastique.

**CMF** : Cytométrie en flux.

**MW** : Maladie de Waldenström.

**LZMS** : Lymphome de la zone marginale splénique.

**LT** : Lymphome à tricholeucocytes

**LCM** : Lymphome à cellule de manteau.

**LMNH** : Lymphome maligne non hodgkinien.

**EBV** : Epstein Barr virus.

**HTLV-1** : Human T cell leukemia / lymphoma virus type 1

**LGL** : Leucémie à grandes lymphocytes granuleux.

**MF**: Mycosis fongoïde.

**EORTC**: European organisation of Research and treatment of cancer.

**LH**: Lymphome d'Hodgkin.

**LP cell**: Lymphocytic predominant classique cells.

**MHc**: Maladie d'Hodgkin classique.

**BOM** : Biopsie ostéomédullaire.

**CHU** : Centre hospitalier universitaire.

**NFS** : Numération de la formule sanguine.

**BK** : Bacille de Koch.

**IHC** : Immunohistochimie.

**AEG** : Altération de l'état général.

**EPP**: Electrophorèse des protéines.

**EM**: Espace médullaire

**LLC**: Leucémie lymphoïde chronique.

**LMA**: Leucémie myéloïde aigue.

**LMC**: Leucémie myéloïde chronique.

**AM**: Aplasie médullaire

**PV**: Polyglobulie de Vaquez

**MFI**: Myélofibrose idiopathique

**TE**:Thrombocytémie essentielle

**MGUS**: Gammopathie monoclonale de signification indéterminée

**MP**: myélome plasmocytaire

**MO**: Moelle osseuse.

**HIV**: Virus d'immunodéficience.

**NK/T**: Natural killer T

**CFU**: Colony forming units.

**HES**: Hématoxyline-Eosine-Safran

**PNET**: Tumeur neuroectodermique primitive.

**HE** : Hématéine-éosine ou hémalun-éosine

**OMS** : Organisation mondiale de la santé.

**SABS** : Streptavidine biotine peroxydase.

**MF**: Myélofibrose

**PCR**: Réaction en chaîne par Polymérase.

**FISH**: Hybridation in situ en fluorescence

**SMD**: Syndrome myélodysplasique

**EPO**: Erythropoïétine

**Hb**: Hémoglobine.

**PAS**: PeriodicacidSchiff.

**TGMO**: Transformation gélatineuse de la moelle osseuse.

**GAG** : Glycosaminoglycane

**NM** : Néoplasie myéloproliférative.

**LA** : Leucémie aigüe.

**JAK** : Janus kinase

**AREB** : Anémie réfractaire avec excès des blastes.

## SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>MATERIELS ET METHODES</b> .....	4
I- MATERIEL.....	5
II- METHODES.....	5
A. Patients:.....	6
B. Critères d'inclusion:.....	6
C. Collectes des données :.....	6
D. Objectifs :.....	8
<b>RESULTATS</b> .....	9
I. EPIDEMIOLOGIE :.....	10
A. L'âge :.....	10
B. Le sexe :.....	12
C. Services d'origine:.....	13
II. LES INDICATIONS DE LA BOM:.....	15
III. ETUDE HISTOLOGIQUE.....	18
A. la taille de la carotte biopsique.....	18
B. Les espaces médullaires.....	19
C. Immunohistochimie.....	20
a) Marqueurs utilisés :.....	20
b) Cas où l'immunomarquage est réalisé :.....	20
c) Les indications de l'immunohistochimie.....	22
IV. LES PRINCIPALES PATHOLOGIES.....	23
A. Les infiltrats lymphoïdes à petites cellules :.....	23

B. Lymphomes à grandes cellules, lymphoblastique et lymphome Hodgkinien :	25
C. Les pathologies myéloïdes	27
D. Les proliférations plasmocytaires	37
E. Les lésions inflammatoires et métaboliques	38
a) Moelle réactionnelle	38
b) Modification des lignées de la MO liés à un syndrome inflammatoire	39
c) Les dysmyélopoïèses	40
d) Catégories diverses :	41
e) Biopsies ostéomédullaires normales:	41
<b>ETUDE ANALYTIQUE ET DISCUSSION</b>	<b>43</b>
GENERALITES	44
I. HISTOLOGIE NORMALE	44
A. Structure d'ensemble	44
1. Tissu osseux	44
2. Tissu conjonctif de soutien	45
B. Moelle hématopoïétique	46
C. Cellularité de la MO hématopoïétique	48
II. TECHNIQUE DE PRELEVEMENT	51
III. COMPLICATIONS	53
A. Liées au geste lui-même :	53
B. Infectieuses :	53
C. Hémorragiques :	53
IV. CONTRE-INDICATIONS	54
V. INDICATIONS	54
A. Indications certaines	54

B. Indications plus ponctuelles (au cas par cas).....	55
<b>VI. TECHNIQUE HISTOPATHOLOGIQUE.....</b>	<b>58</b>
A- Méthode d'analyse .....	59
1. Au faible grossissement .....	61
2. Aux grossissements moyen et fort.....	62
a. Les trois lignées érythroblastique, granuleuse et mégacaryocytaire ..	62
b. Cellules lymphoïdes et leurs dérivées.....	64
c. Cellules histiomonocytaires et leurs dérivées .....	64
d. Cellules anormales ou étrangères à la MO.....	65
e. Tissu de soutien et vaisseaux.....	65
B-Rédaction du compte rendu.....	66
<b>VIII. PRINCIPALES PATHOLOGIES .....</b>	<b>69</b>
A- Modifications histopathologiques quantitatives non néoplasiques des lignées myéloïdes (hypoplasie, aplasie, hyperplasies) .....	69
B. Lésions inflammatoires de la moelle osseuse.....	74
C. Maladies par surcharge .....	78
1. Histiocytoses de surcharge .....	80
2. Maladies par surcharge interstitielle.....	80
a. Amyloïdose .....	80
b. Maladie des dépôts de chaînes légères ou lourdes .....	81
c. Transformation gélatineuse de la moelle osseuse.....	82
D. Néoplasies myéloprolifératives (NM).....	86
1. Leucémie myéloïde chronique (LMC).....	87
2. Polyglobulie primitive (maladie de Vaquez) .....	91
3. Thrombocytémie essentielle (TE).....	98
4. Myélofibrose idiopathique chronique (myélofibrose primitive).....	103

E. Les syndromes myélodysplasiques .....	108
F. Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) .....	115
G-Lymphomes et leurs classifications OMS 2008.....	118
1. Prolifération de cellules B précurseurs .....	122
2. Prolifération B matures périphériques .....	122
a. Leucémie lymphoïde chronique (LLC) / lymphome lymphocytaire .....	122
b. Leucémie prolymphocytaire B .....	126
c. Lymphome lymphoplasmocytaire / maladie de Waldenström.....	126
d. Lymphome de la zone marginale splénique.....	129
e. Leucémie à tricholeucocytes.....	134
f.Lymphome malin folliculaire.....	138
g.Lymphome à cellules du manteau .....	141
h.Lymphomes diffus à grandes cellules B .....	144
i.Lymphome de Burkitt .....	145
H. Prolifération de cellules T précurseurs.....	146
I. Proliférations T et NK matures (périphériques).....	147
1. Leucémie prolymphocytaire T .....	147
2. Leucémie / lymphome T de l'adulte lié à l'HTLV-1 .....	148
3. Leucémie à grands lymphocytes granuleux (LGL).....	149
4. Mycosis fongoïde et syndrome de Sézary .....	150
J. Lymphome de Hodgkin : .....	151

K. Les néoplasies plasmocytaires :.....	155
1. MGUS / Gammopathie monoclonale de signification indéterminée ..	155
2. Myélome multiple .....	158
a. Myélome asymptomatique, indolent (8%).....	158
b. Myélome symptomatique.....	158
c. Myélome non sécrétant (3%) .....	159
d. Leucémie à plasmocytes (2% à 5%).....	160
L. Maladies osseuses non tumorales.....	163
1. Ostéomalacie.....	163
2. Ostéoporose .....	164
3. Maladie de Paget des os .....	164
4. Hyperparathyroïdisme.....	164
5. Cals de fracture .....	165
M. Autres tumeurs .....	165
IX. POUR UNE MEILLEURE RENTABILITE DE LA BOM: .....	167
<b>CONCLUSION</b> .....	169
<b>ANNEXES</b> .....	173
<b>RESUME</b> .....	180
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	184



# *Introduction*



La biopsie ostéo-médullaire, ou BOM en version abrégée, désigne l'acte chirurgical consistant à prélever un ou plusieurs fragments de tissu hématopoïétique afin d'évaluer l'état de la moelle osseuse d'un patient. Pratiquée par un médecin sous anesthésie locale, ce type de biopsie est effectué par carottage d'un morceau de l'os médullaire. Le prélèvement est généralement ponctionné au niveau de l'os iliaque puis appliqué sur la paraffine avant d'être détaillé en lamelles. L'analyse de la biopsie est réalisée par un laboratoire d'anatomie pathologique.

Le premier souci du pathologiste est d'obtenir d'excellentes préparations histologiques pour l'étude des BOM. La qualité de l'approche diagnostique dépend initialement de la qualité du préleveur qui doit fournir une biopsie mesurant au moins 1 cm de long et non écrasée. Les artéfacts d'écrasement sont une gêne à l'interprétation des lésions et doivent être signalés dans le compte rendu.

La biopsie de la moelle osseuse est l'étape la plus importante dans le diagnostic et le suivi des maladies hématopoïétiques et lymphoïdes. L'extraction de la moelle osseuse de la partie postérieure de l'épine iliaque supérieure, site préféré, est une méthode avec un risque minimal pour le patient.

Notre travail est une étude rétrospective de 441 patients ayant bénéficié d'une biopsie ostéo-médullaire, adressée au service d'Anatomie Pathologique du CHU Ibn Sina de Rabat, durant la période allant de Janvier 2011 à Décembre 2015.

Le but de notre étude est de :

1. Evaluer l'activité du laboratoire d'Anatomie Pathologique du CHU Ibn Sina de Rabat en pathologie hématologique.
2. Déterminer et évaluer les principales indications de la BOM.
3. Discuter son apport diagnostique.
4. Discuter la pratique de la BOM dans notre contexte.
5. Proposer quelques recommandations visant à améliorer la rentabilité diagnostique de cet examen.



## *Matériels et méthodes*



## **I- MATERIEL**

C'est une étude rétrospective menée dans le service d'Anatomie Pathologique du CHU Ibn Sina de Rabat.

Pour réaliser ce travail, nous avons exploité toutes les BOM reçues au laboratoire, entre Janvier 2011 et Décembre 2015.

## **II- METHODES**

Il s'agit d'une étude rétrospective. Les cas sont recueillis à partir des archives du service d'Anatomie Pathologique de l'hôpital Ibn Sina de Rabat de façon manuelle.

Par le biais d'une fiche d'exploitation (**Annexe 1**), on a pu collecter les données suivantes :

- Les données épidémiologiques : âge et sexe du patient
- Service référent
- Renseignements cliniques communiqués sur les fiches d'envoi
- Données relevées à partir du compte rendu anatomopathologique :
- Les difficultés rencontrées.

## **A. Patients:**

Il s'agit d'une étude portant sur 441 patients, colligés au laboratoire d'Anatomie Pathologique du CHU Ibn Sina de Rabat, sur une période de 5 ans, s'étalant de Janvier 2011 à Septembre 2015.

## **B. Critères d'inclusion:**

Notre étude a inclus toutes les demandes de biopsies ostéoméduillaires reçues au laboratoire d'Anatomie pathologique.

## **C. Collectes des données :**

Notre étude s'est basée sur l'analyse des bons de demande de BOM reçues au laboratoire d'Anatomie Pathologique (**Annexe 2**) et les comptes rendus anatomopathologiques. Le recueil des données a été réalisé à l'aide d'une fiche d'exploitation qui a comporté les rubriques suivantes:

- Les données épidémiologiques :
  - L'identité du malade :
    - Nom / Prénom
    - N° d'anapath, N° dossier, service référent
    - L'âge et le sexe.
- Renseignements cliniques lorsqu'ils sont notés sur le bon d'envoi et comportent :
  - Symptomatologie clinique, antécédents pathologiques...
  - Bilan biologique en particulier : données de la NFS, médullogramme, bilan infectieux...

- Données radiologiques...
- Résultats des éventuelles biopsies antérieures...
- Données relevés à partir du compte rendu anatomopathologique :
  - longueur de la biopsie et/ou nombre d'espaces médullaires analysés
  - Analyse des travées osseuses et du tissu de soutien : vaisseaux, fibroblastes, réticuline, tissu adipeux, fer...
  - Analyse quantitative et qualitative des 3 lignées hématopoïétiques recherche et analyse des autres cellules non hématopoïétiques : lymphocytes, plasmocytes, mastocytes, macrophages, métastase,
  - Recherche de substances étrangères : amylose (Rouge congo), transformation, gélatineuse (bleu alcian).
  - Recherche d'agents pathogènes : leishmaniose, BK (coloration de Ziehl), cryptocoque (bleu alcian),....
- Résultats de l'étude histologique standard formulée dans la conclusion du compte rendu anatomopathologique.
- Etude immunohistochimique, lorsque celle-ci est réalisée, en mentionnant les anticorps utilisés, le résultat du marquage, et l'interprétation finale.
- Au terme de ces études un diagnostic final est retenu, dans certains cas des suggestions sont proposées pour approcher au mieux le diagnostic telles que : examens complémentaires: étude cytologique, bilan infectieux, dosage de la vitamine B12, étude cytogénétique, biologie moléculaire ...

## **D. Objectifs :**

Le but de notre étude est de répondre aux objectifs suivants :

1. Recenser le nombre de BOM adressées au laboratoire d'Anatomie Pathologique du CHU Ibn Sina de Rabat.
2. Déterminer et évaluer les principales indications de la BOM.
3. Discuter son apport diagnostique.
4. Discuter la pratique de la BOM dans notre contexte.
5. Proposer quelques recommandations visant à améliorer la rentabilité diagnostique de cet examen.



## *Résultats*



## I. EPIDEMIOLOGIE :

### A. L'âge :

L'âge moyen des patients était de 48,2 ans avec des âges extrêmes se situant entre 4 mois et 90ans.

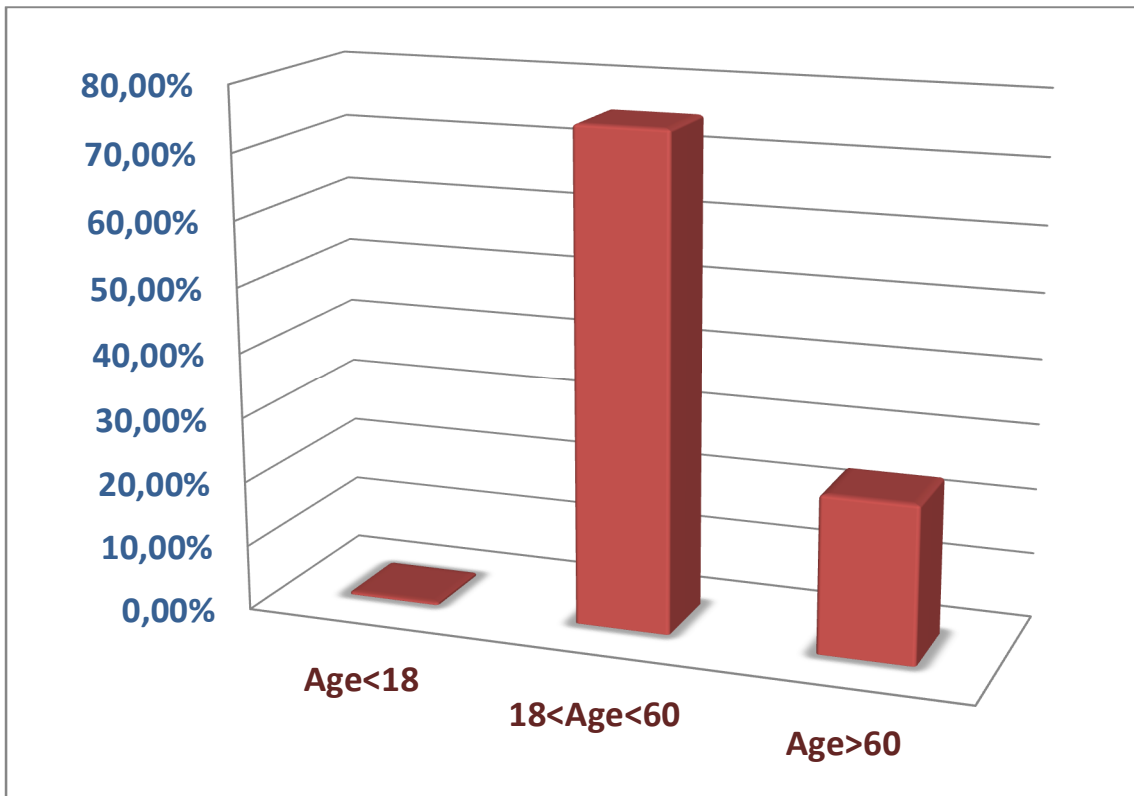
Nous avons réparti nos cas selon 3 tranches d'âge :

- Enfant et adolescent : < 18 ans.
- Adulte :  $18 < \text{âge} < 60$ .
- Sujet âgé :  $\text{âge} > 60$ .

Les enfants/adolescents représentaient 0,45% des cas : 2 cas seulement de notre série, et la tranche d'adulte représentait 75,40% (333 cas), alors que les sujets âgés représentaient 24,15% (106 cas).

**Tableau 1:** Répartition des patients selon l'âge/ année :

	2011	2012	2013	2014	2015	TOTAL
Age<18	0	1	1	0	0	2
18<Age<60	33	29	88	90	93	333
Age>60	8	15	22	29	32	106



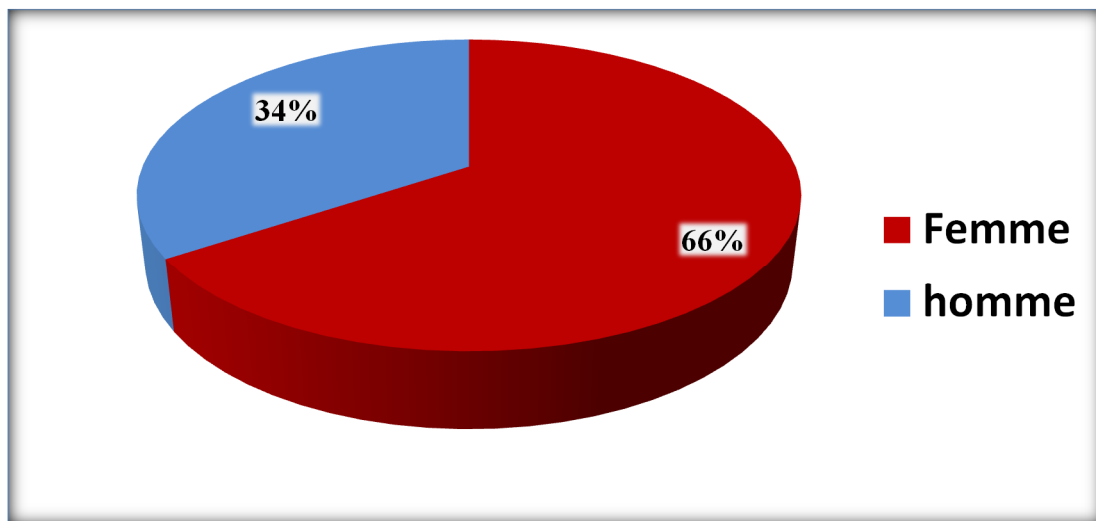
**Figure 1:** Répartition des patients selon l'âge

## B. Le sexe :

Dans notre série, on note une prédominance féminine avec 66% (290 cas) de sexe féminin (**Tableau2**) versus 34% de sexe masculin (151 cas) avec unsex-ratio (masculin/ féminin) de 0,52 (**Figure2**).

**Tableau 2:** Répartition des patients selon sexe/année

	2011	2012	2013	2014	2015	Total
Femme	25	18	76	85	86	290
Homme	19	24	34	34	40	151



**Figure 2:** Répartition des patients selon le sexe

### **C. Services d'origine:**

Concernant la provenance des prélèvements, 93% des BOM (410 cas) ont été réalisés chez des patients hospitalisés dans différents services et 7% (31 cas) des prélèvements réalisés chez les patients non hospitalisés (externes).

La majorité est parvenue des services de Médecine : 402 cas soit 92% de l'ensemble, répartis en :

- 291 cas du service de Médecine A (66%),
- 31 cas du service de Dermatologie (7%),
- 30 cas du service Médecine C (7%),
- 17 cas du service Médecine B (4%),
- 12 cas de Néphrologie (3%),
- Autres services : Chop, Endocrinologie, Pneumologie, Bloc médical, Urgences médicale hospitalières, Rhumatologie, Réanimation médicale, Dialyse et Neurologie ne dépassant pas 1% chacun.

5 prélèvements seulement provenaient des services de Chirurgie soit 5 cas (1,25%), répartis en 3 cas du service de Chirurgie A, 1 seul cas de la Chirurgie C et 1 cas de l'Urologie B (**Figure 3**).

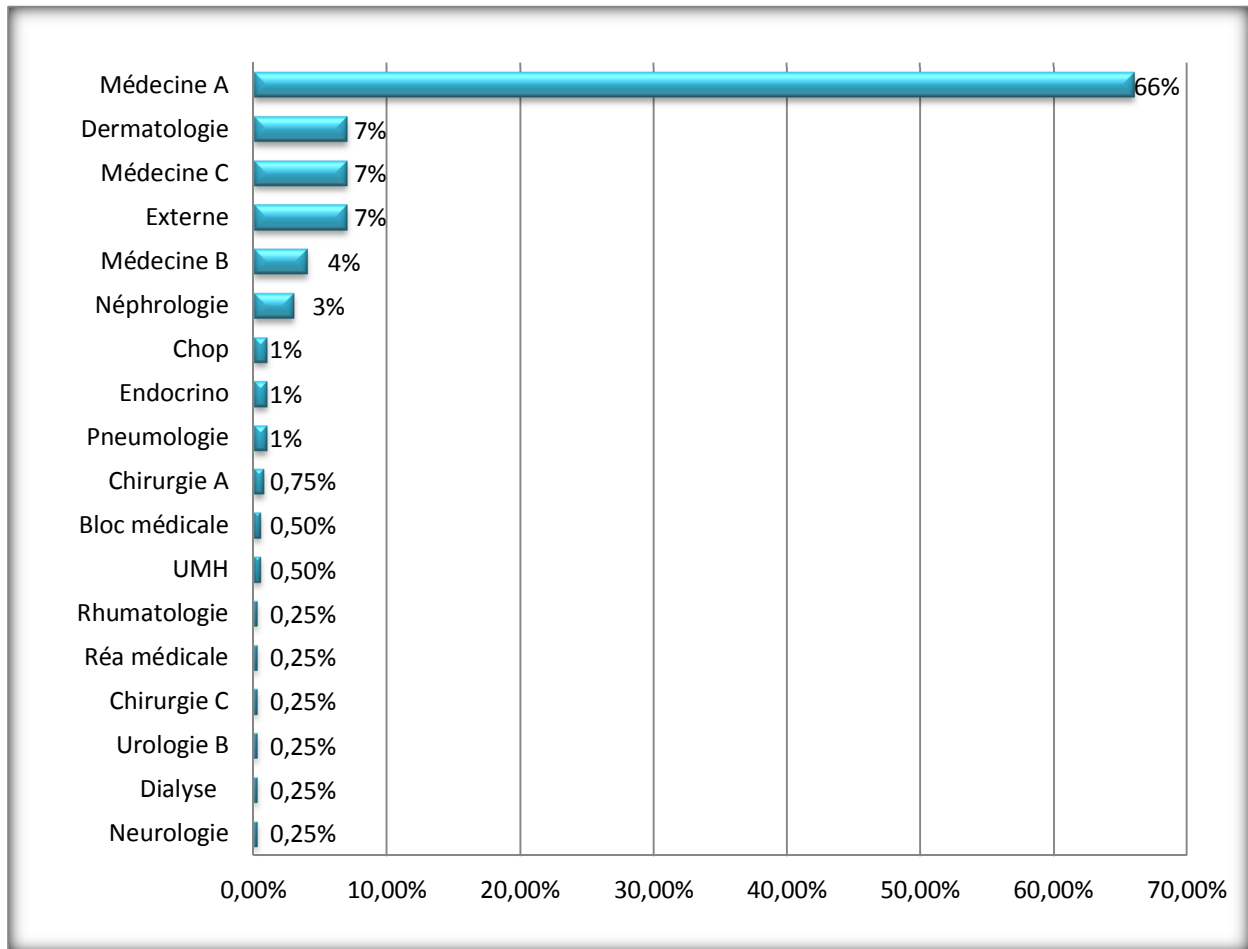
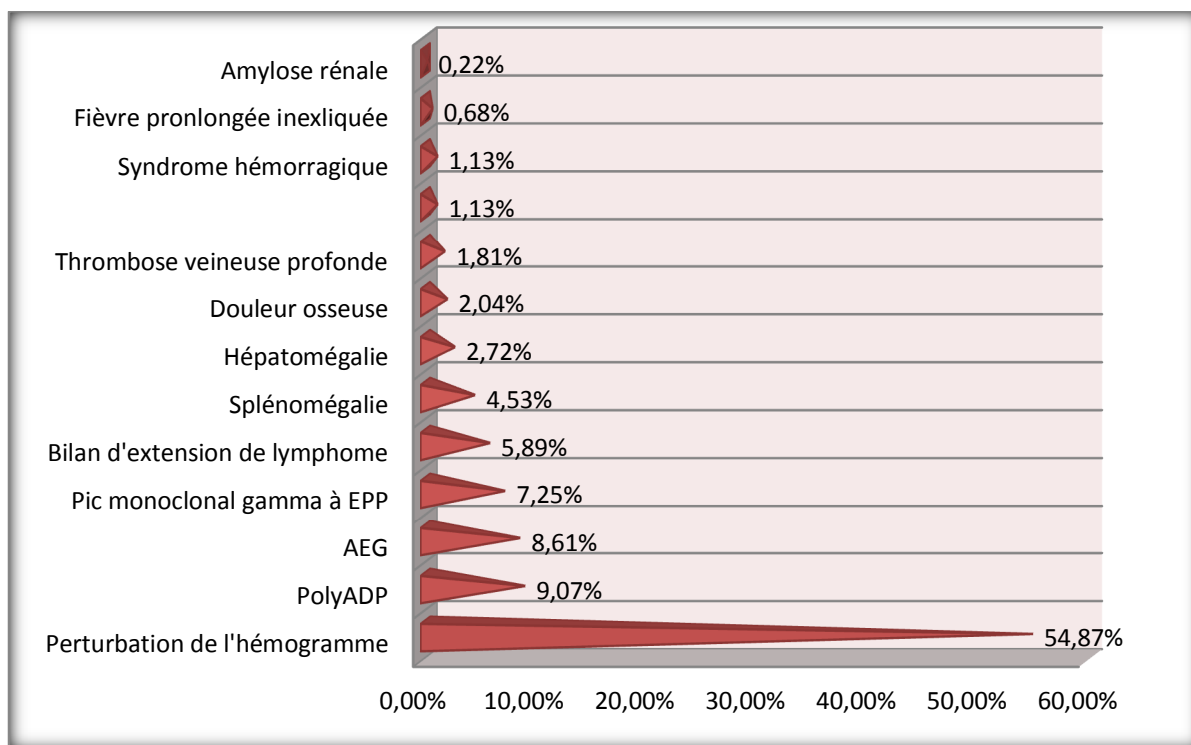


Figure 3: Répartition des patients selon les services.

## II. LES INDICATIONS DE LA BOM:

- Les perturbations de l'hémogramme constituaient la première indication de la biopsie ostéomédullaire avec 242 cas soit 54,87% des cas.
- Des polyadénopathies avec 40 cas soit 9,07%.
- Altération de l'état général avec 38 cas soit 8,61%.
- Pic monoclonal gamma avec 32 cas soit 7,25%.
- Dans le cadre du bilan d'extension de lymphomes avec 29 cas soit 5,89%.
- Une splénomégalie avec 20 cas soit 4,53% (**Figure 4**).



**Figure 4:** Répartition des patients selon les indications

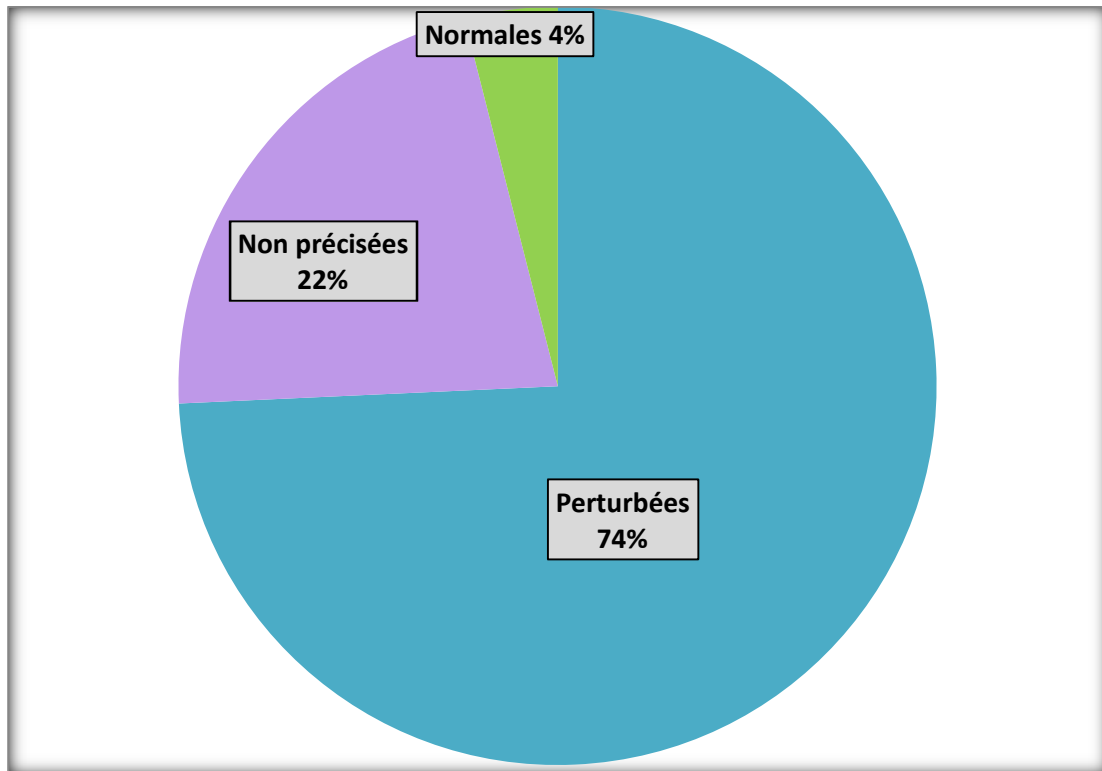
Après l'analyse des hémogrammes (**Figure 5**), nous avons constaté ce qui suit:

4% (18 cas) des hémogrammes étaient normaux

74% des hémogrammes (326 cas) révélait une anomalie:

- 58% (189 cas) à type de pancytopénie.
- 20% (65 cas) à type de bicytopénie.
- 5% (16 cas) à type d'anémie normochrome normocytaire.
- 4% (13 cas) à type d'anémie macrocytaire.
- 3% (10 cas) à type de thrombopénie.
- 3% (10 cas) à type de thrombocytose.
- 3% (10 cas) à type d'hyperleucocytose.
- 2% (7 cas) à type de polyglobulie.
- 1% (3 cas) à type de neutropénie.
- 1% (3 cas) à type de monocytose.

Dans 22% soit 97 des cas, les données de l'hémogramme n'étaient pas précisées.



**Figure 5:** Répartition des données de la numération formule sanguine

### III. ETUDE HISTOLOGIQUE

L'étude histologique a porté sur 441 biopsies ostéomédullaires adressées au laboratoire d'Anatomie Pathologique de l'hôpital Ibn Sina de Rabat.

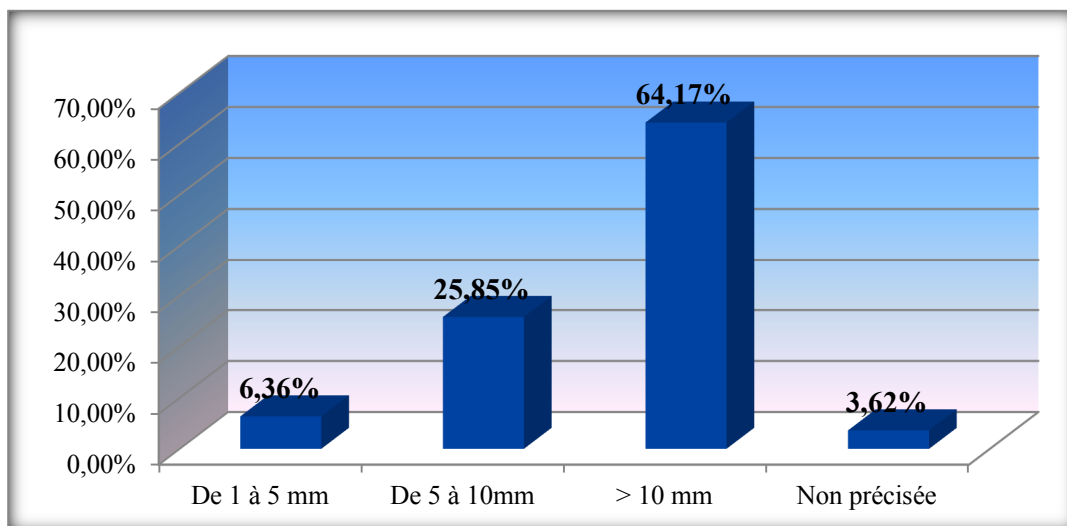
Nous avons analysés les données suivantes :

#### A. la taille de la carotte biopsique

Concernant la taille de la carotte biopsique, nous avons réparti nos cas (**Figure 6**) en 3 tranches :

- 64,17% soit 283 des BOM mesuraient plus de 10 mm.
- 25,85% soit 114 des BOM mesuraient entre 5 et 10mm.
- 6,36% soit 28 des BOM mesuraient entre 1 et 5mm.
- Dans 3,62% soit 16 cas, la taille de la carotte biopsique n'était pas précisée sur les comptes rendus anatomopathologiques.

La taille moyenne des prélèvements était de 12,13 mm.



**Figure 6:** Distribution de la taille de la carotte biopsique

## B. Les espaces médullaires

Nous avons réparti nos cas selon le nombre des espaces médullaires (Figure 7)

Le nombre des EM moyen des prélèvements était de 9,69.

- 58,27 % soit 257 des BOM comportaient plus de 10 EM.
- 28,50 % soit 126 des BOM comportaient entre 5 et 10 EM
- 6,80% soit 30 des BOMcomportaient entre 0et 5.
- Dans 6,36% soit 28 cas, le nombre des espaces médullaires n'était pas précisé.

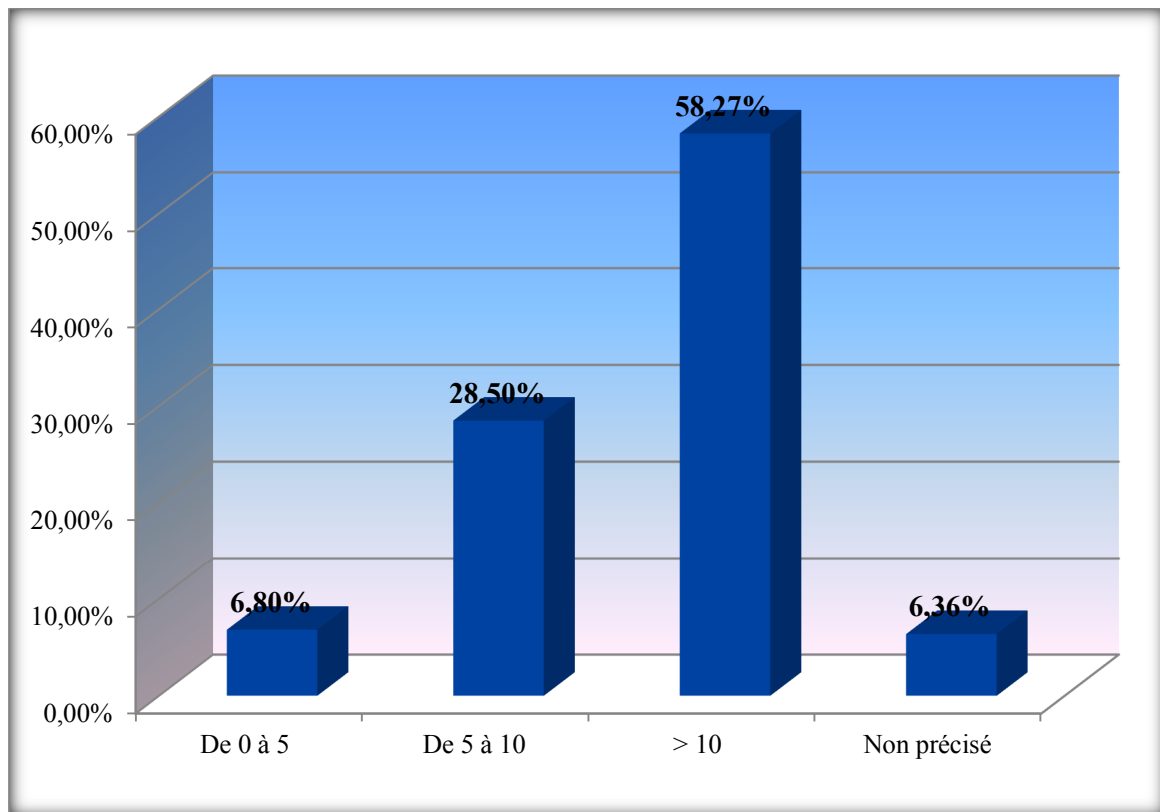


Figure 7: Répartition des cas selon le nombre des espaces médullaires

## **C. Immunohistochimie**

### **a) Marqueurs utilisés :**

Les marqueurs demandés dans notre série, sont nombreux, les plus utilisés sont : CD5, CD20, CD10, CD3, CD23, CD8, CD34, CD138, Lambda, Kappa, cytokératine AE1/AE3, cycline D1, Ki67, Bcl2, MPO...

### **b) Cas où l'immunomarquage est réalisé :**

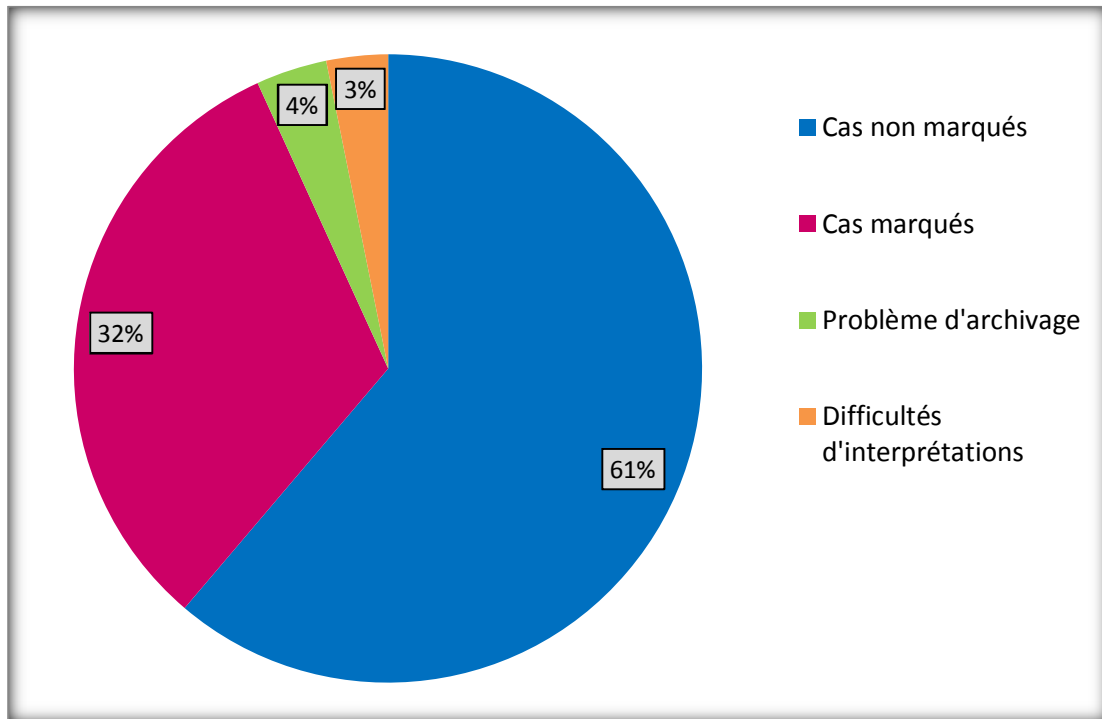
Au total, 157 cas ont nécessité une étude immunohistochimique, soit 35,60% des patients (**Figure 8**).

Les comptes rendus d'immunohistochimie ont été ressortis et analysés :

141 comptes rendus sont retrouvés.

16 comptes rendus n'ont pas été retrouvés aux archives.

Pour les cas marqués, le nombre de marqueurs utilisés varie de 1 à 6 avec une moyenne de 2 marqueurs.

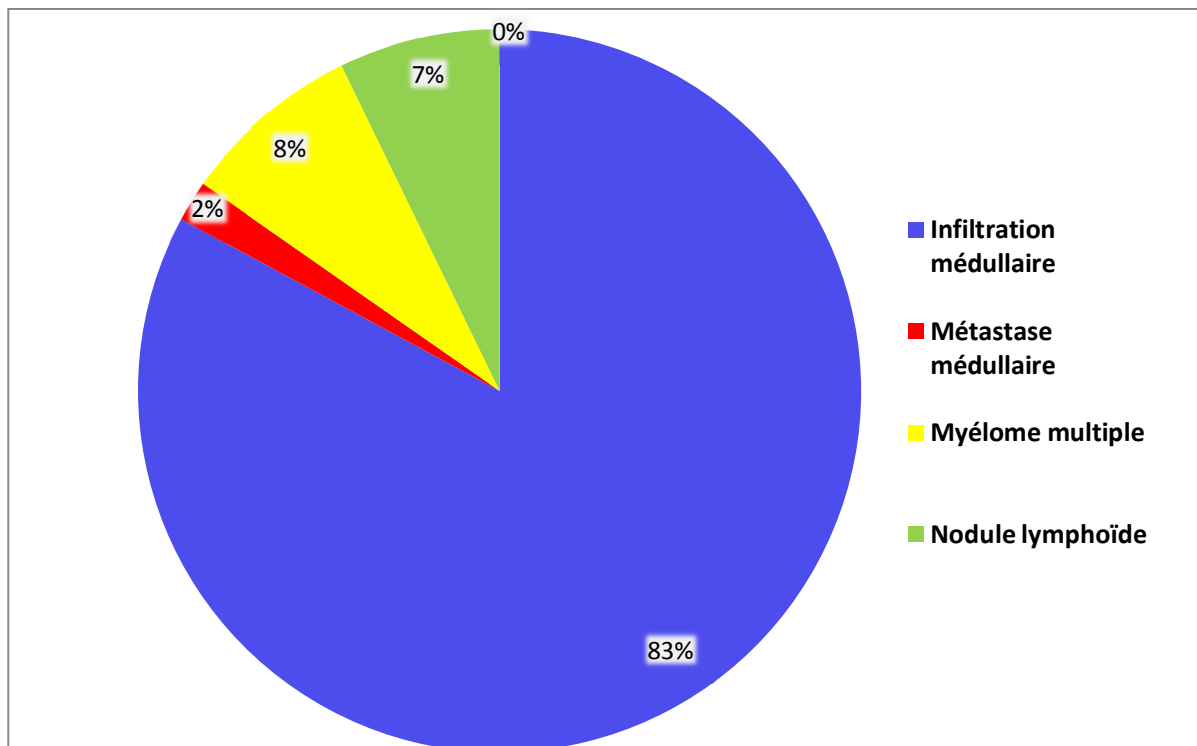


**Figure 8 :** Répartition des patients selon la réalisation de l'immunomarquage

**c) Les indications de l'immunohistochimie (Figure 9)**

L'immunohistochimie a été demandé lorsque l'étude histologique montre:

- Une infiltration médullaire dans 128 cas (82%)
- Une suspicion de myélome multiple dans 12 cas (8%)
- La présence de nodules lymphoïdes dans 11 cas (7%)
- Une suspicion métastase médullaire dans 3 cas (2%)
- Une suspicion de mastocytose dans 1 seul cas.



**Figure 9:** Répartition des patients selon les indications de l'IHC

## **IV. LES PRINCIPALES PATHOLOGIES**

### **A. Les infiltrats lymphoïdes à petites cellules :**

Dans notre étude étalée sur une période de 5ans, nous avons recensé 25 cas d'infiltration médullaire par un infiltrat nodulaire. Après étude immunohistochimique et parfois une confrontation anatomoclinique nous avons retrouvé :

- 2 cas d'infiltration médullaire par une leucémie lymphoïde chronique chez des patients préalablement diagnostiqués sur biopsie ganglionnaire.
- 3 cas d'infiltration médullaire par une leucémie à tricholeucocytes : le premier patient était âgé de 63 ans et présentait une pancytopénie, le second patient était âgé de 31 ans et hospitalisé pour un syndrome fébrile inexplicable depuis un mois avec un bilan infectieux négatif, le 3ème patient était âgé de 63 ans et était hospitalisé pour un syndrome anémique avec une pancytopénie profonde.
- 4 cas de lymphomes de la zone marginale splénique: décrits chez 3 femmes et un homme avec un âge moyen de 56 ans, ces patients étaient admis pour des motifs variés : splénomégalie isolée, hyperlymphocytose sanguine, splénomégalie associée à une anémie et en fin une pancytopénie.
- 1 cas d'infiltration médullaire par un lymphome du manteau décrits chez une femme de 54 ans chez qui le diagnostic était porté au préalable sur une biopsie ganglionnaire.

- 1 cas de lymphome lymphoplasmocytaire diagnostiqué chez un homme de 50 ans hospitalisé pour anémie avec une gammopathie monoclonale à IgM.
- 1 cas d'infiltration médullaire par un lymphome folliculaire chez un patient connu porteur d'un lymphome à grandes cellules ganglionnaire.
- Dans 5 cas le type histologique n'a pu être précisé car aucune étude immunohistochimique n'a été faite.
- Dans 8 cas, le profil immunohistochimique était en faveur d'un infiltrat lymphoïde réactionnel.

**Tableau 3 :** La répartition du type d'infiltrat lymphoïde à petites cellules selon le nombre

<b>Types d'infiltration médullaire à petites cellules</b>	<b>Nombre de cas</b>
Infiltrat lymphoïde réactionnel	<b>8</b>
Absence de l'étude immunohistochimique	<b>5</b>
Lymphome de la zone marginale splénique	<b>4</b>
Leucémie à tricholeucocytes	<b>3</b>
Leucémie lymphoïde chronique	<b>2</b>
Lymphome du manteau	<b>1</b>
Lymphome lymphoplasmocytaire	<b>1</b>
Lymphome folliculaire	<b>1</b>

## **B. Lymphomes à grandes cellules, lymphoblastique et lymphome Hodgkinien :**

- Dans notre série, on retrouve 1 seul cas d'infiltration médullaire par un lymphome lymphoblastique diagnostiqué chez un patient âgé de 18 ans présentant des polyadénopathies axillaires et inguinales.
- 5 cas d'infiltration médullaire par un lymphome non hodgkinien à grandes cellules B avec un âge moyen de 56 ans.

Deux situations sont retrouvées, soit :

- Le lymphome est déjà connu (diagnostiqué sur une biopsie ganglionnaire) dans ce cas la biopsie ostéomédullaire était réalisée dans le cadre du bilan d'extension et pour évaluer la réponse thérapeutique et ceci chez 2 patients qui présentaient :
  - Une splénomégalie énorme associée à des polyadénopathies.
  - Une hyperleucocytose associée à des polyadénopathies profondes.
- La BOM est faite dans un but diagnostique (le lymphome n'était pas connu), le diagnostic était porté sur l'analyse histologique et immunohistochimique de la biopsie médullaire chez 3 patients qui présentaient :
  - Une splénomégalie associée à des polyadénopathies.
  - Une splénomégalie.
  - Une infection rétrovirale depuis 1 an avec apparition d'une altération de l'état général associée à un syndrome anémique mal toléré.

- Un lymphome d'Hodgkin classique était diagnostiqué chez 5 patients, avec un âge moyen de 47,5 ans.
- 2 cas présentaient des polyadénopathies profondes associées à une bicytopenie.
- 1 cas présentait une splénomégalie associée à une altération de l'état général.
- 1 cas suivi pour maladie d'Hodgkin en rechute médullaire et osseuse sous chimiothérapie.
- Et 1 seul cas chez une patiente ayant comme antécédents une infection rétrovirale admise pour la prise en charge d'un syndrome fébrile associé à une thrombopénie.

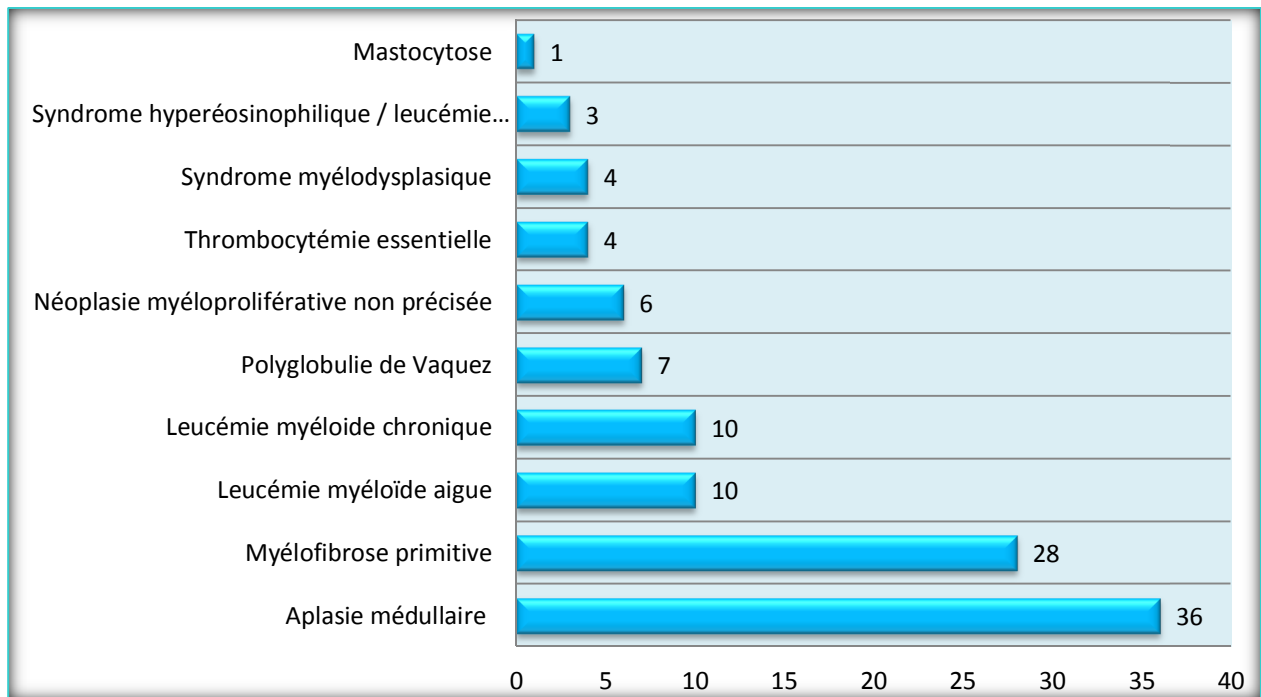
**Tableau 4 :** Répartition du nombre de lymphome à grandes cellules, lymphoblastique et Hodgkinien /an.

	2011	2012	2013	2014	2015	Total
<b>Lymphome lymphoblastique</b>	0	0	0	0	1	1
<b>Lymphome à grandes cellules</b>	1	0	2	0	2	5
<b>Lymphome de Hodgkin</b>	0	0	2	1	2	5

### C. Les pathologies myéloïdes

D'après notre étude étalée sur 5 ans, nous avons recensé les cas suivants :

Types de pathologie myéloïde	Nombre de cas
Aplasia médullaire	36
Myélofibrose primitive	28
Leucémie myéloïde aigue	10
Leucémie myéloïde chronique	10
Polyglobulie de Vaquez	7
Néoplasie myéloproliférative non précisée	6
Thrombocytémie essentielle	4
Syndrome myélodysplasique	4
Syndrome hyperéosinophilique / leucémie chronique à éosinophile	3
Mastocytose	1

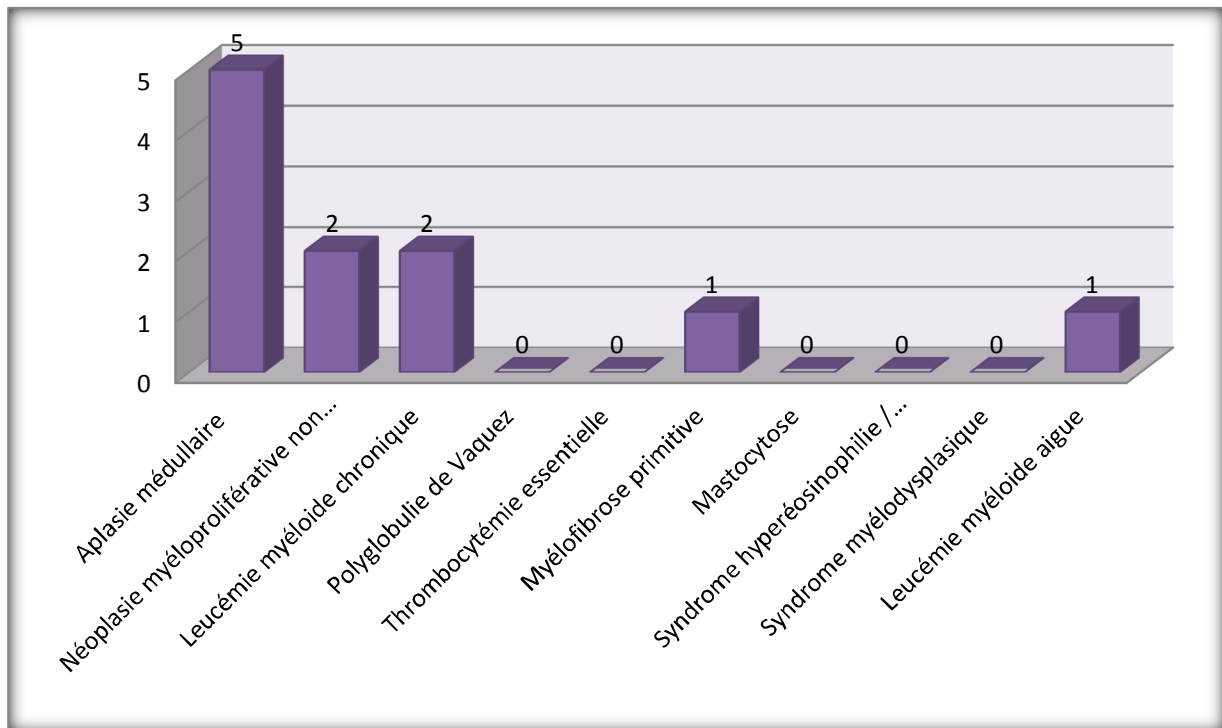


**Figure 10** : Répartition de nombre des différentes pathologies myéloïdes dans notre série

➤ **Le nombre de différentes pathologies myéloïdes en 2011**

Au cours de l'année 2011 nous avons noté :

- 5 cas d'aplasie médullaire.
- 5 cas de néoplasies myéloprolifératives :
  - 2 cas de leucémie myéloïde chronique.
  - 2 cas de néoplasie myéloproliférative non précisée.
  - 1 seul cas de myélofibrose primitive.
- Et 1 seul cas d'infiltration médullaire par une leucémie myéloïde aigue.

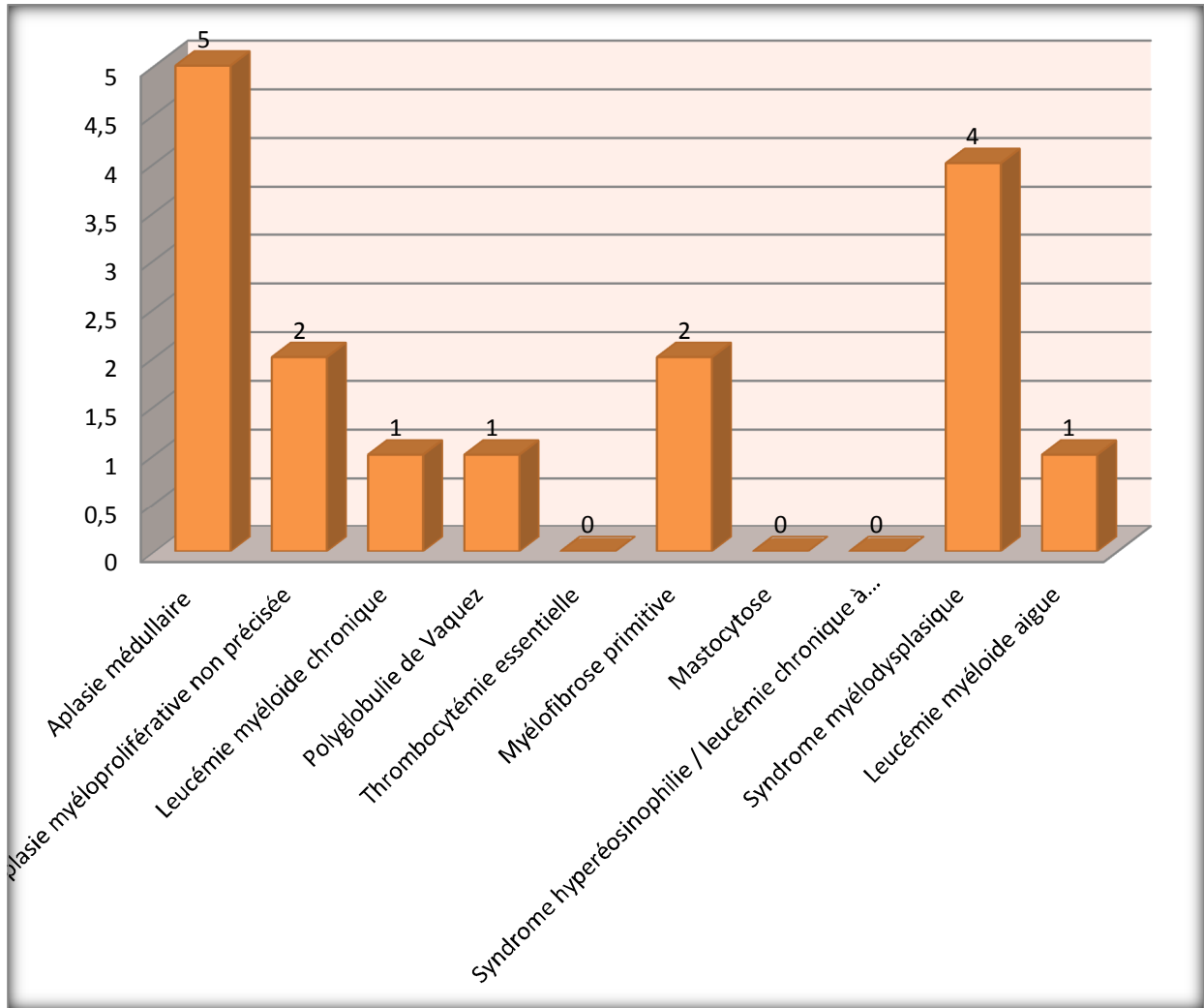


**Figure 11:** Répartition des différentes pathologies myéloïdes en 2011

➤ **Nombre des différentes pathologies myéloïdes en 2012**

Au cours de l'année 2012, nous avons retrouvé :

- 5 cas d'aplasie médullaire diagnostiquées chez 3 patients présentant une pancytopenie, et chez 2 patients présentant un syndrome néphrotique associé à une insuffisance rénale avancée, l'âge moyen était de 39 ans.
- Un syndrome myélodysplasique était diagnostiqué chez 4 patients.
- 6 cas de néoplasies myéloprolifératives :
  - 2 cas de néoplasies myéloprolifératives non précisées.
  - 2 cas de myélofibrose primitive.
  - 1 seul cas de polyglobulie de Vaquez chez un patient de 37 ans, présentant une polyglobulie avec une hypergammaglobulinémie polyclonale et une hypoprotidémie à l'électrophorèse des protéines.
  - 1 seul cas de leucémie myéloïde chronique.
- Et une leucémie myéloïde aigue diagnostiquée chez un patient de 80 ans.

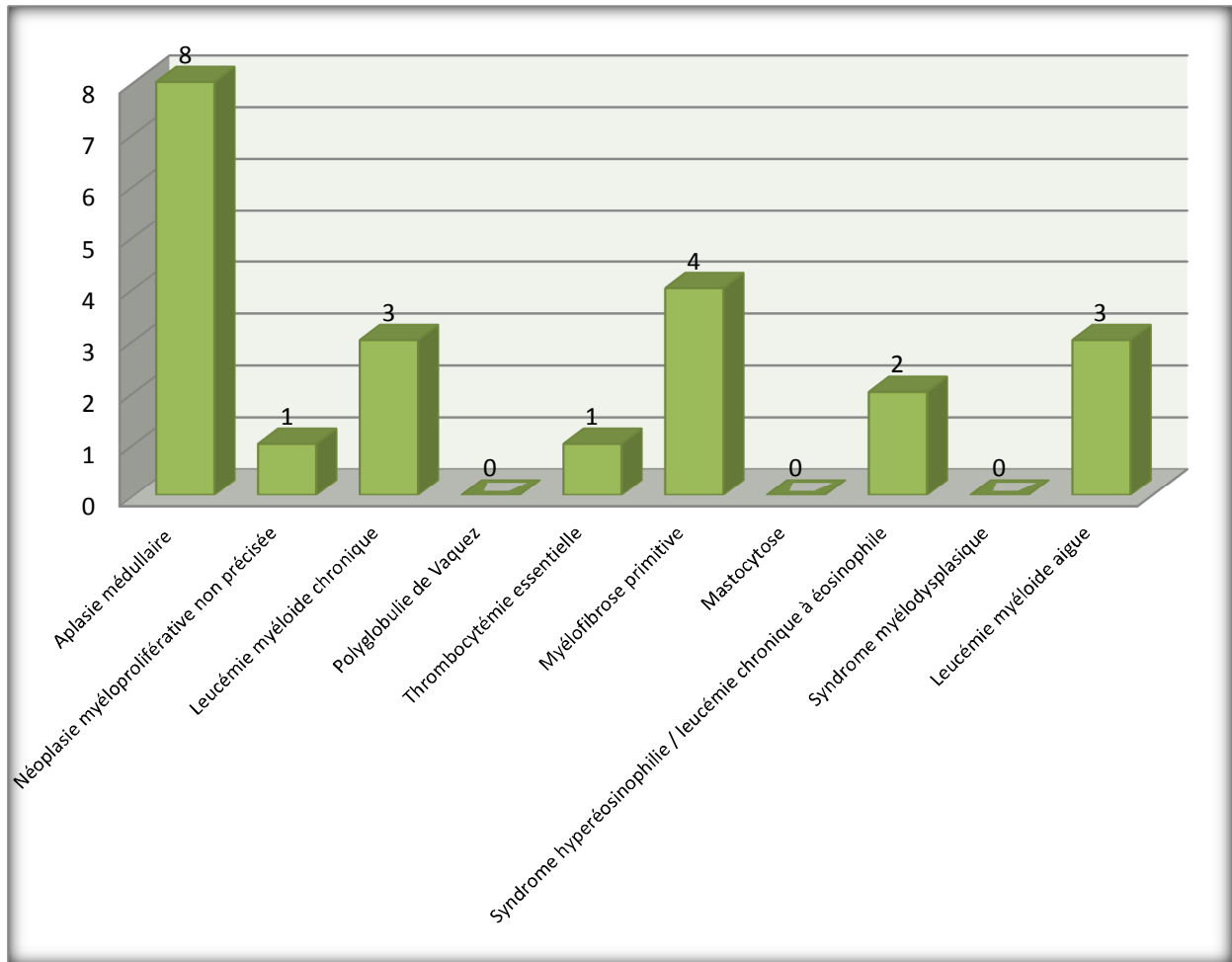


**Figure 12:** Répartition du nombre des différentes pathologies myéloïdes en 2012

➤ **Le nombre de différentes pathologies myéloïdes en 2013**

On retrouve dans notre série d'étude au cours de cette année :

- 8 cas d'aplasie médullaire.
- 11 cas de néoplasies myéloprolifératives :
  - 4 cas de myélofibrose primitive.
  - 3 cas de leucémie myéloïde chronique.
  - 2 cas de syndrome hyperéosinophile/ leucémie chronique à éosinophile.
  - 1 seul cas de thrombocytémie essentielle chez un sujet présentant une thrombocytose.
- Et 1 seul cas de néoplasie myéloproliférative non précisée.
- 3 cas d'infiltration médullaire par une leucémie myéloïde aigue.



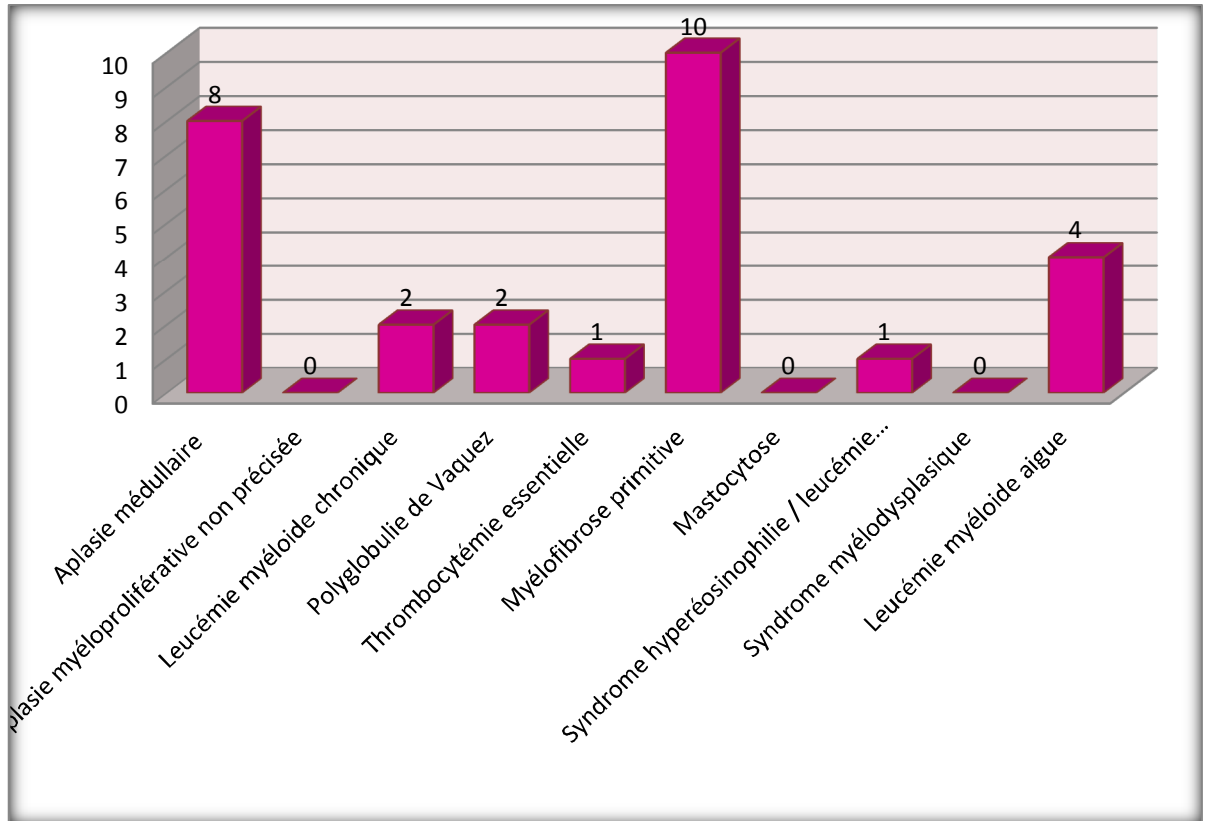
**Figure 13:** Répartition du nombre des différentes pathologies myéloïdes en 2013

➤ **Le nombre des différentes pathologies myéloïdes en 2014**

Nous avons diagnostiqué en 2014, 28 cas de pathologies myéloïdes :

Parmi lesquels, on retrouve :

- 8 cas d'aplasie médullaire.
- 4 cas de leucémie myéloïde aigue.
- 15 cas de néoplasie myéloprolifératives :
  - 10 cas de myélofibrose primitive.
  - 2 cas de polyglobulie de Vaquez.
  - 2 cas de leucémie myéloïde chronique.
  - Et 1 seul cas de syndrome d'hyperéosinophilie/ leucémie chronique à éosinophile.



**Figure 14:** Répartition du nombre des différentes pathologies myéloïdes en 2014

➤ **Le nombre des différentes pathologies myéloïdes en 2015**

Au cours de cette année nous avons énuméré :

- 20 cas de néoplasies myéloprolifératives :
  - 11 cas de myélofibrose primitive.
  - 4 cas de polyglobulie de Vaquez.
  - 2 cas de leucémie myéloïde chronique.
  - 2 cas de thrombocytémie essentielle.
  - 2 cas de néoplasies myéloprolifératives non précisées.
- 10 cas d'aplasie médullaire.
- 1 cas de mastocytose ;
- Et 1 seul cas d'infiltration médullaire par une leucémie myéloïde aigue.

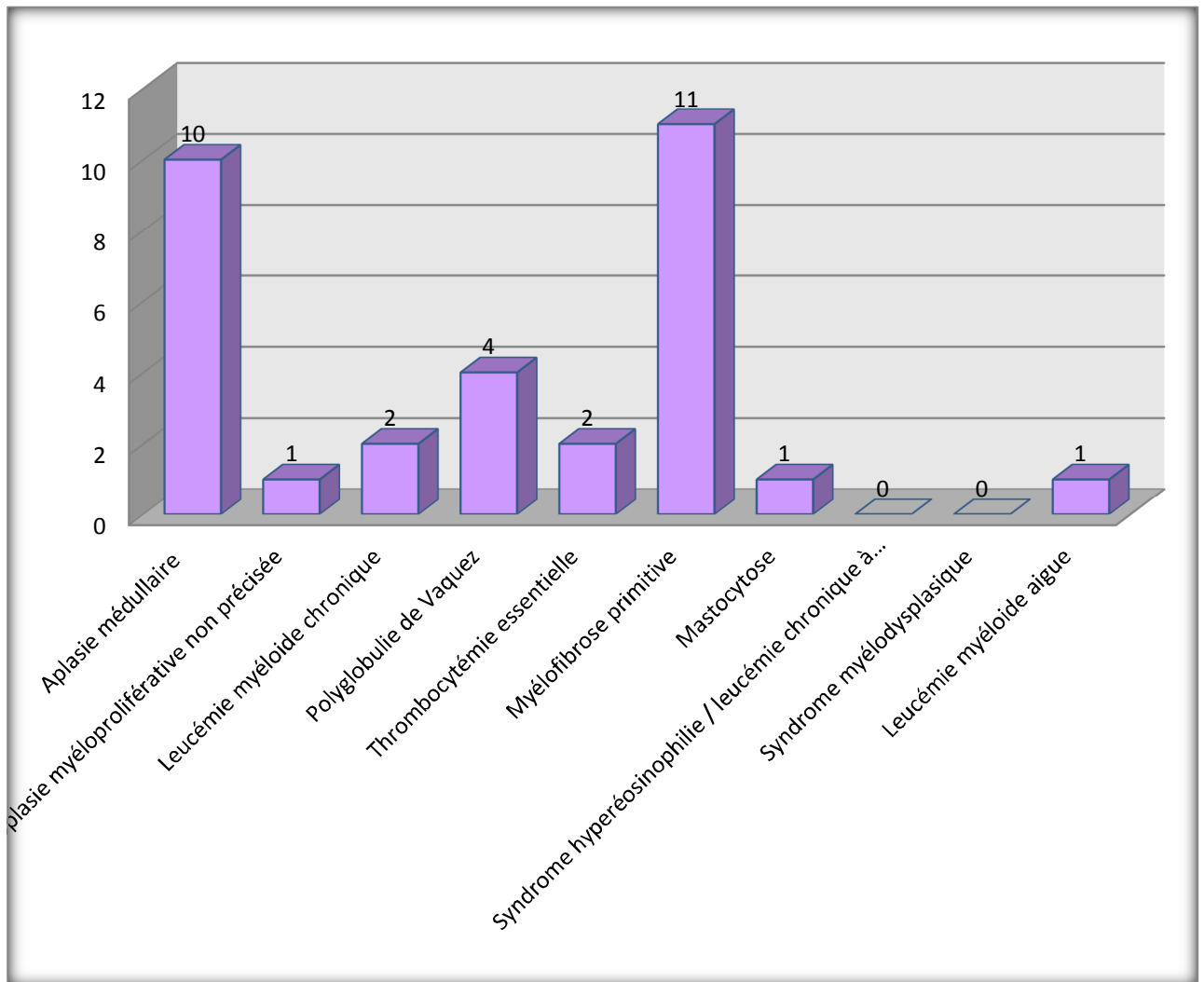


Figure 15: Répartition des différentes pathologies myéloïdes en 2015.

## D. Les proliférations plasmocytaires

Dans notre série, nous avons identifié 25 cas de myélomes plasmocytaires et 2 cas de gammopathie monoclonale de signification indéterminée.

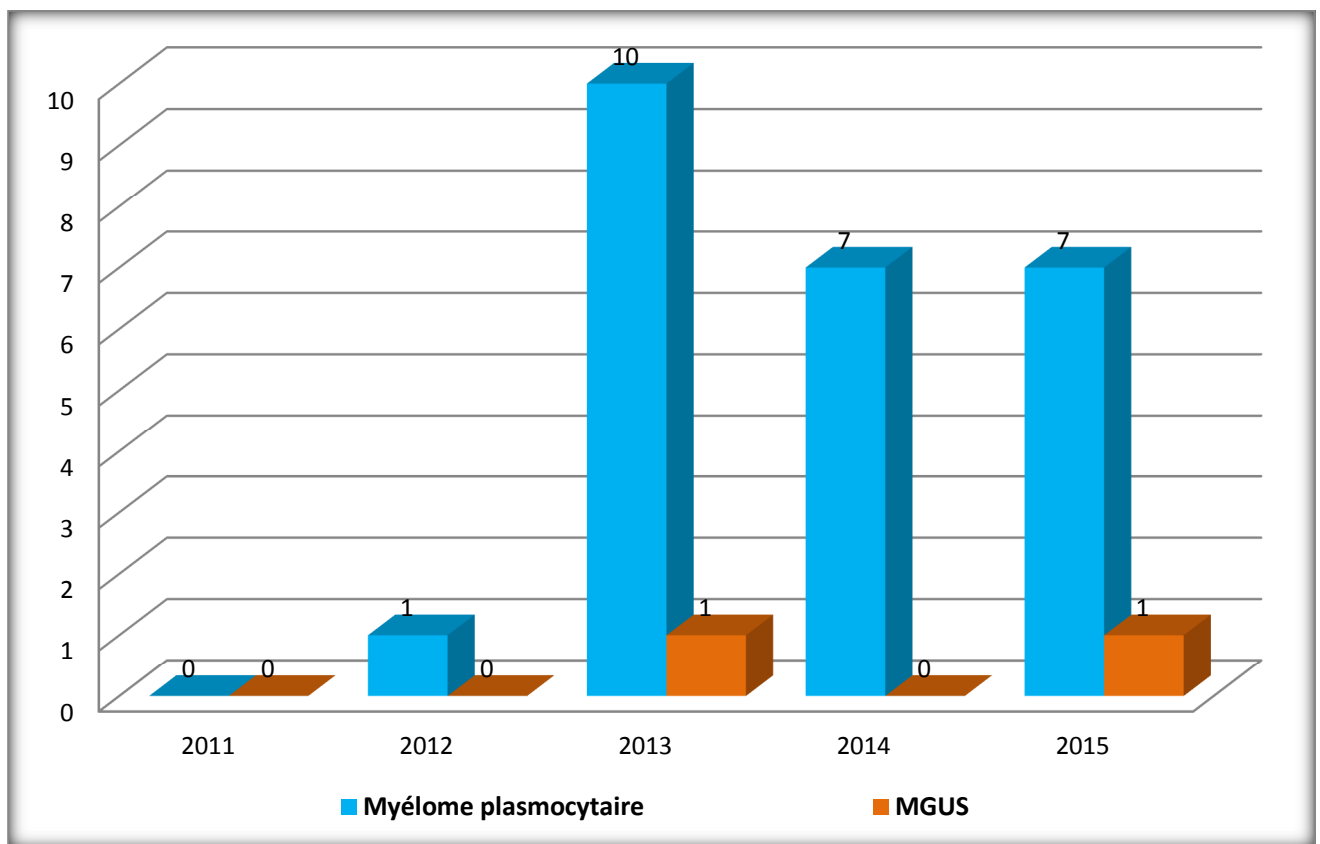


Figure 16: Répartition des proliférations plasmocytaires selon le nombre de cas / an

## **E. Les lésions inflammatoires et métaboliques**

### **a) Moelle réactionnelle**

D'après notre série d'étude, nous avons retrouvé 30 cas où le diagnostic de moelle réactionnelle était porté, sur une période de 5ans ;

- 2 cas en 2011
- 8 cas en 2012
- 7 cas en 2013
- 10 cas en 2014
- Et 3 cas en 2015

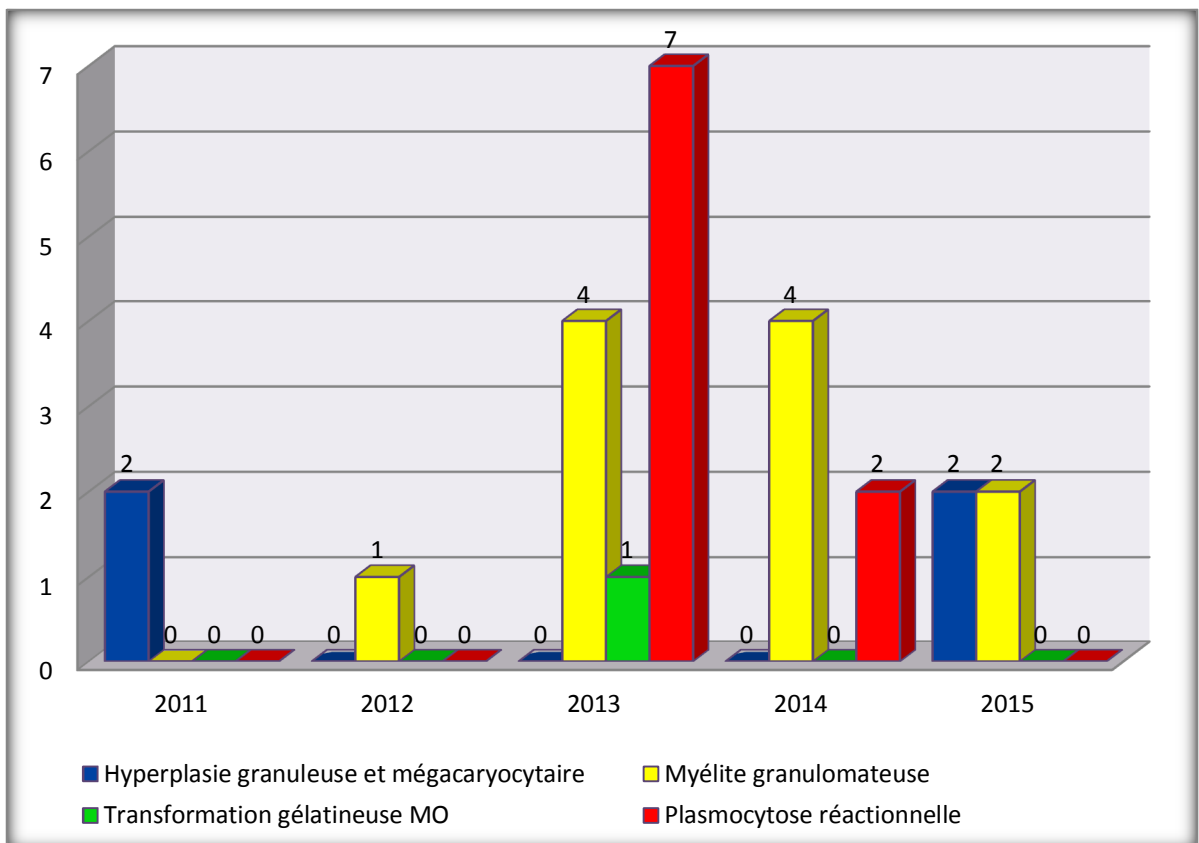
La BOM a été réalisée chez :

- 10 cas pour un bilan d'extension de lymphome.
- 5 cas pour un pic monoclonal gamma à l'EPP.
- 5 cas pour des adénopathies.
- 2 cas pour des douleurs osseuses.
- 2 cas pour un syndrome de Sweet.
- 2 cas pour une thrombose du tronc porte.
- 2 cas pour une splénomégalie.
- 1 cas pour une polyglobulie.
- Et le dernier cas pour une lombalgie chronique associée à une thrombocytose.

## b) Modification des lignées de la MO liés à un syndrome inflammatoire

Dans notre étude, nous avons compté :

- 11 cas d'une myélite granulomateuse.
- 9 cas de plasmocytose réactionnelle.
- 4 cas d'hyperplasie granuleuse et mégacaryocytaire.
- 1 cas de transformation gélatineuse de la moelle osseuse.



**Figure 17:** Répartition des modifications liées à un syndrome inflammatoire selon le nombre de cas / an.

### c) Les dysmyélopoïèses

Dans notre série, nous avons dénombré :

- 17 cas de dysmyélopoïèse par carence vitaminique,
- 12 cas d'hyperplasie médullaire avec dysmyélopoïèse d'étiologie non indéterminée.
- 4 cas de dysmyélopoïèse liée à HIV,
- Et 1 seul cas de dysmyélopoïèse d'étiologie toxique (probablement par intoxication aux métaux lourds).

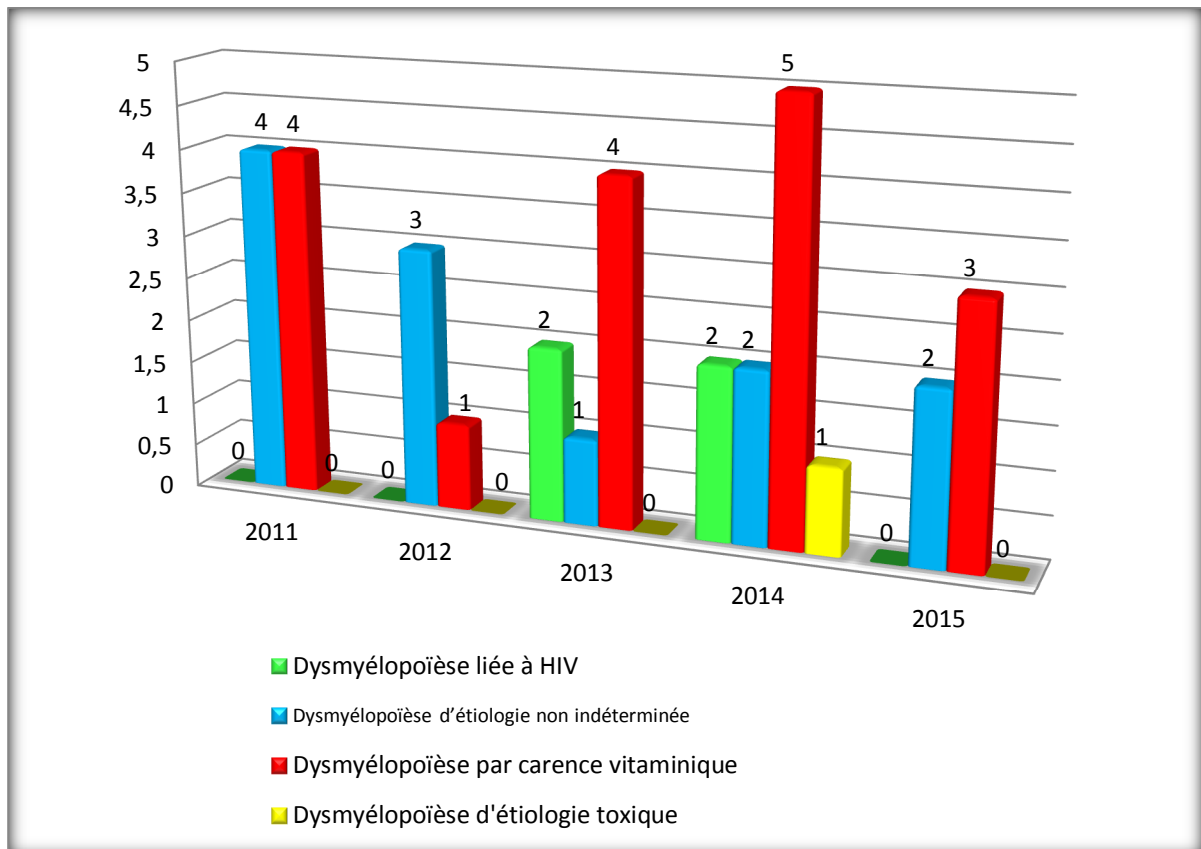


Figure 18: Répartition des dysmyélopoïèses selon le nombre de cas / an

**d) Catégories diverses :**

Dans notre série d'étude, nous avons répertorié :

- 69 cas d'hyperplasies médullaires.
- 15 cas d'hypoplasies légères.
- 4 cas de métastases médullaires.
- 2 cas de moelle de cellularité hétérogène.

**Tableau 5 :** Répartition des catégories diverses selon l'année

	2011	2012	2013	2014	2015	Total
<b>Hyperplasie médullaire</b>	<b>8</b>	<b>8</b>	<b>14</b>	<b>19</b>	<b>20</b>	<b>69</b>
<b>Métastase osseuse</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>4</b>
<b>Moelle de cellularité hétérogène</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>
<b>Hypoplasie légère</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>15</b>

**e) Biopsies ostéomédullaires normales:**

La BOM était normale dans 68 cas, elle était indiquée pour :

- Suspicion d'une néoplasie myéloproliférative dans 38 cas.
- Une cytopénie dans 20 cas.
- Suspicion d'une néoplasie (myélome, lymphome...) dans 8 cas.
- 1 cas d'un syndrome de Sweet.
- 1 cas où le seul renseignement clinique connu était l'âge.

**f) Biopsies non contributives:**

Dans notre étude, nous avons énuméré 14 cas (soit 3,17%) où la biopsie était non interprétable à cause d'un échantillon non représentatif où les espaces médullaires analysables étaient insuffisants.



*Etude analytique  
et  
Discussion*

## **GENERALITES**

La biopsie médullaire est de plus en plus courante en pratique quotidienne. Son interprétation nécessite une bonne connaissance de l'histologie normale de la moelle osseuse, un minimum d'acquis en hématologie et une étroite collaboration entre cytohématologistes, cliniciens et anatomopathologistes. La qualité de l'approche diagnostique dépend, avant toute interprétation, de la qualité du préleveur et de celle des préparations histologiques, nécessitant une technique rigoureuse.

### **I. HISTOLOGIE NORMALE**

L'analyse de la BOM nécessite une bonne connaissance de l'histologie normale.

Les espaces médullaires, délimités par des travées d'os lamellaire anastomosées, contiennent du tissu adipeux au sein duquel se trouvent les cellules de l'hématopoïèse, soutenues par une trame conjonctive entourant un réseau vasculaire de type terminal.

#### **A. Structure d'ensemble**

##### **1. Tissu osseux**

Il occupe environ un cinquième de la surface de la BOM, le «volume trabéculaire osseux», évalué par histomorphométrie sur BOM non décalcifiée, est de l'ordre de 20 à 26% chez l'adulte, et de 10 à 20% après l'âge de 50 ans.

Il est formé de travées d'os lamellaire, bordées par l'endoste, où se trouvent, en quantité variable, des ostéoblastes en rangées et des ostéoclastes dans les lacunes d'Howship. La bordure ostéoïde est rarement visible sur l'os décalcifié.

Chez les enfants et les adolescents, une ossification enchondrale est observée au contact de l'os cortical.

## **2. Tissu conjonctif de soutien**

Il est constitué de fibroblastes, d'adipocytes et d'un réseau de vaisseaux sanguins.

Les fibroblastes, anastomosés par leurs prolongements cytoplasmiques, forment un réseau tridimensionnel, tendu entre l'adventice des vaisseaux d'une part et l'endoste des travées osseuses d'autre part.

La matrice extracellulaire est composée de fibres de collagène de types I et II, de protéoglycanes (acide hyaluronique) et de glycoprotéines de liaison (fibronectine, laminine).

Les fibres de réticuline sont des fibres de collagène III entourées de glycoprotéines argyrophiles. Ce réseau, visualisé par l'imprégnation argentique, est limité, à l'état normal, à quelques fibres fines et isolées, devenant plus denses le long de l'endoste des travées osseuses et au niveau de l'adventice des petits vaisseaux.

La densité de ce réseau normal augmente avec la cellularité.

Il faut tenir compte de ce fait dans l'appréciation et le diagnostic d'une fibrose médullaire.

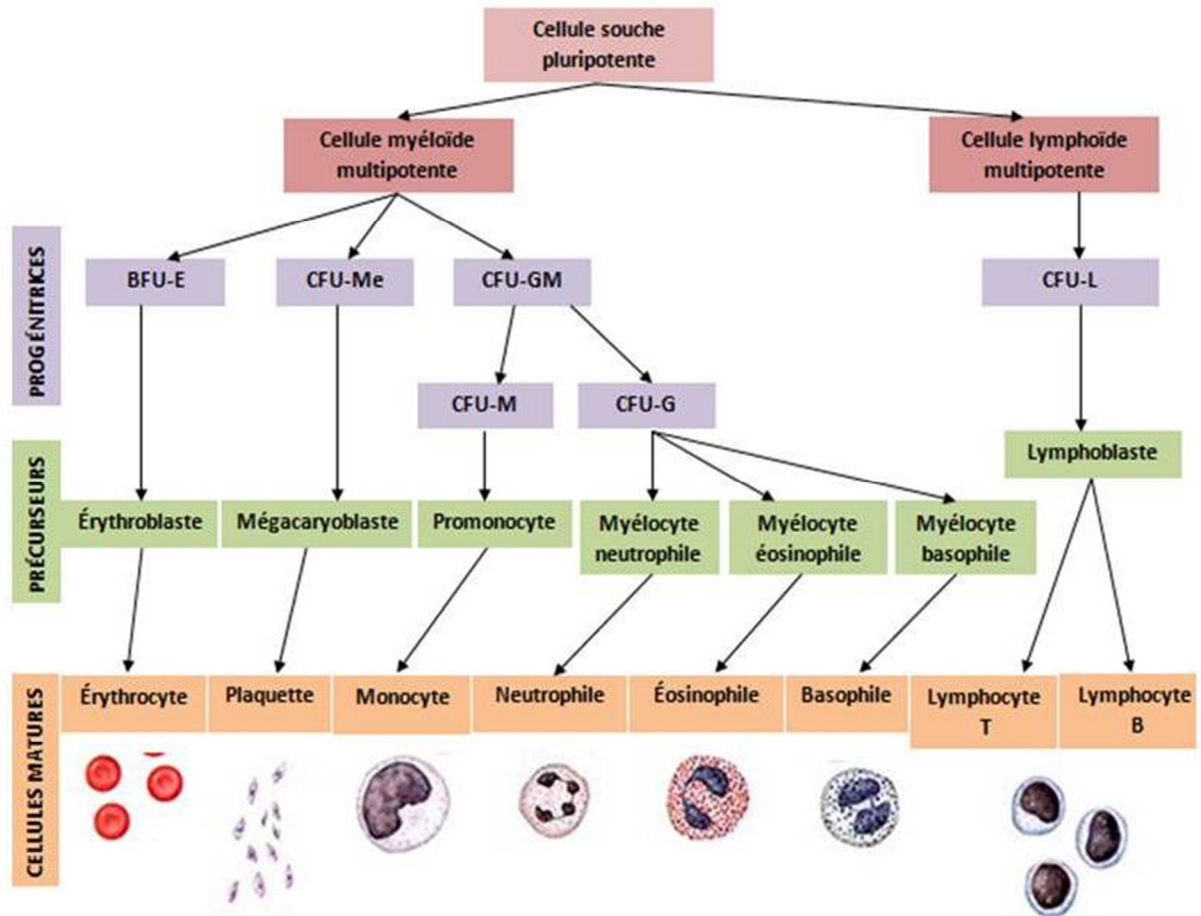
Le système vasculaire est constitué d'artérioles arrivant par la périphérie des espaces médullaires et donnant naissance à des capillaires. Ceux-ci sont formés d'une basale entourant des cellules endothéliales. Ils se continuent en sinus veineux, plus ou moins dilatés, dont la lumière est bordée de cellules endothéliales discontinues. C'est à ce niveau que se fait la liaison des cellules

matures. Les cellules endothéliales de l'ensemble du réseau vasculaire sont mises en évidence en immunohistochimie par l'anti CD34 et l'anti facteur VIII.

Les adipocytes, avec leur noyau ovale rejeté en périphérie, dessinent de grandes vacuoles cytoplasmiques optiquement vides, groupées irrégulièrement en amas séparés par les cellules hématopoïétiques. Ils sont nombreux en bordure des travées osseuses. Sous la corticale peuvent s'observer, dans des conditions normales, des territoires purement adipeux sans cellules hématopoïétiques. Ces zones peuvent se voir à tout âge, mais augmentent au cours du vieillissement. Elles occupent de deux à quatre espaces médullaires sous la corticale et ne doivent être ni prises en compte dans l'appréciation de la cellularité de la MO, ni interprétées comme une aplasie.

## **B. Moelle hématopoïétique**

Elle est constituée par les cellules, à différents stades de maturation, des lignées issues des cellules souches «myéloïdes» (lignées érythroblastique, granuleuse, monocyttaire et mégacaryocytaire) et lymphoïdes (**figure 19**). Ces deux types de cellules souches ont pour origine commune une cellule souche multipotente. Les cellules souches présentes dans la MO ne sont pas identifiables sur coupe histologique (1).



Fernandes, A., 2015

CFU : Colony Forming Units.

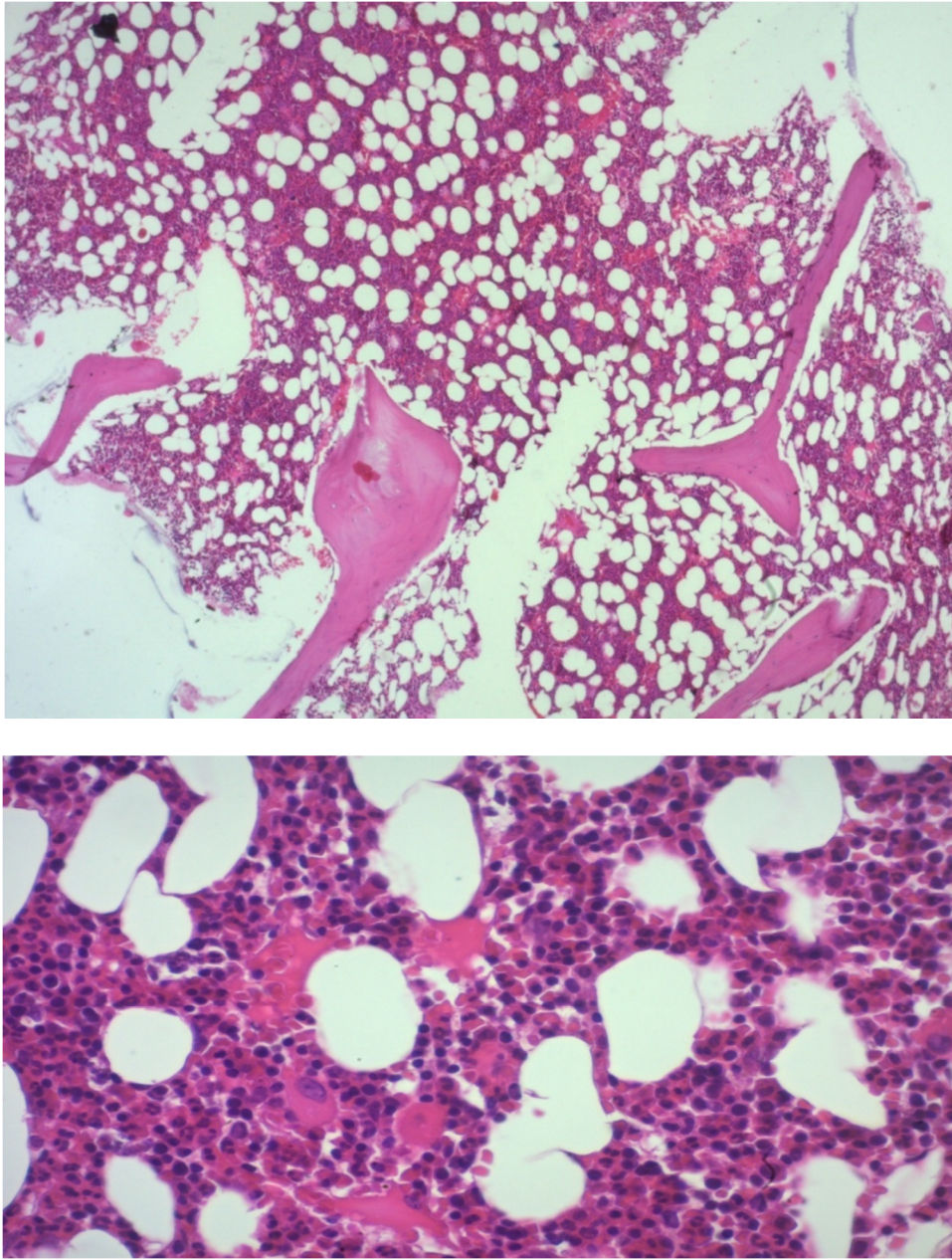
La majorité des précurseurs lymphoïdes NK/T migrent dans le thymus où se déroule leur maturation en cellules effectrices. Le siège de la maturation des lymphocytes B n'est pas connu chez l'homme.

**Figure 19:** Schéma de l'hématopoïèse médullaire osseuse normale (2).

### **C. Cellularité de la MO hématopoïétique**

La richesse médullaire est définie par le pourcentage du tissu hématopoïétique par rapport à l'ensemble du tissu médullaire non osseux. Chez l'adulte (20 à 60 ans), une cellularité d'environ 50 % est considérée être dans les normes (**Figure 20**). Elle est plus élevée chez l'enfant, plus pauvre et de répartition hétérogène chez le sujet âgé.

Au-dessus de 75%, on parle d'hypercellularité ou d'hyperplasie de la MO hématopoïétique. Au-dessous de 30%, on parle d'hypocellularité ou d'hypoplasie de la MO, pouvant aller jusqu'à l'aplasie (1).



**Figure 20 : Moelle osseuse normale.**

A. HE x 5 : aspect d'ensemble.

B. HE x 40: répartition normale des lignées hématopoïétiques.

(Archives du service d'Anatomie Pathologique Hôpital Ibn Sina)

Les cellules de l'hématopoïèse sont étroitement mêlées, mais adoptent une certaine topographie selon les différentes lignées.

La lignée érythroblastique se présente sous-forme d'îlots cellulaires distincts, « en grappe », disposés dans les espaces intertrabéculaires, non loin des sinus veineux, à distance des travées osseuses. Ce sont des amas de cellules juxtaposées, à disposition concentrique plus ou moins nette, les grandes cellules jeunes (les proérythroblastes) peu nombreuses au centre et les formes matures plus petites en périphérie. Les érythroblastes en voie de maturation (polychromatophiles et acidophiles) représentent la majorité de la population érythroblastique dans une MO normale.

La lignée granuleuse est caractérisée par la localisation juxtatrabéculaire des éléments les plus immatures (myéloblastes et promyélocytes). Les cellules en voie de maturation (myélocytes et métamyélocytes) se différencient vers le centre des espaces médullaires. Les métamyélocytes et polynucléaires sont proches des sinus veineux. La maturation se traduit par une taille cellulaire et un rapport nucléocytoplasmique décroissants, une segmentation nucléaire progressive et une production de granules intra-cytoplasmiques.

La lignée mégacaryocytaire est visible dès l'examen de la BOM au faible grossissement, avec ses éléments de très grande taille, au cytoplasme abondant, finement granulaire, rose-lilas sur Giemsa, et au noyau multilobé à chromatine grossière. Les cellules sont dispersées, isolées ou rarement groupées par deux, et ne forment pas d'amas. Elles siègent au contact des sinus veineux, à distance des travées osseuses et des artérioles.

Les monocytes sont peu nombreux dans une MO normale et extrêmement difficiles à reconnaître sur BOM. Les monoblastes et les promonocytes ne sont pas visibles.

Histiocytes-macrophages, lymphocytes, plasmocytes et mastocytes s'observent tous, à très faible taux, dans une moelle normale (3).

## **II. TECHNIQUE DE PRELEVEMENT**

La BOM réalise le prélèvement d'un fragment (sous-forme d'un petit cylindre) de tissu osseux spongieux avec la corticale, comprenant à la fois travées osseuses et tissu hématopoïétique. L'idéal est de pouvoir associer l'étude histopathologique et l'étude cytologique.

On utilise de plus en plus des trocars jetables qui, dans l'ensemble, sont dérivés du trocart de Yamshidi et comportent une zone plus étroite à l'extrémité où se fait le prélèvement osseux.

La BOM se fait dans les crêtes iliaques postéro-supérieures qui représentent un territoire riche en moelle active et offrent le moins de risques pour le patient. Les crêtes iliaques antérieures peuvent également être utilisées, mais le prélèvement est plus difficile à réussir et la moelle est parfois un peu moins riche. Il faut éviter les territoires où une radiothérapie antérieure peut être responsable de moelle pauvre ou fibreuse.

Le geste est effectué dans des conditions d'asepsie stricte et après une bonne anesthésie locale à la xylocaine (1).

Une prémédication avec un anxiolytique ou un hypnotique doit être proposée au patient. On utilise un trocart à usage unique de 8 gauges chez l'adulte et 11 gauges chez l'enfant.

Le fragment obtenu est retiré dans le trocart et poussé à l'aide d'une pièce spéciale jusqu'au flacon contenant le fixateur. Lorsqu'on ne possède pas d'aspiration, une étude cytologique peut être effectuée à partir d'empreintes sur lames réalisée par apposition du cylindre de moelle osseuse sur lame propre et ceci avant fixation. Les empreintes colorées au May-Grunwald-Giemsa représentent un avantage pour le pathologiste à condition d'avoir des connaissances en cytologie, lui permettant de compléter les informations données par l'étude histopathologique (1), mais il y a un risque d'altérer le prélèvement. Il est donc préférable de réaliser simultanément une aspiration médullaire qui permet en outre de faire l'ensemble du bilan complémentaire.

Il faut alors en apprécier la longueur et la couleur avant de le plonger dans un fixateur. Si le fragment est jugé défectueux, on profite de l'anesthésie pour réaliser une deuxième biopsie, au même endroit, dans une direction un peu différente.

Il est recommandé d'indiquer sur la feuille de renseignements destinée au laboratoire le nom de l'opérateur, l'heure du prélèvement afin de mieux mener ensuite l'ensemble de la technique de fixation et de décalcification, et aussi le site du prélèvement.

Les renseignements cliniques à fournir au pathologiste sont d'un intérêt crucial pour la qualité de l'analyse histologique et des conclusions formulées. Pour le recueil de ces renseignements, nous avons proposé une fiche adaptée à la BOM (**Annexe 2**).

### **III. COMPLICATIONS**

#### **A. Liées au geste lui-même :**

En principe nulles si le repérage anatomique lors de la palpation puis de l'anesthésie est correct.

Néanmoins il peut arriver de toucher les masses musculaires adjacentes (muscles grand dorsal et grand fessier), l'articulation sacro-iliaque, voire de léser un petit vaisseau sanguin ou même le nerf sciatique en cas de trajet inhabituel de celui-ci.

#### **B. Infectieuses :**

Elles sont rarissimes (abcès, cellulite) si les conditions d'asepsie sont bien respectées. Il faut être particulièrement vigilant chez le patient immunodéprimé.

#### **C. Hémorragiques :**

Des hématomes d'apparition retardée peuvent survenir lorsqu'il existe un trouble de l'hémostase.

## **IV. CONTRE-INDICATIONS**

Ce geste comporte peu de contre-indications. Chez les personnes sous anticoagulants ou sous aspirine, il faut les arrêter en considérant que ce geste a les mêmes risques hémorragiques qu'une petite intervention chirurgicale. En revanche, il peut être réalisé sans trop de risque lorsque le chiffre des plaquettes n'est pas normal, bien qu'il soit recommandé de l'éviter en dessous de 20000 plaquettes /mm<sup>3</sup>, ou de le faire sous transfusion de plaquettes. Il est de même chez les patients présentant une pathologie de l'hémostase, où une correction préalable est indispensable.

Les sujets âgés ont souvent une tendance porotique (risque fracturaire) et un trocart de calibre moins grand doit être préféré.

## **V. INDICATIONS**

L'examen de la moelle hématopoïétique joue un rôle important dans le diagnostic et la conduite du traitement de nombreux états pathologiques. Il apporte des informations utiles chez des patients présentant divers symptômes ou chez qui certaines maladies sont suspectées.

### **A. Indications certaines**

- Diagnostic d'aplasie médullaire.
- Diagnostic des néoplasies myéloprolifératives chroniques avec fibrose.
- Diagnostic de syndrome myélodysplasique ou de leucémie aiguë à moelle pauvre et/ou avec fibrose.
- Bilan d'extension des lymphomes.

- Bilan d'extension des tumeurs « à petites cellules rondes » de l'enfant (neuroblastome, tumeur neuroectodermique primitive [PNET]).
- Recherche de granulomes, de micro-organismes.
- Suspicion de maladie de surcharge.
- Diagnostic différentiel entre néoplasies hématopoïétiques et diverses autres tumeurs infiltrant la moelle osseuse.

### **B. Indications plus ponctuelles (au cas par cas)**

- Investigation de cytopénies.
- Diagnostic et suivi des lymphomes, myélomes et gammopathies monoclonales, néoplasies myéloprolifératives chroniques et syndromes myélodysplasiques, leucémies aiguës.
- Recherche de métastases.
- Bilan d'une altération de l'état général, d'une fièvre prolongée (3).

Dans notre série, Les anomalies de l'hémogramme ont représenté la 1ère indication de la BOM et ceci dans 242 cas, soit 54,87%. Ces anomalies par ordre de fréquence sont :

- Les pancytopenies, les bicytopenies, les anémies normochromes normocytaires, les anémies macrocytaires, les thrombopénies, les thrombocytoses, les hyperleucocytoses, les polyglobulies, les neutropénies, les hyperéosinophilies et les monocytoses.

En dehors des perturbations de l'hémogramme, notre série a montré une diversité des indications :

- 9,07% des BOM (40 cas) ont été justifiées par la présence de polyadénopathies,
- 8,61% (38 cas) pour une altération d'état général,
- 7,25% (32 cas) pour un pic monoclonal gamma à l'électrophorèse des protéines sériques,
- 5,89% (29 cas) dans le bilan d'extension d'un lymphome,
- 4,53% (20 cas) des demandes concernaient des splénomégalies, associées ou non à des anomalies de l'hémogramme sans orientation étiologique,
- 2,72% (12 cas) de nos malades avaient une hépatomégalie,
- 2,04% (9 cas) de nos patients se présentaient avec des douleurs osseuses
- Et 1,81% (8 cas) des cas avaient une thrombose veineuse profonde sans étiologie déterminée.
- 5 cas se présentaient pour un syndrome hémorragique.
- 3 cas présentaient une fièvre prolongée inexpliquée.
- Et 1 seul cas avait une amylose rénale.

Notre étude ne rejoint pas les données d'une étude ayant analysé l'apport diagnostique de 327 BOM en Médecine interne à Poitiers, et où les indications les plus fréquentes de la BOM étaient l'existence (5) :

- D'une ou plusieurs cytopénies (n = 91, soit 31 %),
- D'un syndrome tumoral d'organes lymphoïdes (n = 76, soit 26 %),
- D'une hyperthermie et/ou syndrome inflammatoire biologique (n = 38, soit 13 %)
- Ou d'une gammapathie monoclonale (n = 32, soit 11 %).

## **VI. TECHNIQUE HISTOPATHOLOGIQUE**

Comme pour tout prélèvement tissulaire, le temps de la fixation est essentiel. Elle doit être immédiate, dans une quantité suffisante de fixateur (10 fois le volume de la biopsie) et pour une durée minimale de 2 à 4 heures. Les deux fixateurs qui donnent des résultats fiables est la solution de formol à 10 %. Les autres fixateurs comme le Bouin compliquent la réalisation des techniques complémentaires.

Le deuxième temps aussi essentiel est la décalcification qui doit être courte et efficace, sans entraîner de destruction des structures cellulaires, des antigènes et des acides nucléiques. Elle se fait après fixation. La biopsie est plongée dans un décalcifiant, tel que le RDO®, qu'on laisse agir au maximum 1 heure. Au service nous utilisons une solution d'acide nitrique dilué à 10% pendant 3 – 4 heures.

L'inclusion de la biopsie fixée et décalcifiée se fait en paraffine après un cycle de déshydratation (VIP E150).

La réalisation de coupes fines (3 µ) à partir de ces blocs de paraffine est facile à obtenir si la fixation, la décalcification et la déshydratation ont été correctement effectuées.

Les colorations requises sont les colorations de routine en histopathologie : HES, Giemsa, et coloration argentique selon Gordon-Sweet, pour apprécier le réseau réticulinique. La coloration de Giemsa est indispensable car elle seule permet une étude précise des différentes populations cellulaires de la moelle osseuse. Selon l'orientation diagnostique, on peut effectuer différentes autres colorations (Ziehl, Grocott, Bleu Alcian, Rouge Congo, PAS, Perls).

Au service, nous réalisons d'emblée une coloration HE, une coloration argentique selon Gordon-Sweet. La coloration de Giemsa difficile à réussir est demandée au besoin.

Les autres colorations sont également réalisées en fonction des situations cliniques, seule la coloration de Grocott n'est pas disponible actuellement au service.

Une étude immunohistochimique, est réalisée lorsqu'elle est susceptible d'aider au diagnostic.

Cette technique est faite sur des coupes étalées sur lames gélatinées ou silanées pour éviter les décollements lors des prétraitements. La technique d'immunohistochimie utilisée est par exemple une technique de type complexe streptavidinebiotine-peroxydase (SABC).

### **A- Méthode d'analyse**

Le pathologiste doit étudier une BOM suivant un démarche systématique, à la recherche d'anomalies histopathologiques, tout en les confrontant aux données cliniques et hématologiques qui lui sont communiquées (ou qu'il cherchera à obtenir). Cette étude se fait essentiellement sur HE et Giemsa(1).

L'analyse histopathologique d'une biopsie ostéomédullaire doit se faire de façon précise et rigoureuse, en étudiant systématiquement chacun des composants. Les principaux éléments sont présents dans tout compte-rendu. La synthèse, intégrant les données, indispensables, cliniques et biologiques, aboutit à une conclusion diagnostique.

La qualité du prélèvement dépend de la taille de la biopsie, de l'intégrité et du nombre d'espaces médullaires analysés.

L'étude morphologique analyse les travées osseuses puis les espaces médullaires. Sont notées les modifications du tissu conjonctif de soutien (œdème, hémorragie, nécrose). La répartition de la moelle hématopoïétique est évaluée ainsi que la richesse médullaire globale, en les interprétant en fonction de l'âge. L'équilibre entre les différentes lignées hématopoïétiques et leur morphologie est noté. Est également précisée l'importance des populations macrophagique, lymphoïde, plasmocytaire et mastocytaire. L'analyse de la trame de soutien, à la recherche d'une myélofibrose, se fait sur la coloration argentique. On note la présence de toutes les lésions et les cellules anormales en précisant leur topographie et leur importance (granulomes, amylose, blastes, cellules lymphomateuses, métastases).

L'analyse immunohistochimique est guidée par les hypothèses diagnostiques faites sur les colorations de routine, en confrontation avec les données cliniques. De ces hypothèses dépend le choix des anticorps qui seront utilisés, la plupart des anticorps commercialisés étant utilisables sur coupes de tissus fixés et inclus en paraffine. Les marquages obtenus, membranaires, cytoplasmiques ou nucléaires, couplés à la morphologie, permettent de caractériser tant les lignées hématopoïétiques (granuleuse, histiomonocytaire, érythroblastique, mégacaryocytaire, mastocytaire) que les cellules accessoires de l'immunité, les cellules lymphoïdes B et T, les protéines virales et d'identifier les métastases de toute origine. Ils peuvent révéler en outre des paramètres d'intérêt diagnostique ou pronostique comme la monotypie d'une population lymphoïde B (sécrétion d'une seule chaîne légère d'immunoglobuline kappa ou lambda), l'expression de protéines régulatrices (cycline D1) ou d'oncogènes (bcl2) ou encore le pourcentage de cellules en cycle (Ki67).

### **1. Au faible grossissement**

La taille de la BOM est appréciée. L'épaisseur de la corticale osseuse et des espaces sous-corticaux, souvent pauvres en moelle hématopoïétique, est notée, ainsi que le nombre d'espaces médullaires présents. Une BOM doit en principe mesurer au minimum 15 à 20 mm de longueur et comporter au moins 10 espaces médullaires analysables, sinon elle peut ne pas être représentative, surtout pour détecter des lésions focales. Celles-ci seront mieux décelées sur plusieurs coupes faites à différents niveaux du bloc d'inclusion.

La qualité du matériel biopsié est évaluée. Une BOM traumatisée par le prélèvement, avec des travées osseuses fracturées et déplacées, des espaces osseux inter-trabéculaires artificiellement vidés ou bien infiltrés de nappes sérohématisées, n'est pas interprétable. Ces artéfacts doivent être signalés dans le compte-rendu.

Dans notre série 14 cas étaient non interprétables du fait d'un prélèvement non représentatif ne comportant pas assez d'espaces médullaires.

Eventuellement, des foyers anormaux volumineux sont déjà évidents (granulome, infiltration lymphomateuse ou métastatique). La surface occupée par ces foyers est quantifiée en pourcentage de la surface de la moelle non osseuse, et leur topographie précisée.

Les travées osseuses sont analysées. Elles peuvent être épaissies ou amincies, de structure lamellaire ou tissée ou pagétoïde, leurs contours modifiés par des lacunes de résorption avec ostéoclastes ou des zones d'apposition ostéoïde, bordées ou non de rangées d'ostéoblastes, des foyers de néo-ostéogenèse.

La cellularité de la MO hématopoïétique est estimée, en tenant compte de l'âge du patient. Elle est anormalement augmentée ou diminuée, à distribution homogène ou hétérogène. Elle doit être calculée en excluant éventuellement les éléments cellulaires d'une réaction inflammatoire ou d'une prolifération néoplasique. Une hypercellularité s'accompagne d'une diminution ou d'une disparition des adipocytes juxtatrabéculaires.

## **2. Aux grossissements moyen et fort**

La première impression d'ensemble est affinée par un examen minutieux des cellules. En routine, il n'est pas nécessaire d'utiliser l'objectif à immersion (x100), sauf pour les détails cytologiques fins ou la recherche de microorganismes. L'analyse détaillée des espaces médullaires se conforme à un plan rigoureux avec étude systématique des différentes lignées cellulaires.

### **a. Les trois lignées érythroblastique, granuleuse et mégacaryocytaire**

Sur une BOM, on ne cherche pas, comme sur un myélogramme, à établir un pourcentage précis des différentes cellules, mais seulement une estimation.

Pour chacune des trois lignées, on évalue la richesse absolue, la richesse relative par rapport aux autres lignées, la localisation et la disposition des éléments, le degré de différenciation des cellules et leur équilibre de maturation, la morphologie cellulaire.

La lignée érythroblastique peut être quantitativement normale, hyperplasique ou hypoplasique, avec ou sans signes de dysérythropoïèse, selon les pathologies. Dans les hyperplasies, les îlots sont composés en majeure partie d'érythroblastes jeunes (preérythroblastes) de grande taille (macroblastes), à un

même stade de maturation. Ils peuvent être observés dans la zone juxtatrabéculaire osseuse. Lorsque le nombre des cellules jeunes prédomine sur les éléments plus différenciés, on parle de déviation gauche de la lignée.

Dans les dysérythropoièses, les érythroblastes en voie de maturation sont plus dispersés, avec des noyaux fragmentés dysplasiques. Les sidéroblastes (érythroblastes acidophiles contenant des grains d'hémosidérine intracytoplasmiques) normaux ou anormaux (« sidéroblastes en anneaux »), ne sont décelables que sur le myélogramme et, en principe, sur les BOM incluses en résine plastique, avec la coloration de Perls.

La lignée granuleuse peut être normalement représentée, hyperplasique ou hypoplasique. Dans les hyperplasies et les proliférations de cette lignée, les précurseurs forment plusieurs assises cellulaires le long des travées osseuses et l'orientation radiaire des éléments en voie de maturation vers le centre des espaces médullaires est accentuée. La présence ou l'absence d'une réaction éosinophile est précisée.

Pour la lignée mégacaryocytaire, le nombre, le siège, la morphologie des cellules sont appréciés. La présence d'éléments situés près des travées osseuses est anormale, de même que le groupement en amas de plus de deux cellules.

L'appréciation de la taille des mégacaryocytes et de leur degré de lobulation nucléaire se fait sur la moyenne d'un grand nombre d'éléments observés.

### **b. Cellules lymphoïdes et leurs dérivées**

L'appréciation du pourcentage des lymphocytes interstitiels nécessite une certaine expérience et peut s'appuyer aussi sur un immunomarquage. Au-delà de 10 à 15% des cellules nucléées de la MO, on est autorisé à parler de lymphocytose. La présence et le nombre des agrégats lymphocytaires, leur topographie, leur morphologie cellulaire, sont essentiels à définir pour approcher un diagnostic différentiel entre hyperplasie lymphoïde réactionnelle ou lymphome.

Les lymphocytes existent toujours isolés, le plus souvent uniquement repérables en immunohistochimie avec l'anti-panB (CD20) et les anti-panT (anti-CD3 et anti-CD5). Les lymphocytes T sont plus nombreux que les lymphocytes B : 4 cellules T pour une cellule B.

A l'état normal, les plasmocytes représentent 2% des cellules et sont isolés ou regroupés en petits îlots (2 à 3 plasmocytes) ou autour de capillaires en monocouche.

Les plasmocytes sont très bien mis en évidence par l'anti-CD138-syndécan et l'anti-CD38. Il y a 2 fois plus de plasmocytes Kappa que Lambda.

### **c. Cellules histiomonocytaires et leurs dérivées**

Les histiocytes macrophages sont bien visibles en cas de surcharge et d'hémophagocytose. Les microgranulomes, parfois constitués de deux à trois histiocytes seulement, ne doivent pas passer inaperçus. Les micro-organismes intracytoplasmiques ou interstitiels sont visibles à l'objectif à immersion et à l'aide de colorations spéciales.

L'appréciation de la charge en fer ou hémossidérine n'est valable que pour en préciser la présence ou l'excès. On parle de fer ou d'hémossidérine non détectable plutôt que d'absence de fer ou d'hémossidérine. Les dépôts de fer extracellulaires sont anormaux.

La présence et le nombre de mastocytes sont appréciés sur la coloration Giemsa.

La présence de mastocytes en amas est anormale.

#### **d. Cellules anormales ou étrangères à la MO**

Les cellules anormales interstitielles, isolées ou en micro-amas, sont systématiquement recherchées avec attention : blastes en excès, cellules lymphomateuses ou myélomateuses, cellules non hématopoïétiques. Leur nombre ou leur pourcentage doit être évalué.

#### **e. Tissu de soutien et vaisseaux**

Le stroma conjonctif extracellulaire peut être le siège d'œdème, d'hémorragies, de dépôts de fibrine, de nécrose plus ou moins étendue, de dépôts amyloïdes péri-vasculaires ou diffus, d'une dégénérescence gélatineuse.

La densité du réseau vasculaire est augmentée dans de nombreuses pathologies bénignes et malignes. Les artérioles et veinules peuvent présenter des images de vascularite au cours de divers états inflammatoires. Le nombre des capillaires est augmenté et les sinus ectasiés en cas de fibrose médullaire. Le contenu des vaisseaux est observé avec attention, à la recherche de cellules intravasculaires anormales.

La densité du réseau de soutien dit réticulinique est gradée selon des critères précis (1).

**Le grade de fibrose selon l’OMS (2008 et 2016) (6)**

- **MF-0** : fibres de réticuline linéaires sans intersection (correspond à une moelle normale).
- **MF-1** : réseau ténu de réticuline avec nombreuses intersections, spécialement dans les régions périvasculaires.
- **MF-2** : Augmentation diffuse et dense de la trame de réticuline, avec très nombreuses intersections, parfois des faisceaux focalisés de fibres épaisses correspondant à du collagène, et/ou une ostéosclérose focale.
- **MF-3** : Augmentation dense et diffuse de la trame de réticuline avec très nombreuses intersections et de gros faisceaux de fibres collagènes, habituellement associés à une ostéosclérose.

(Dans les fibroses de grades 2 et 3 un trichrome est recommandé) (4).

**B-Rédaction du compte rendu**

Le compte rendu d’une BOM doit être organisé en suivant l’analyse systématique de tous les constituants de la MO, par comparaison avec la normale :

- Apprécier le matériel (nombre de fragments, taille, qualité, nombre de coupes ou de recoupes étudiées).
- Apprécier les travées osseuses.

- Apprécier la répartition et la richesse cellulaire de la moelle hématopoïétique.
- Réaliser une description systématique quantitative et qualitative des lignées érythroblastique, granuleuse (en signalant une éventuelle éosinophilie), mégacaryocytaire, voire monocytaire (reconnaisable seulement dans certains néoplasies myéloprolifératives).
- Indiquer la présence ou non d'une hyperplasie lymphoïde, plasmocytaire, mastocytaire.
- Noter la présence ou non d'une hyperplasie histiocytaire (avec ou sans hémophagocytose, avec ou sans surcharge, à préciser, y compris le pigment hémossidérinique), de granulomes.
- Noter la présence ou non d'une infiltration par des cellules anormales (leucémie, lymphome, métastase) ; préciser leur topographie et leur importance ;
- Noter la présence ou non de foyers de nécrose.
- Apprécier l'état de la trame de soutien, des vaisseaux (analyser leur contenu, en particulier le type de cellules présentes dans leur lumières).

Le compte rendu doit comporter une conclusion avec le résumé des principales données observées et le diagnostic anatomopathologique proposé. Un commentaire sera ajouté si nécessaire, confrontant le diagnostic avec les renseignements cliniques et hématologiques, en particulier cytologiques, et discutant éventuellement un ou des diagnostics différentiels possibles.

Les colorations spéciales utilisées seront citées, et leurs résultats précisés.

Lorsqu'une étude immunohistochimique est nécessaire, elle fera l'objet d'un compte rendu complémentaire séparé comportant l'analyse systématique du résultat des différents anticorps utilisés, suivie d'une synthèse soulignant l'apport pour la confirmation du diagnostic proposé et le diagnostic final retenu.

Le recours à d'autres techniques (hybridation in situ, PCR, FISH...) doit être indiqué dans la conclusion. Parfois une synthèse finale doit être proposée, confirmant le diagnostic ou en proposant un autre **(3)**.

## **VIII. PRINCIPALES PATHOLOGIES**

### **A- Modifications histopathologiques quantitatives non néoplasiques des lignées myéloïdes (hypoplasie, aplasie, hyperplasies)**

Sur la biopsie ostéomédullaire (BOM), la cellularité de la moelle osseuse hématopoïétique est définie par le pourcentage du tissu hématopoïétique par rapport au tissu médullaire non osseux.

Chez l'adulte (30-60 ans), une cellularité de 50% est considérée comme normale.

Au dessus de 75%, on parle d'hyperplasie de la MO hématopoïétique.

Au dessous de 25%, on parle d'hypoplasie de la MO hématopoïétique.

Chez le nouveau-né, la cellularité atteint 80%, et reste élevée dans l'enfance.

A partir de 60 ans, elle décroît progressivement (30% vers 80 ans).

Les hyperplasies et les hypoplasies médullaires sont globales si elles intéressent les lignées érythroblastique, granuleuse et mégacaryoblastique. Elles sont sélectives, si une seule lignée est atteinte, et celle-ci est touchée de façon absolue, ou relative par rapport aux autres lignées.

Chaque lignée hématopoïétique est caractérisée par une maturation :

- Equilibrée
- Ou : « avec déviation gauche » (% trop élevé de cellules immatures).
- Ou : « avec déviation droite » (% trop élevé de cellules en fin de maturation).

La maturation est qualitativement normale, ou anormale (dysmyélopoïèse).

Les modifications quantitatives non néoplasiques de la MO hématopoïétique ne peuvent être interprétées par le pathologiste qu'en fonction de l'hémogramme, selon qu'il ya cytopénie dans le sang périphérique, ou au contraire polyglobulie, hyperleucocytose et/ou thrombocytose réactionnelle(s).

En pratique clinique, les problèmes de cytopénie inexplicée sont fréquents.

L'examen médullaire doit établir s'il s'agit de :

- **Une cytopénie à MO infiltrée** : d'origine centrale (granulomes, lymphome, leucémie, métastase).
- **Une cytopénie à MO pauvre** : d'origine centrale (aplasie médullaire) (**Figure 21**).
- **Une cytopénie à moelle riche**
  - Soit d'origine périphérique (régénération médullaire après destruction des éléments sanguins périphériques par hypersplénisme, affections infectieuses, toxiques, immuns).
  - Soit d'origine centrale (hématopoïèse accrue mais ineffective, dans les anémies carencielles, les myélodysplasies).

### Classification des cytopénies selon la présentation médullaire

Moelle infiltrée	Moelle pauvre	Moelle riche	
Origine centrale	Origine centrale	Origine périphérique par régénération	Origine centrale par hématopoïèse inefficace
Granulomes	Erythroblastopénie	Hypersplénisme	Carence
Métastases	Aplasie médullaire	Affections immunes	SMD
Leucémies		Infectieuses, toxiques	
Lymphomes			

➤ **Hyperplasies globales :**

- Régénération secondaire à une pancytopénie : hyperplasie des lignées sans atypies majeures.
- Diagnostic différentiel : néoplasies myéloprolifératives chroniques.
- Syndromes myélodysplasiques.

➤ **Hypoplasies globales :**

- Infection virale.
- Agression toxique.
- Etats dysimmunitaires.
- Maladie chronique (cirrhose, diabète, insuffisance rénale).
- Myélofibrose.

➤ **Hyperplasie érythroïde :**

- Si anémie avec maturation normale : régénération érythroïde, secondaire à une anémie de cause périphérique (hémorragie, hémolyse).
- Si anémie avec maturation anormale : anémies carencielles de cause centrale.
- Si polyglobulie : cause centrale par excès d'EPO (insuffisance respiratoire, attitude, tumeur de rein).

➤ **Hypoplasie érythroïde :**

- Anémies des états pathologiques chroniques (infections, syndromes inflammatoires et dysimmunitaires, néoplasies).
- Erythroblastopénie (« Pure red cell aplasia ») congénitale ou acquise (thymome, viroses).

➤ **Hyperplasie granuleuse :**

- Si neutropénie : régénération granuleuse avec déviation gauche, et même blastose transitoire (traitement par facteurs de croissance hématopoïétiques G-CSF).
- Si hyperleucocytose :
  - Pathologie infectieuse et inflammatoire.
  - Au cours du Hodgkin (MO infiltrée ou non).
- Si hyperéosinophilie : Parasitoses, allergies.

➤ **Hypoplasie granuleuse :**

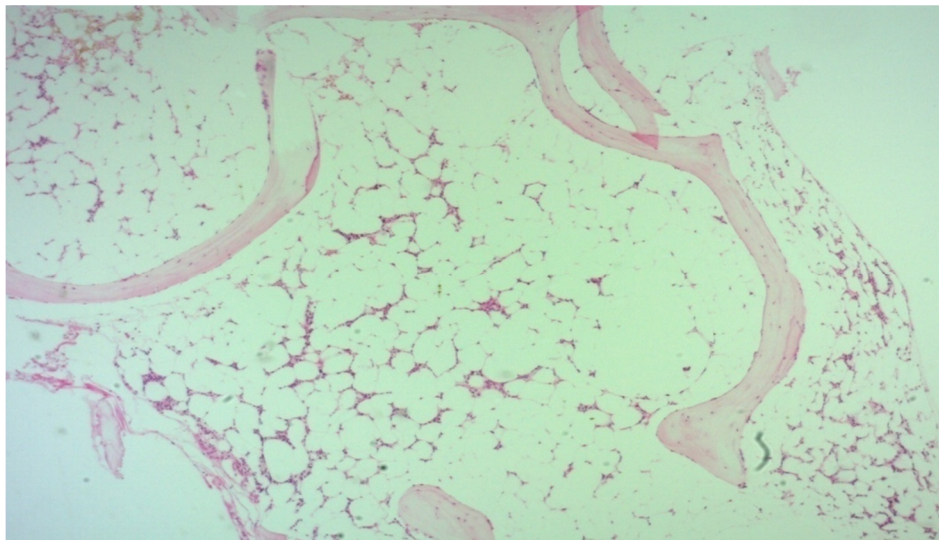
- Viroses, certaines infections bactériennes et parasitaires.
- Agranulocytose de cause toxique, auto-immune, immunoallergique.

➤ **Hyperplasie mégacaryocytaire :**

- Si thrombopénie : régénération secondaire à une thrombopénie périphérique (étiologie virale, toxique, purpura thrombopénique idiopathique).
- Si thrombocytose : réaction à une splénectomie, syndromes inflammatoires ou infectieux.

➤ **Hypoplasie mégacaryocytaire :**

- Atteinte centrale isolée, rare (alcool, médicaments).



**Figure 21** : Aplasie médullaire (HE x 5). La moelle est très pauvre.

**(Archives du service d'Anatomie Pathologique Hôpital Ibn Sina)**

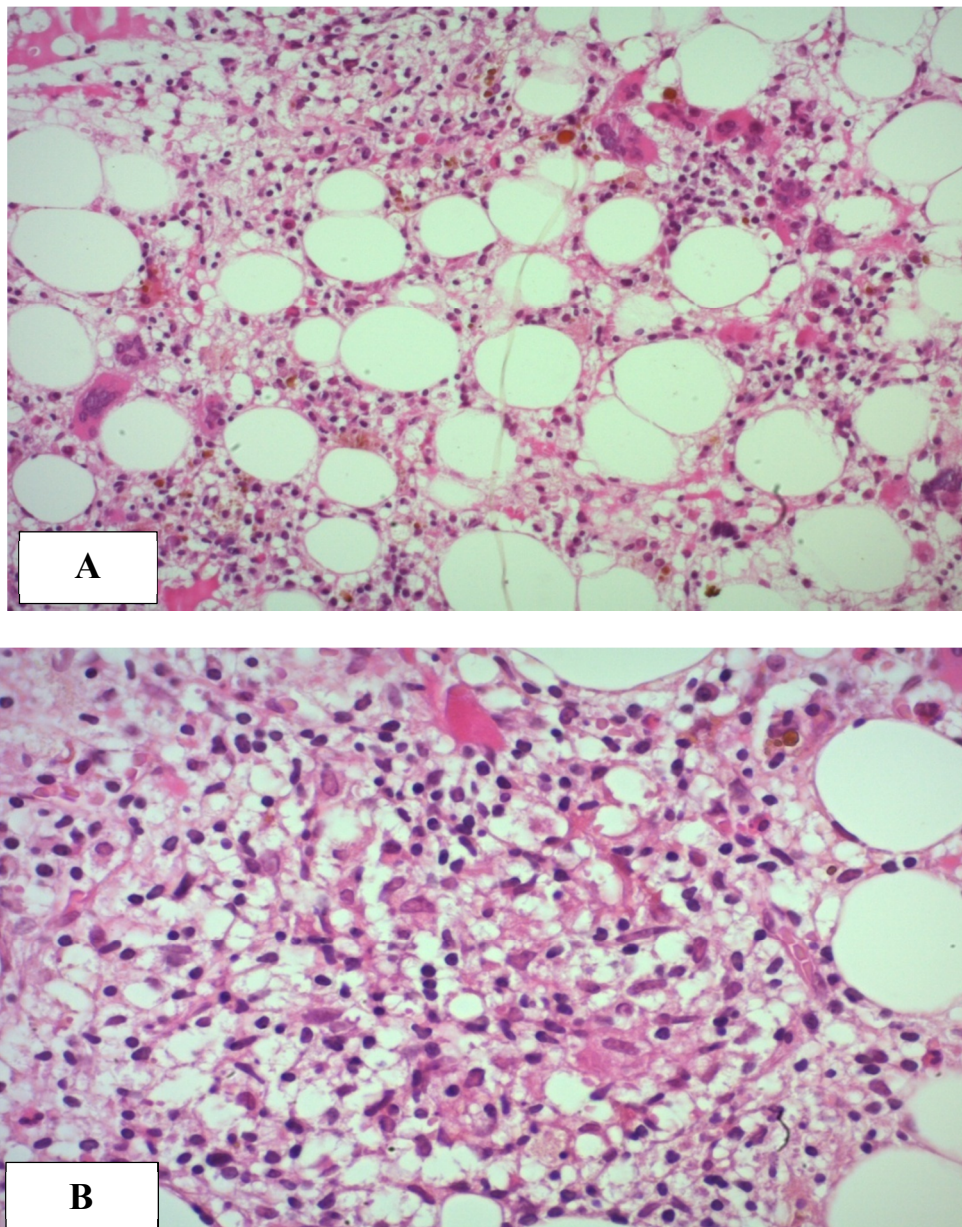
## **B. Lésions inflammatoires de la moelle osseuse**

Qu'il s'agisse de foyers de nécrose, de granulomes histiocytaires ou épithélioïdes (**Figure 22**), d'histiocytose érythrophagocytaire, ces lésions s'observent habituellement au cours de diverses infections bactériennes, virales, mycosiques ou parasitaires (**Figure 23**). Elles peuvent être focales, passant inaperçues en cytologie. Des lésions morphologiques identiques peuvent être induites par des agents étiologiques différents et un même agent étiologique peut être responsable de lésions différentes. La recherche d'agents pathogènes est de ce fait un souci constant puisqu'elle va orienter le traitement mis en œuvre. Elle repose sur des colorations spéciales (PAS, Bleu Alcian, Ziehl-Neelsen Grocott) (**Figure 24**), voire sur des techniques d'immunohistochimie, d'hybridation in situ ou même de polymérisation en chaîne (PCR).

À côté des multiples agents infectieux, il faut insister sur le fait que certaines de ces réactions inflammatoires peuvent aussi être induites par des proliférations tumorales (lymphomes non hodgkiniens, lymphome de Hodgkin, métastases), être liées à la prise de médicaments ou apparaître après transplantation de moelle osseuse (3).

Dans notre série d'étude, nous avons répertorié :

- 69 cas d'hyperplasies médullaires.
- 15 cas d'hypoplasie légère.
- 4 cas d'une leishmaniose avec un âge moyen est de 24,5 ans présentant une pancytopénie arégénérative associée à une hépatosplénomégalie dans les 3 cas, 1 cas présentait une altération de l'état général associée à une fièvre et une pancytopénie.

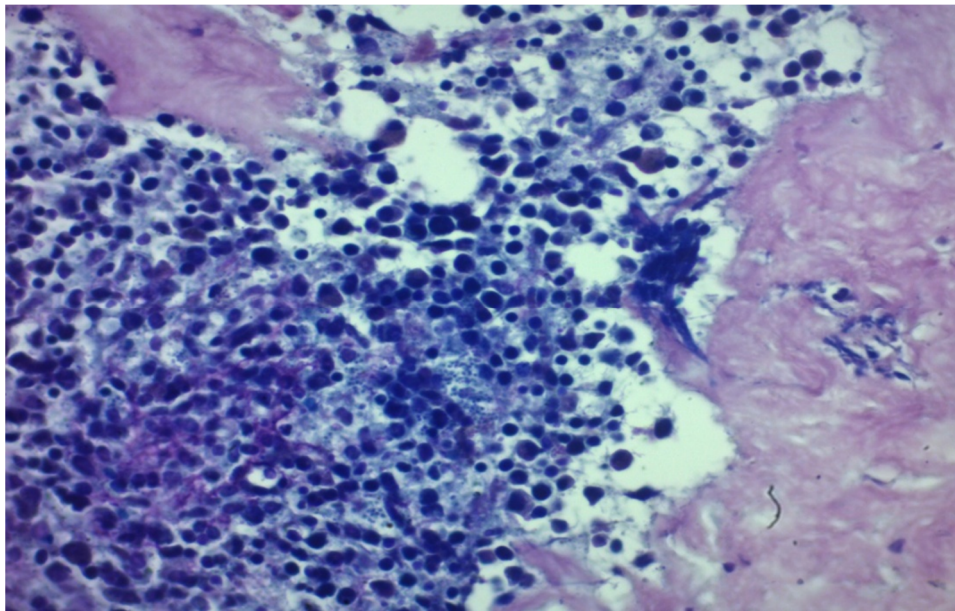
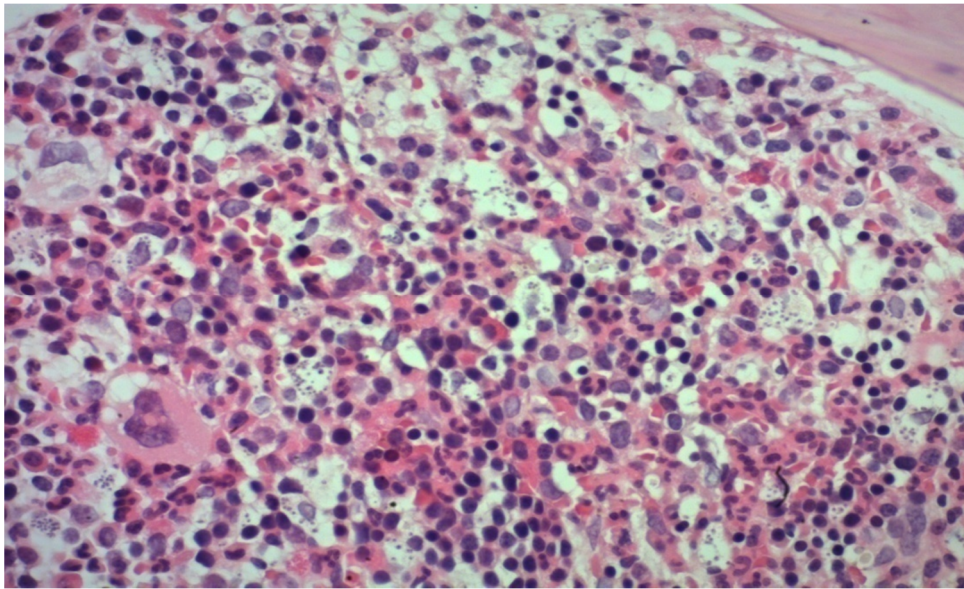


**Figure 22 . Infection rétrovirale.**

A. HE X 20: Hypoplasie médullaire avec dysmégacaryopoïèse.

B. HE x 40 : Granulome épithéloïde.

(Archives du service d'Anatomie Pathologique Hôpital Ibn Sina)

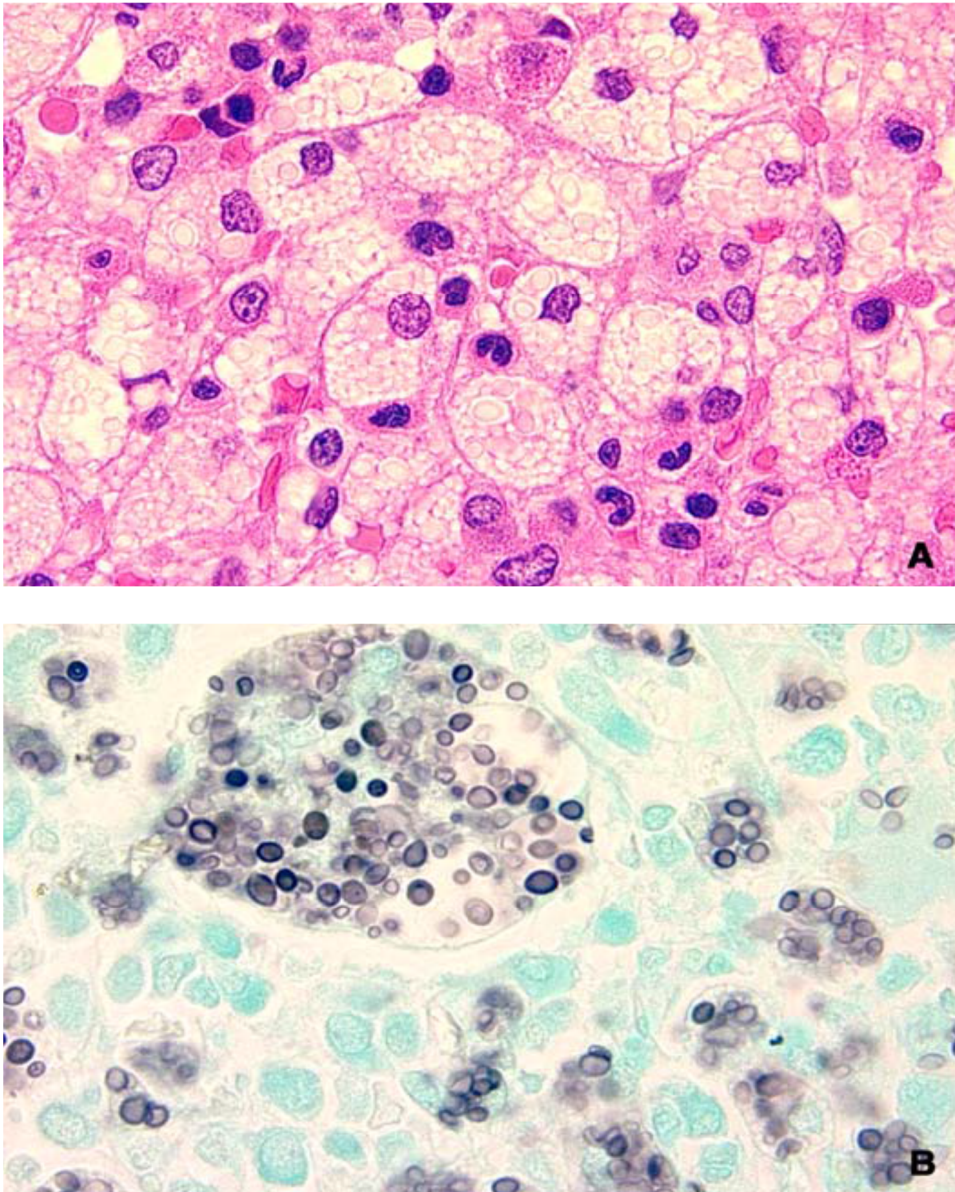


**Figure 23:** Leishmaniose médullaire :

A. Corps de leishmanie HE x 40

B. Corps de leishmanie Giemsa x 40

**(Archives du service d'Anatomie Pathologique Hôpital Ibn Sina)**



**Figure 24.** Cryptococcose chez un patient VIH+.

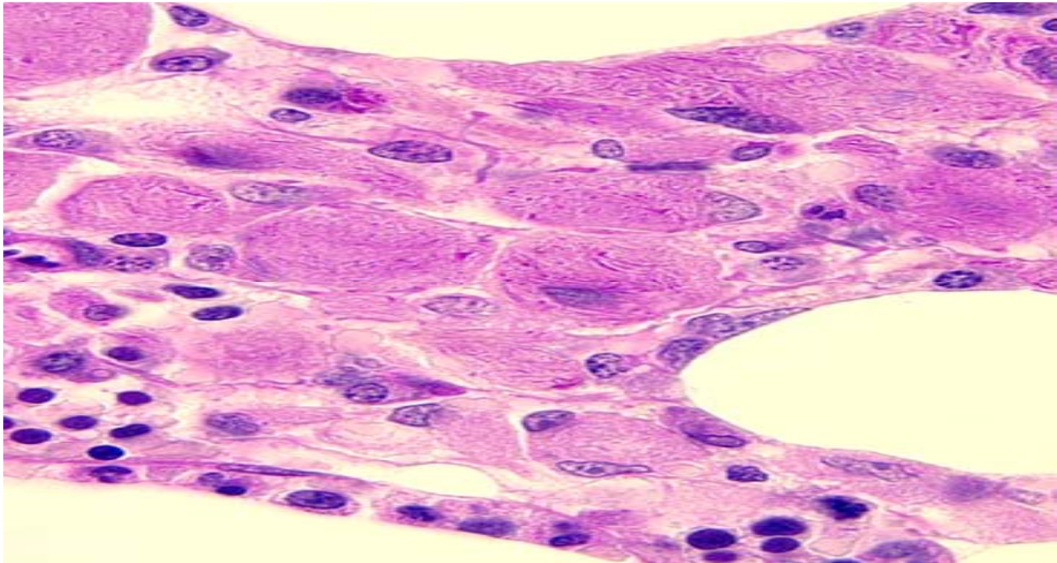
A. HES : nombreuses levures dans les macrophages.

B. Grocott : meilleure caractérisation des levures colorées en noir avec cette technique (3)

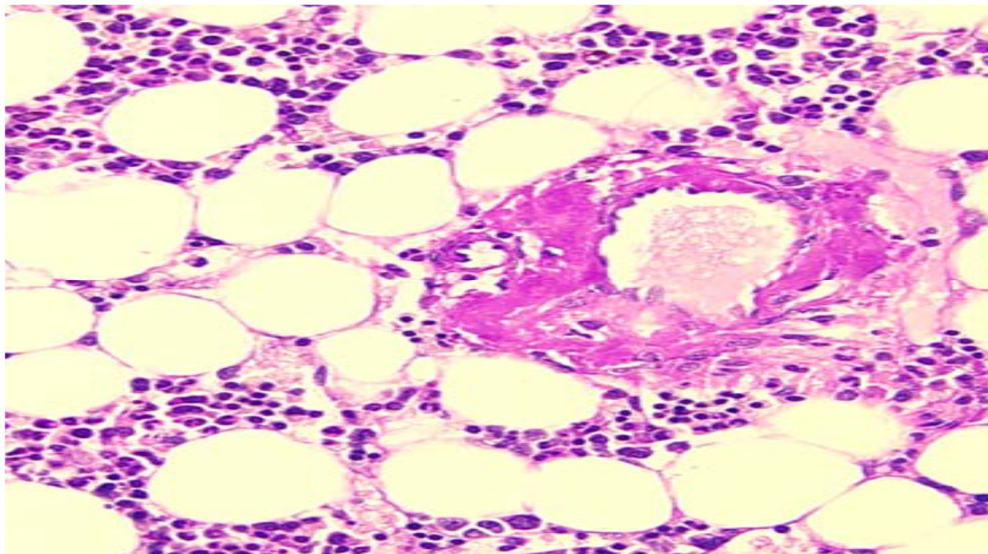
## **C. Maladies par surcharge**

La biopsie ostéomédullaire est plus appropriée que le myélogramme dans le diagnostic des maladies par surcharge, qu'elles soient cellulaires (maladie de Gaucher) (**Figure 25**) ou extracellulaires (amylose) (**Figure 26**).

Deux grandes variétés de maladie par surcharge peuvent être distinguées : d'une part les surcharges cellulaires, essentiellement dans les histiocytes, d'autre part les surcharge extracellulaires, dans le tissu conjonctif interstitiel, les membranes basales et les parois vasculaires. La BOM permet de découvrir ces deux variétés de maladie par surcharge et de préciser la nature des substances qui s'accumulent.



**Figure 25** : Maladie de Gaucher (PAS) Accumulation de macrophages dont le cytoplasme, d'aspect lamellaire, et très évocateur de cette maladie (3).



**Figure 26** : Amylose (PAS). Épaississement de la paroi d'un vaisseau par des dépôts de substance amyloïde(3).

## **1. Histiocytoses de surcharge**

Ces affections ont en commun de comporter une accumulation d'histiocytes attirés et maintenus sur place par l'apparition dans le tissu médullaire de dépôts de substances diverses, anormaux par leur quantité ou à la fois leur qualité et leur quantité. Les histiocytes vont phagocyter ces substances, les digérer, le plus souvent partiellement, d'où leur accumulation dans le cytoplasme.

- Histiocytose hemosidérinique.
- Histiocytoses anthracosiques et anthracosilicotiques.
- Histiocytoses iatrogènes.
- Histiocytoses lipophagiques.
- Maladies de surcharge primaires par déficit enzymatique (maladie de Gaucher).
- Histiocytoses de surcharge secondaires.
- Histiocytose par accumulation de cristaux d'immunoglobines.
- Histiocytose avec cristaux de Charcot-Leyden.

## **2. Maladies par surcharge interstitielle**

Il s'agit de maladies ayant en commun le dépôt de protéines diverses dans le milieu intercellulaire.

### **a. Amyloïdose**

Elle se caractérise par le dépôt, dans le tissu conjonctif et la paroi des artérioles ou le long des membranes basales des capillaires, d'une substance éosinophile, homogène, vitreuse, acellulaire. Ces dépôts amyloïdes doivent être

distingués des dépôts hyalins accompagnant certaines fibres. Pour cela, les colorations spéciales de l'amylose – Rouge Congo avec biréfringence en lumière polarisée, cristal violet et thioflavine T examinée en lumière ultraviolette – sont indispensables. Ces dépôts peuvent correspondre à différentes protéines. L'une des plus fréquentes est représentée par des chaînes légères d'immunoglobulines (amyloïdose AL). Dans l'amyloïdose systémique, les dépôts peuvent réaliser trois aspects principaux.

- Amyloïdose vasculaire.
- Amyloïdose extravasculaire focale.
- Amyloïdose extravasculaire diffuse.

Ces trois variétés topographiques peuvent correspondre à une amyloïdose systémique primaire, le plus souvent de type AL. Environ un tiers des patients présentent une plasmocytose autour de 10% qui est polytypique. Les deux autres tiers sont associés à une plasmocytose plus importante, jusqu'à 30-50%, monotypique, correspondant habituellement à une amyloïdose compliquant un myélome plasmocytaire ou un lymphome lymphoplasmocytaire. Plus rares actuellement sont les amyloïdoses secondaires à une maladie chronique inflammatoire (tuberculose) ou dysimmunitaire (polyarthrite rhumatoïde) ou à divers cancers.

#### **b. Maladie des dépôts de chaînes légères ou lourdes**

Cette maladie se définit par des dépôts sur les membranes basales, en particulier vasculaires (Syndrome de Randall), soit de chaînes légères, soit de chaînes lourdes, soit d'immunoglobulines complètes. Ces lésions sont

habituellement associées à une gammapathie monoclonale de signification indéterminée ou à un myélome plasmocytaire (5).

L'histologie montre des dépôts interstitiels d'un matériel pâle, faiblement éosinophile, amorphe, associées à une plasmocytose en nids d'importance variable.

C'est en fait l'IHC qui confirme le diagnostic en révélant la présence de dépôts de chaînes légères, de chaînes lourdes ou d'une immunoglobuline complète monotypique sur les membranes basales des vaisseaux, surtout artérioles et capillaires, et sur la trame de soutien de la MO.

### **c. Transformation gélatineuse de la moelle osseuse**

Cette affection se caractérise par l'apparition entre les adipocytes de dépôts de matériel finement granulaire ou fibrillaire, associées à des zones d'hypoplasie ou d'aplasie.

Ce matériel interstitiel est éosinophile, gris rosâtre à rose jaunâtre, faiblement PAS positif et apparaissant métachromatique avec les colorations de Giemsa et au bleu alcian.

Ces dépôts s'associent à une diminution du nombre des adipocytes et de leur taille, ainsi qu'à une hypoplasie, voire aplasie des cellules hématopoïétiques. Des lymphocytes dispersés, de petits nids de plasmocytes souvent juxtavasculaires, des histiocytes contenant de l'hémosidérine peuvent être visibles. La trame de soutien est normale dans ces foyers (1).

Les étiologies de la transformation gélatineuse de la moelle osseuse (**Figure 27**) sont nombreuses et dominées par les états de dénutrition majeure. L'anorexie mentale est l'étiologie la plus souvent retrouvée dans la littérature. Les atteintes hématologiques y sont fréquentes ; outre la TGMO, anémie, acanthocytose, leuconéutropénie et thrombopénie ont été rapportées (6).

La TGMO peut aussi être la conséquence d'autres affections comportant une dénutrition importante (cancers, malabsorption, infections chroniques : leishmaniose, tuberculose...) (7).

Il est des situations plus rares où la TGMO est observée sans dénutrition majeure.

- **Le lupus érythémateux disséminé** : Ng et al (8) rapportent trois cas de TGMO sur une série de 30 patients lupiques présentant une pancytopénie ; deux d'entre eux sont cachectiques et le dernier a un poids normal et présente une tuberculose pulmonaire.

La pathogénie est inconnue (9).

- **Le myxœdème** : Savage et Sipple (10) rapportent l'observation d'une femme présentant une hypothyroïdie sévère associée à une transformation gélatineuse de la moelle sans état cachectique faisant parler de « myxœdème médullaire ».

Le mécanisme pathogénique évoqué est imprécis.

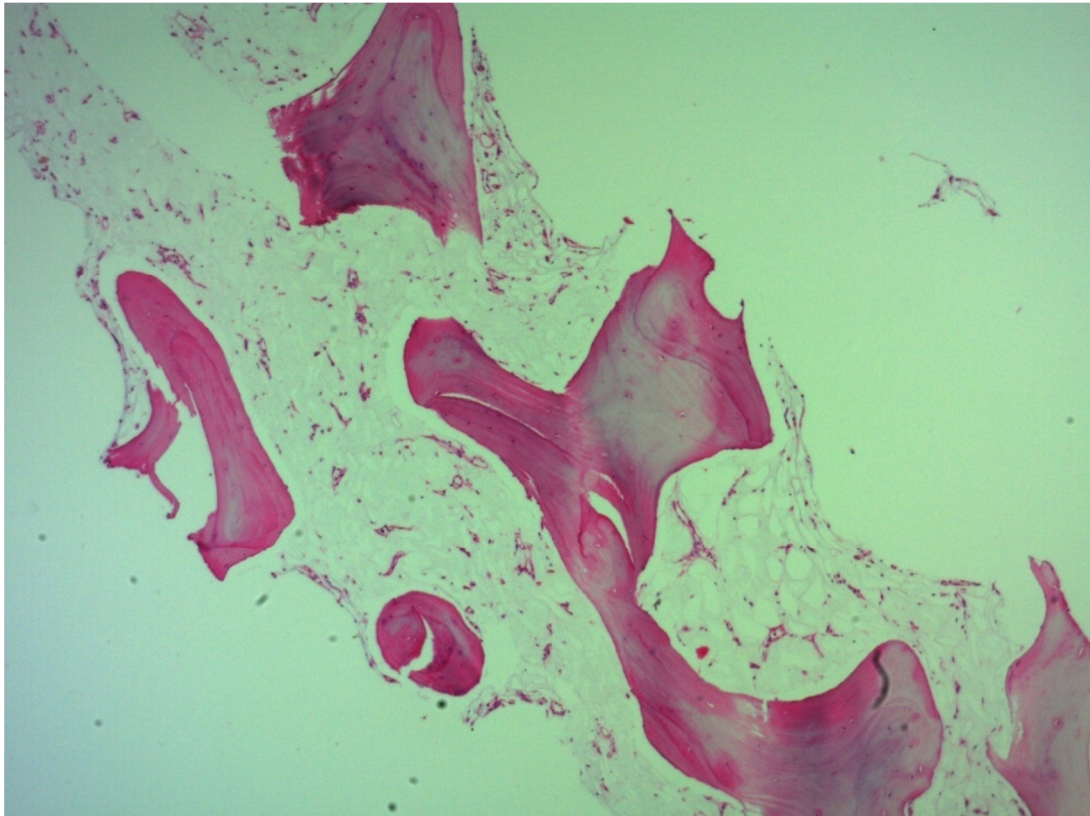
Plusieurs études expérimentales réalisées sur cultures de fibroblastes provenant de la peau tibiale de sujets myxœdémateux montrent qu'une substance sérique (peut être la somatomédine) stimule la synthèse d'acide hyaluronique par les fibroblastes.

- **Les leucémies aiguës** : De rares observations rapportent cette association (leucémie aigue myéloïde dans un cas, leucémie aigue indifférenciée dans l'autre). Dans les deux situations, il n'existe pas de dénutrition majeure et les mécanismes pathogéniques évoqués sont de deux ordres :

- Synthèse de GAG par les cellules blastiques.
- TGMO induite par la chimiothérapie.

- **Le sida** : Plusieurs auteurs font état de transformation gélatineuse de la moelle osseuse au stade de la séroconversion ou de la maladie. Ainsi, Mehta et al rapportent l'existence de 22 TGMO (soit 29%) sur une série de 75 patients malades du sida chez lesquels une BOM a été réalisée soit pour explorer une cytopénie, soit pour rechercher ou faire le bilan d'extension d'un lymphome malin. Outre la fréquence élevée de cette lésion, les auteurs soulignent l'importance plus grande de l'anémie chez ce type de patients. Ils montrent aussi que le matériel gélatineux est constitué non seulement d'acide hyaluronique mais aussi de glycosaminoglycanes sulfatés contrairement aux autres TGMO où seul l'acide hyaluronique est élevé. Ils constatent enfin que le microenvironnement médullaire est beaucoup plus altéré chez les patients « sida-maladie » avec la présence d'une fibrose réticulinique, de sinusoides et de mégacaryocytes altérés(11).

Dans notre série, nous avons retrouvés 1 seul cas de transformation gélatineuse de la moelle osseuse présentait un syndrome tumorale associée à une anémie normochrome normocytaire arégénérative et une lymphopénie.



**Figure 27** : Transformation gélatineuse de la moelle osseuse.

(Archives du service d'Anatomie Pathologie hôpital Ibn Sina)

## **D. Néoplasies myéloprolifératives (NM)**

La classification de l’OMS 2008 ne parle plus de syndrome myéloprolifératif chronique mais de néoplasie myéloproliférative (**Annexe 3**).

La classification OMS reconnaît plusieurs entités dans ce groupe :

- Polyglobulie primitive ou maladie de Vaquez.
- La leucémie myéloïde chronique BCR-ABL1 positive.
- La leucémie chronique à neutrophiles.
- La thrombocytémie essentielle.
- La myélofibrose idiopathique (splénomégalie myéloïde).
- La leucémie chronique à éosinophiles, sans autres spécification.
- Les mastocytoses (**Annexe 4**).
- Les néoplasies myéloprolifératives non cassables (12).

Dans la nouvelle classification OMS des pathologies myéloïdes qui paraîtra probablement en 2017, les mastocytoses ne seront plus considérées comme un sous-groupe de néoplasies myéloprolifératives mais seront classées à part (13).

Les néoplasies myéloprolifératives (NM) sont un groupe d’hémopathies, survenant essentiellement chez l’adulte, liées à une anomalie clonale de la cellule souche hématopoïétique. elles se développent à partir des cellules souches de la moelle osseuse, comportant des précurseurs des lignées granuleuse, érythroblastique, mégacaryocytaire, histio-monocytaire (1, 14, 15).

Leur diagnostic repose sur l'étude cytologique du sang et de la moelle, la cytogénétique, la biologie moléculaire. Elles se caractérisent par l'accumulation sanguine et médullaire de cellules différenciées :

- Granuleuses : leucémie myéloïde chronique (LMC).
- Erythroblastiques : polyglobulie primitive.
- Mégacaryocytaires : thrombocytémie essentielle (TE).
- Des trois lignées : myélofibrose idiopathique (MFI).

Ces affections chroniques, les plus fréquentes, peuvent évoluer secondairement vers une leucémie aiguë (LA) (3).

Le rôle de la BOM est important pour le diagnostic, et surtout l'évolution, le degré de fibrose et décèle éventuellement une transformation blastique focale.

•Cas où la BOM est nécessaire :

La BOM lors du diagnostic est nécessaire dans la thrombocytémie essentielle, la myélofibrose (idiopathique ou secondaire à une autre néoplasie myéloproliférative) et la mastocytose systémique.

### **1. Leucémie myéloïde chronique (LMC)**

La LMC est caractérisée par une prolifération prédominante de la lignée granuleuse et une évolution presque constante vers une leucémie aigue (LA) (16). Elle peut survenir à tout âge, mais surtout dans les 5<sup>e</sup> et 6<sup>e</sup> décennies, avec une légère prédominance masculine (17).

Elle est définie par une anomalie cytogénétique, le chromosome Philadelphie (Ph) [t (9 ; 22) (q34 ; q11)], présent dans 95% des cas, et son équivalent moléculaire, le réarrangement BCR/ABL, marqueur spécifique de l'affection, retrouvé dans 100% des cas et recherché par PCR.

Le début est insidieux et la phase chronique dure en moyenne 4 à 5 ans. Elle se traduit par une hyperleucocytose neutrophile majeure (20 à 500 g/l) avec myélémie (20 à 50%), et souvent une basophilie et une éosinophilie. Une anémie modérée est fréquente. Une thrombocytose peut y être associée, inférieure à 1000 g/l Puis survient habituellement une phase d'accélération, plus ou moins réfractaire aux traitements, et ensuite une phase de transformation en LA. La survie médiane est de 5 à 7 ans (1).

Le diagnostic repose sur l'hémogramme et le myélogramme qui est nécessaire au diagnostic pour :

- définir le pourcentage de blastes (phase d'accélération ou blastique débutante) (18).
- réaliser le caryotype et l'étude moléculaire (18).

Il est affirmé par l'examen cytogénétique et moléculaire (19).

La BOM a un rôle important dans le bilan initial et au cours de l'évolution en précisant notamment le degré de la fibrose et le pourcentage et la localisation d'éventuels blastes.

La plupart des cas de LMC en phase chronique sont diagnostiqués avec l'hémogramme et la détection du chromosome Philadelphie t(9;22) (q34.1;q11.2), ou plus spécifiquement de l'anomalie moléculaire BCR-ABL1. Cependant une aspiration médullaire est indispensable pour obtenir suffisamment de matériel pour obtenir un caryotype complet et pour confirmer morphologiquement la phase chronique (18).

En phase chronique, la MO est fortement hypercellulaire, avec une quasi disparition des adipocytes dès le stade précoce. Il existe une très importante hyperplasie de la lignée granuleuse neutrophile. Celle-ci est normalement différenciée jusqu'aux polynucléaires, sans hiatus ni dysplasie notable. Les éléments en cours de maturation forment des manchons paratrabéculaires et périvasculaires. Parfois des plages exclusivement faites de myélocytes sans éléments plus matures peuvent également se voir au centre d'un ou de plusieurs espaces médullaires et ne doivent pas être interprétées comme des territoires blastiques. La déviation gauche est variable, les myéloblastes et promyélocytes restent en principe inférieurs à 10%. Le nombre des éosinophiles est souvent augmenté.

La lignée érythroblastique est constamment hypoplasique, de façon relative et absolue. Il s'agit d'une caractéristique morphologique constante sur BOM, indispensable au diagnostic de LMC non traitée. La lignée mégacaryocytaire est normale, ou bien hyperplasique avec des éléments restant toujours dispersés, tantôt de morphologie normale, tantôt et plus souvent de petite taille à noyaux hypo ou monolobés. Des macrophages contenant différents débris cellulaires et des hématies sont souvent présents. Ils témoignent d'une importante destruction cellulaire intramédullaire. Il peut s'y associer des histiocytes montrant des

signes de surcharge. Le réseau réticulinique est densifié dès le bilan initial dans environ 30% des cas, surtout dans les formes riches en mégacaryocytes.

La phase d'accélération est caractérisée par un ou plusieurs des signes suivants : apparition ou accentuation de la fibrose, présence d'une dysgranulopoïèse, prolifération de petits mégacaryocytes dystrophiques en amas. Elle ne sera affirmée que si le nombre de blastes est compris entre 10 et 20%.

La phase de transformation ou d'acutisation se manifeste par une prolifération blastique soit diffuse, soit en foyers. Dans ce dernier cas, on parle de transformation même si le reste de la BOM présente un aspect de phase chronique. Les cellules blastiques sont en général faciles à reconnaître lorsqu'elles sont monomorphes et regroupées. Ce sont des cellules de taille moyenne, au noyau arrondi, à la chromatine claire, avec un nucléole moyen central et un cytoplasme amphophile ou basophile, dépourvu de granulations. Elles sont moins évidentes à identifier lorsqu'elles sont peu nombreuses et dispersées. La caractérisation des blastes est beaucoup plus fiable sur l'examen des étalements de l'aspiration médullaire. Il s'agit d'une leucémie aigue myéloïde (LAM) chez deux tiers des patients, d'une leucémie aigue lymphoblastique (LAL), le plus souvent B, chez les autres. La BOM n'est pas toujours nécessaire au diagnostic d'acutisation. Elle s'avère indispensable lorsqu'elle est suspectée mais que le nombre de blastes dans le sang et sur le myélogramme reste insuffisant pour l'affirmer, soit en raison d'une transformation blastique médullaire focale, soit en raison d'une fibrose avec ponction médullaire blanche.

L'immunohistochimie n'a pas d'intérêt pour le diagnostic de LMC en phase chronique. En phase d'accélération, l'anticorps anti CD 34 peut être utile pour l'identification et la quantification des blastes, encore que sa positivité soit ici inconstante. En phase d'acutisation, l'IHC a le même rôle que dans les LA (1).

Dans notre contexte la BOM est encore réalisée dans un but diagnostique, en effet dans notre série ce diagnostic a été porté chez 10 patients dont l'âge moyen était de 45ans.

- Dans 8 cas la biopsie était réalisée chez des patients présentant une hyperleucocytose avec prédominance de polynucléaires neutrophiles associée à un syndrome anémique.
- Dans 1 seul cas, une lymphocytose et une anémie macrocytaire étaient notées,
- Le dernier cas, concernait un patient ayant une bicytopénie.

Ceci nous amène à revoir les indications de la BOM, en particulier dans la LMC.

## **2. Polyglobulie primitive (maladie de Vaquez)**

Dans cette NM, la prolifération prédomine sur la lignée érythroblastique, mais souvent également sur les trois lignées hématopoïétiques.

La PV survient chez des patients de 40 à 70 ans en moyenne, rarement avant l'âge de 20 ans, avec une certaine prédominance masculine. Le diagnostic repose sur les critères cliniques, hématologiques et biologiques, et l'élimination des causes de polyglobulie secondaire.

Les symptômes cliniques sont liés à l'hyperviscosité sanguine (manifestations thromboemboliques, céphalées, vertiges, paresthésies). Une splénomégalie est notée chez 70% des patients et une hépatomégalie chez 40%. La maladie évolue en deux phases. D'abord on note une phase de prolifération, dite « polyglobulique », caractéristique de la PV, dominée par l'augmentation de la masse circulante des hématies, l'élévation du taux de l'hémoglobine, l'hématocrite, du volume globulaire isotopique, et une saturation en oxygène supérieure à 92%. Il s'y associe souvent une hyperleucocytose et une hyperplaquettose. Puis apparaît progressivement, selon des délais variable, une phase d'épuisement de la MO, dite « polyglobulique dépassée », avec développement d'une fibrose médullaire responsable de cytopénie sanguine et de métaplasie myéloïde surtout splénique.

La BOM contribue à étayer la distinction entre une PV et une polyglobulie secondaire (20) caractérisée par l'absence d'anomalies architecturales et cytologiques des mégacaryocytes et la présence d'hémosidérine (**Fig 28 et 29**).

La PV est sous-diagnostiquée en utilisant le taux d'Hb comme cela est précisée dans la 4ème édition de la classification OMS 2008.

Dans la nouvelle édition, l'utilité de l'étude morphologique de la BOM comme critère reproductible pour le diagnostic de la PV est reconnue et de ce fait la BOM est actuellement considérée comme un critère majeur (2016).

➤ **La phase initiale polyglobulique**

La BOM montre dans la majorité des cas une hypercellularité marquée qui intéresse préférentiellement la série érythroblastique, mais aussi les séries granuleuse et préférentiellement mégacaryocytaire. La lignée érythroblastique est normalement différenciée et mature. L'hyperplasie granuleuse reste modérée, avec parfois une légère éosinophilie. Les mégacaryocytes sont nombreux, pléomorphes, associant des éléments de petite et de grande taille à noyaux hyperlobulés, avec quelques aspects dysplasiques. Ils se regroupent en amas. Les sinus sont nombreux et souvent ectasiés. Des agrégats lymphoïdes réactionnels sont présents dans 20% des cas environ. Le réseau réticulinique présente une densification modérée le plus souvent, parfois déjà accentuée. Il n'y a habituellement pas de sidérophages.

➤ **Phase «polyglobulique dépassée»**

L'aspect de la BOM est identique à celui de la MFI en phase avancée fibreuse, avec ou sans ostéomyélosclérose.

➤ **Transformation blastique**

Elle se manifeste soit sous-forme d'une LA typique, soit par l'apparition de foyers plus ou moins étendus de blastes, au sein d'une fibrose mutilante.

L'IHC est surtout utile pour l'identification des blastes en excès à l'aide du CD34, dans les cas où ils sont positifs pour ce marqueur (1).

Dans notre série, nous avons retrouvés 7 cas de polyglobulie de Vaquez sur une période de 5 ans. Les patients ont un âge moyen est de 37 ans ce qui ne rejoint pas la littérature puisque l'âge moyen du diagnostic est de 60 ans et les sujets de moins de 40 ans ne représentent que 5% des cas.

- 5 cas présentaient une polyglobulie de 19 à 22 g/dl.
- Dans un cas, la patiente était admise pour exploration d'ascite associée à une polyglobulie de 21 g/dl.
- 1 cas présentait une thrombose abdominale étendue du tronc porte, du tronc splénomésoraïque, de la veine mésentérique supérieure associée à une polyglobulie à 18 g/dl et une thrombocytose à 700000/mm<sup>3</sup>.

Les thromboses veineuses ou artérielles constituent la principale complication de la maladie (40% des cas au décours de l'évolution) et la principale cause de mortalité (15% des cas) selon la littérature (21) (**Annexe 5**) .

## CRITERES OMS 2008 POUR LE DIAGNOSTIC DE POLYGLOBULIE DE VAQUEZ

**Tableau 6**– Critères OMS 2008 pour le diagnostic de polyglobulie de Vaquez (22).

Le diagnostic repose sur l'association des deux critères majeurs et d'un critère mineur, ou du premier critère majeur et de deux critères mineurs en l'absence de mutation de *JAK2*.

### Critères majeurs

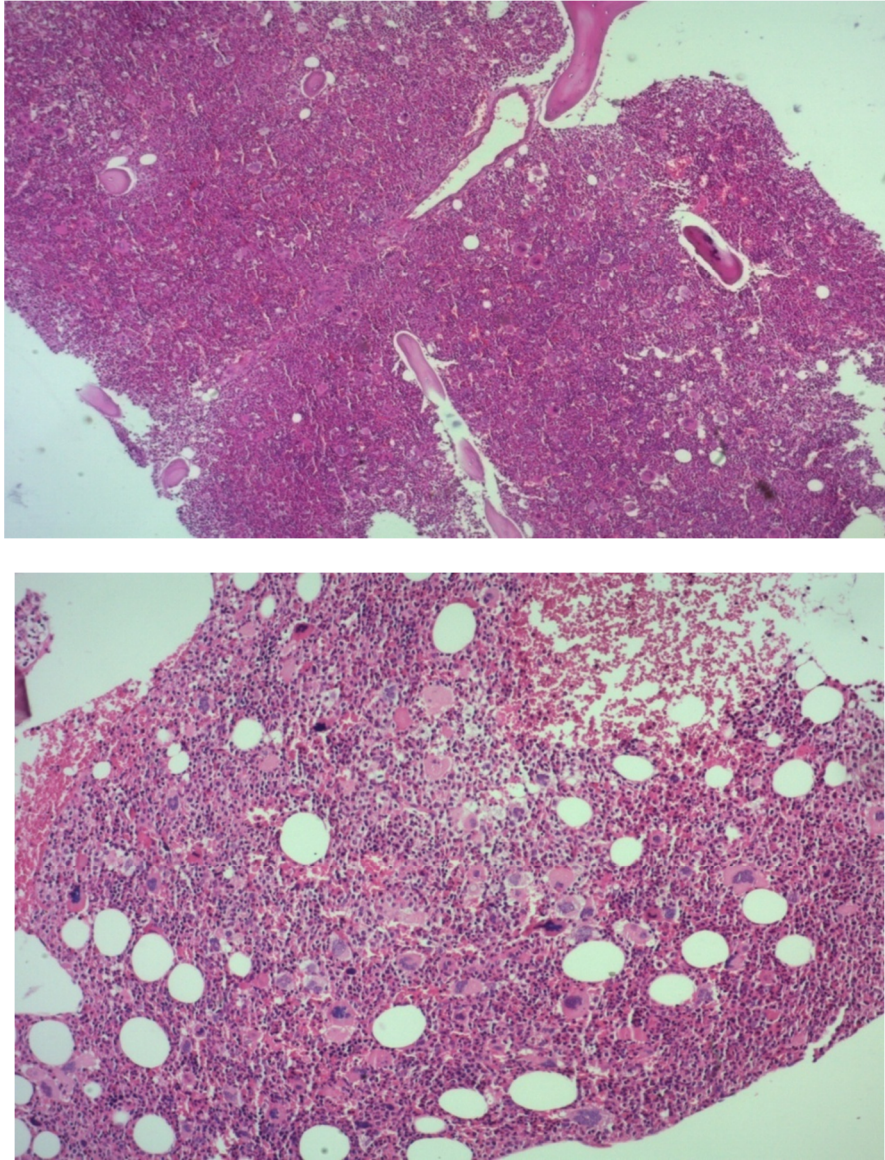
- 1 Hémoglobine > 18,5 g/l chez l'homme, et > 16,5 g/l chez la femme ou toute autre preuve de l'augmentation de la masse globulaire érythrocytaire\*.
- 2 Présence de *JAK2*V617F ou d'autres mutations fonctionnellement similaires (par exemple exon 12 de *JAK2*).

### Critères mineurs

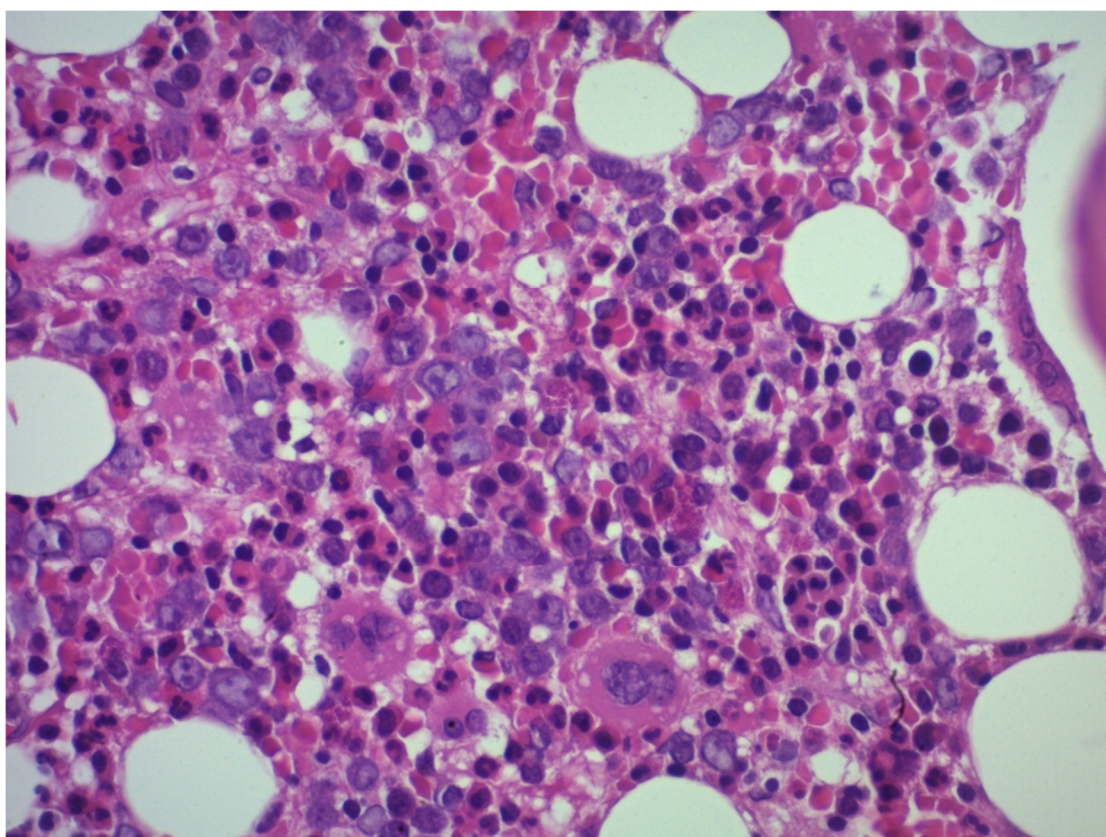
- 1 Biopsie médullaire montrant, en fonction d'âge, une hyperplasie cellulaire portant sur les lignées érythrocytaire, granulocytaire et mégacaryocytaire.
- 2 Taux d'érythropoïétine sérique au-dessous des valeurs normales de référence.
- 3 Pousse spontanée des progéniteurs érythrocytaires *in vitro*.

---

\* Hémoglobine ou hématocrite > 99ème percentile des valeurs de référence en fonction de l'âge, du sexe et de l'altitude de résidence OU Hémoglobine > 170 g/l chez l'homme, > 150 g/l chez la femme associée à la preuve d'une augmentation de 20 g/L par rapport aux valeurs antérieures et ne pouvant s'expliquer par la correction d'une carence martiale OU Masse globulaire érythrocytaire > 25 % de la valeur normale calculée.



**Figure 28:** Syndrome myélodysplasique : alternativement au faible grossissement HE x 5 et au moyen grossissement HE x 10  
(Archives du service d'Anatomie Pathologique hôpital Ibn Sina)



**Figure 29** : Syndrome myélodysplasique : dysérythroïèse  
et dysmégacaryoïèse (HE x 40).  
(Archives du service d'Anatomie Pathologique hôpital Ibn Sina)

### **3. Thrombocytémie essentielle (TE)**

Le diagnostic de thrombocytémie essentielle requiert en théorie l'analyse de la biopsie médullaire(23).

La recherche de la mutation V617F de JAK2 a fait son apparition alors qu'elle est d'un intérêt diagnostique faible (puisque présente chez environ 50% des patients seulement) mais elle peut être pronostique. La BOM peut être utile pour différencier une thrombocytémie essentielle d'une myélofibrose primitive au stade préfibrotique, différence assez subtile, mais qui peut avoir un impact pronostique (12).

L'aspect de la BOM dans la TE est souvent caractéristique (**Fig 30 et 31**). Les modifications peuvent cependant, parfois, n'être que minimales et insuffisantes pour affirmer une NM, malgré l'étude de plusieurs niveaux de coupe.

La cellularité globale de la MO est en règle modérément augmentée, mais elle peut être normale ou même diminuée. La lignée mégacaryocytaire est nettement prédominante. Les mégacaryocytes sont de grande taille, géants, à cytoplasme mature, à noyaux hyperlobulés non hyperchromatiques, sans dysplasie majeure, avec de nombreuses images d'empéripoïèse. Ils ont tendance à se grouper en amas autour des sinus et près des travées osseuses. Une discrète augmentation de la lignée érythroblastique et de la lignée granuleuse, sans dysplasie, peut être observée. La trame réticulinique est classiquement normale. Le fer est présent sans excès (1).

Le diagnostic différentiel comprend la thrombocytose secondaire, les autres néoplasies myéloprolifératives et les syndromes myélodysplasiques.

▪ **Thrombocytose secondaire** : Elle doit être éliminée de principe par les cliniciens sur le contexte clinique (carence en fer, splénectomie, infection, inflammation,...).

▪ **Autres néoplasies myéloprolifératives avec thrombocytose** : les autres néoplasies myéloprolifératives qui s'accompagnent de thrombocytose sont la leucémie myéloïde chronique, la polyglobulie primitive et la myélofibrose idiopathique au stade préfibrotique.

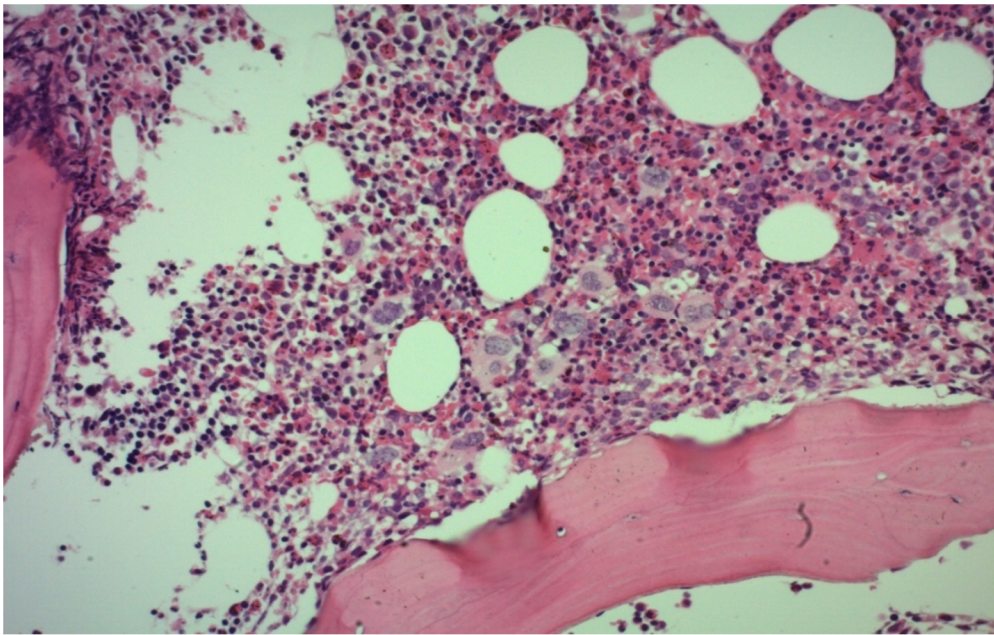
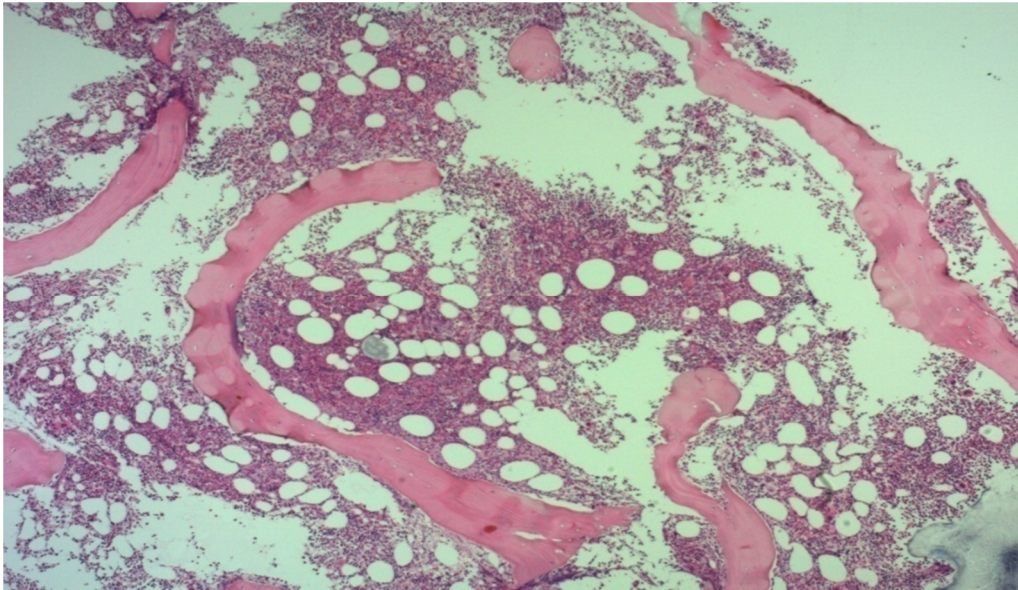
▪ **Syndromes myélodysplasiques** : Le syndrome avec délétion 5q isolée (del 5q-) s'accompagne habituellement d'une thrombocytose (12).

Dans notre étude nous avons compté 4 cas de thrombocytémie essentielle, et qui avaient une thrombocytose de plus de 1000000/mm<sup>3</sup> ce qui rejoint les critères de l'OMS 2008.

**CRITERES OMS 2008 POUR LE DIAGNOSTIC  
DE THROMBOCYTEMIE ESSENTIELLE (22)**

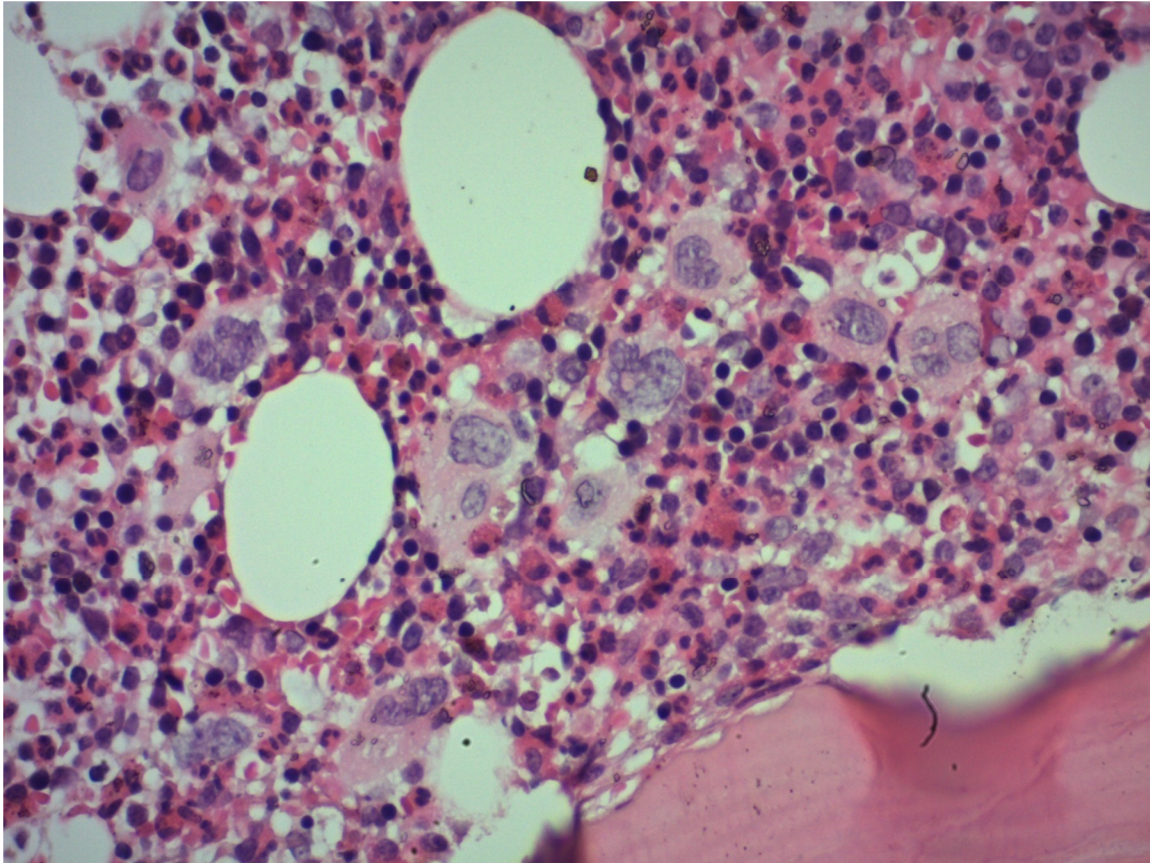
**Le diagnostic repose sur l'association des quatre critères.**

1. Augmentation persistante du nombre de plaquettes  $\geq 450$  g/l<sup>a</sup>.
  2. Prolifération, en biopsie médullaire, prédominant sur la lignée mégacaryocytaire et faite d'une majorité d'éléments mures et de grande taille. Pas d'augmentation significative de la granulopoïèse neutrophile ni de l'érythropoïèse et pas d'excès d'éléments immatures dans ces deux lignées.
  3. Absence des critères retenus par l'OMS en faveur du diagnostic de PV<sup>b</sup>, MFP<sup>c</sup>, LMC<sup>d</sup>, SMD<sup>e</sup> ou d'une autre maladie maligne de la lignée myéloïde.
  4. Démonstration de la mutation JAK2V617F ou d'un autre marqueur de clonalité, ou en l'absence de marqueur de clonalité : absence d'argument en faveur d'une thrombocytose réactionnelle<sup>f</sup>.
-



**Figure 30** : Thrombocytémie essentielle au faible grossissement HE x 5  
et moyen grossissement HE x 20

**(Archives du service d'Anatomie Pathologique hôpital Ibn Sina)**



**Figure 31 :** Thrombocytémie essentielle : mégacaryocytes dystrophiques  
en amas paratrabéculaire HE x 40

(Archives du service d'Anatomie Pathologique hôpital Ibn Sina)

#### **4. Myélofibrose idiopathique chronique (myélofibrose primitive)**

C'est une néoplasie myéloproliférative induisant à la phase d'état une fibrose médullaire réactionnelle massive, associée à une hématopoïèse extramédullaire (24).

Cette pathologie est un diagnostic d'exclusion des myélofibroses secondaires à d'autres néoplasies myéloprolifératives ou syndromes myélodysplasiques ainsi qu'à des myélofibroses liées à des pathologies inflammatoires, néoplasiques ou toxiques (12).

La biopsie ostéomédullaire (BOM) reste indispensable au diagnostic pour confirmer une fibrose (25), apprécier la cellularité et identifier la phase préfibrotique (**Fig 32**) (26).

Il existe une mutation V617F de JAK2 dans environ 50% des cas ainsi que parfois une mutation W515K/L de MPL.

Cette maladie est asymptomatique dans 30% des cas et elle s'accompagne classiquement d'une splénomégalie avec ou sans hépatomégalie, d'une anémie, d'une thrombocytose et d'une hyperleucocytose (27).

Sur le plan clinique et morphologique, on distingue classiquement 2 stades :

##### **➤ Stade précoce ou préfibrotique**

Il est caractérisé par une MO hypercellulaire avec une hyperplasie des lignées granuleuse et mégacaryocytaire prédominant sur la lignée mégacaryocytaire. Les mégacaryocytes sont de taille variable, d'aspect atypique

avec une chromatine densifiée et des noyaux nus regroupés en agrégats (« clusters ») denses. La fibrose est systématisée, souvent modérée à ce stade (12).

Le diagnostic avec une thrombocytémie essentielle (TE) peut être difficile (22).

➤ **Stade fibrotique**

Il est caractérisé par une myélofibrose mutilante avec une moelle osseuse hypercellulaire, normale ou hypocellulaire et une hypoplasie progressive des lignées érythroblastique et granuleuse. La prolifération mégacaryocytaire reste prédominante avec des atypies et des mégacaryocytes allongés entre les bandes de collagène, parfois difficiles à identifier. Les sinus médullaires sont dilatés avec une hématopoïèse intraluminaire. Le stade tardif évolue vers l'ostéosclérose avec néoformation osseuse et une moelle hypocellulaire avec des mégacaryocytes piégés (« trappés ») dans la fibrose (12).

Dans notre étude, nous avons retrouvés 28 cas avec un âge moyen de 51 ans. Chez :

- 12 cas présentaient une thrombocytose.
- 7 cas présentaient une pancytopenie.
- 5 cas présentaient une splénomégalie associée à une adénopathie ou plus.
- 2 cas présentaient une anémie normochrome normocytaire arégénérative non carencielle associée à une altération d'état général.
- 1 cas de polyglobulie.
- Et 1 seul cas était suivi pour myélofibrose et se présentait avec une anémie à 6 g/dl.

## CRITERES OMS 2008 POUR LE DIAGNOSTIC DE MYELOFIBROSE PRIMITIVE

**Tableau 7**– Critères OMS 2008 pour le diagnostic de myélofibrose primitive (22).

Le diagnostic nécessite la présence de trois critères majeurs et de deux critères mineurs.

### Critères majeurs

**1**Présence d'une prolifération mégacaryocytaire et d'atypies morphologiques\* habituellement accompagnées par la présence de fibrose réticulinique ou collagène, ou en l'absence de fibrose réticulinique significative, les anomalies morphologiques mégacaryocytaires doivent être accompagnées par une augmentation de la cellularité médullaire caractérisée par une prolifération granuleuse et souvent une érythropoïèse diminuée (c'est-à-dire phase cellulaire ou phase préfibrotique de la maladie).

**2**Absence de critères retenus par l'OMS en faveur du diagnostic de :  
PV<sup>a</sup>, LMC<sup>b</sup>, SMD<sup>c</sup>, ou d'une autre maladie de la lignée myéloïde.

**3**Démonstration de la mutation *JAK2V617F* ou d'un autre marqueur de clonalité (*MPLW515L/K*).OU, en l'absence de marqueur de clonalité, démonstration de l'absence d'argument en faveur d'une myélofibrose secondaire à une infection, à une maladie auto-immune ou à une condition inflammation chronique, une leucémie à tricholeucocytes ou autres néoplasmes lymphoïdes, affection néoplasique, myélopathies( toxiques) chroniques.

### Critères mineurs

**1**Leucoérythroblastose sanguine<sup>e</sup>.

**2**Augmentation des taux sériques de lactate déshydrogénase (LDH)<sup>e</sup>.

**3**Anémie<sup>e</sup>.

**4**Splénomégalie palpable<sup>e</sup>.

\* Eléments regroupés en amas denses, de taille variant de petite à grande, dont le rapport nucléo-cytoplasmique est anormal avec un aspect hyperchromatique, bulbeux ou irrégulièrement contourné des noyaux

a En présence d'une ferritinémie basse, l'exclusion d'une PV repose sur l'absence d'augmentation, après traitement martial, de l'hémoglobine ou de l'hématocrite au-dessus des valeurs définissant la polyglobulie. L'exclusion de la PV est basée sur les taux d'hémoglobine et d'hématocrite. La mesure du volume isotopique n'est pas requise.

b Requiert l'absence de BCR-ABL.

c Requiert l'absence de dysérythropoïèse et de dysgranulopoïèse.

d Les patients présentant des conditions de myélofibrose réactive ne sont pas exclus de myélofibrose primitive et le diagnostic doit être considéré si les autres critères sont remplis.

<sup>e</sup> Le degré de ces anomalies varie entre des valeurs juste au dessus de la normale jusqu'à des anomalies importantes.

## **CRITERES DIAGNOSTIQUES POUR LES MYELOFIBROSES SECONDAIRE POST-PV ET POST-TE**

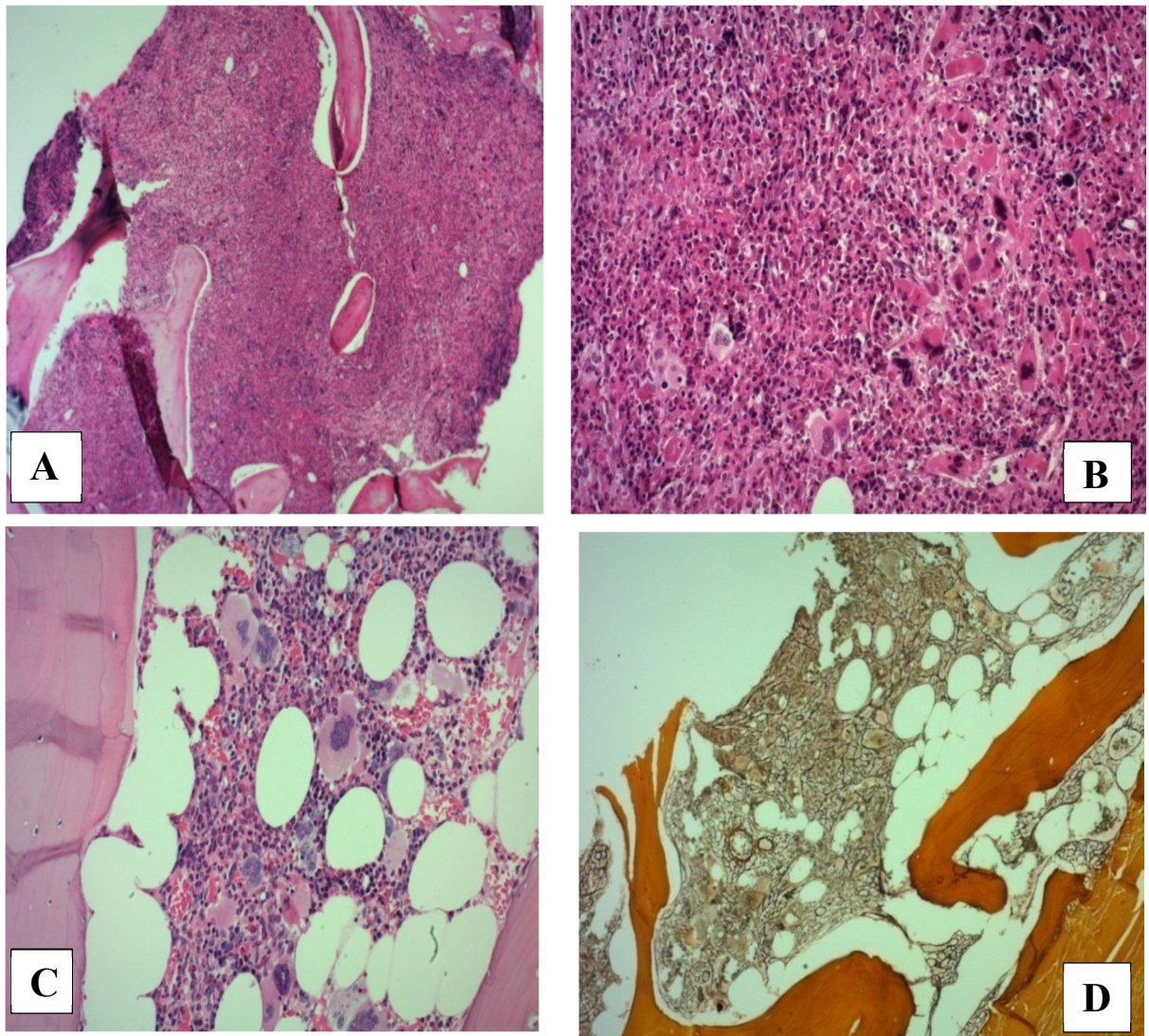
**Tableau8**— Critères diagnostiques pour les myélofibroses secondaires post-PV et post-TE(28).

### **Critères requis**

- 1** PV ou TE ancienne documentée selon les critères OMS.
- 2** Fibrose médullaire sur la biopsie ostéo-médullaire (grade 3-4 sur la classification standard).

### **Critères additionnels (2 sont requis)**

- 1** Anémie (ou perte des besoins en saignées pour la PV).
- 2** Erythromyélocytémie sanguine.
- 3** Augmentation de la splénomégalie supérieure ou égale à 5 cm (si déjà existante), ou apparition d'une splénomégalie.
- 4** Apparition d'un signe général : perte de poids > 10 % en 6 mois, sueurs nocturnes, fièvre inexplicée (> 37,5 °C).
- 5** Pour la TE : augmentation des lactates déshydrogénases.



**Figure 32 : Myélofibrose idiopathique**

A. HE x 5

B. HE x10

C. HE x 20

D. Réticuline x 10 : densification du réseau réticulinique

(Archives du service d'Anatomie Pathologique hôpital Ibn Sina)

## **E. Les syndromes myélodysplasiques**

- Le pathologiste doit rester très prudent avant d'affirmer un diagnostic de syndrome myélodysplasique (29).
- En effet, ce diagnostic est posé habituellement sur un myélogramme par le cytologiste hématologiste qui caractérise les signes cytologiques de myélodysplasie et l'analyse du caryotype médullaire est également capitale.
- Il s'agit habituellement de cytopénies touchant une ou plusieurs lignées hématopoïétiques avec une moelle le plus souvent riche liée à une hématopoïèse inefficace.
- La classification de l'OMS 2008 des syndromes myélodysplasiques reconnaît les entités suivantes:
  - Anémies réfractaires avec dysplasie unilignée
  - Anémie réfractaire avec ou sans sidéroblastes.
  - Neutropénie réfractaire.
  - Thrombocytopénie réfractaire.
  - Anémie réfractaire avec sidéroblaste en couronne.
  - Cytopénies réfractaires avec dysplasie multilignée.
  - Anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB) comportant entre 5 et 20% de blastes médullaires.
  - Syndrome myélodysplasique avec délétion de 5q isolée
  - Syndrome myélodysplasique inclassable.

- - Syndrome myélodysplasique de l'enfant (12).

L'étude histologique de la moelle osseuse donne des informations qui complètent celles de la cytologie sur la richesse cellulaire et la répartition des différentes variétés de cellules.

En particulier, elle permet d'étudier des modifications de l'architecture et de la distribution topographique des trois lignées (1, 30-32). Par exemple, les colonies érythroblastiques, surtout dans les anémies réfractaires, peuvent réaliser des plages anormalement grandes ou disloquées (**Fig.33 et 34**). D'autre part, les précurseurs granuleux, normalement présents au contact des travées osseuses, gagnent le centre des espaces médullaires, y formant des nids de taille variable. Des précurseurs myéloïdes (myéloblastes et promyélocytes) peuvent former des petits nids siégeant au centre des espaces médullaires et appelés « ALIP » (abnormal localization of immature precursors). La présence de ces nids d'ALIP a été considérée comme un facteur de pronostic défavorable. La nature de ces cellules immatures peut être difficile à apprécier sans immunohistochimie. Le diagnostic différentiel morphologique est en effet difficile avec des proérythroblastes, des myéloblastes ou des blastes. Enfin, le nombre de mégacaryocytes, dispersés ou en amas, peut être augmenté ou diminué.

La BOM permet de bien apprécier certaines modifications morphologiques signant une myélodysplasie. La dysérythropoïèse (**Fig. 33 et 34**) se traduit par l'augmentation de la taille des érythroblastes (aspect macroblastique) responsable d'une déviation vers la gauche de la moyenne de la taille des érythroblastes, ainsi que par des anomalies nucléaires (bi ou multinucléarité, fragmentation nucléaire ou caryorrhesis, noyaux lobules) et une augmentation

des dépôts d'hémosidérine. En revanche, les sidéroblastes en couronne ne sont pas visibles sur les coupes histologiques après inclusion en paraffine. La dysgranulopoïèse se traduit par des anomalies nucléaires de type « pseudo Pelger » (noyaux bilobés, en « lorgnon ») et une dégranulation. Ces altérations, moins bien visibles que sur les étalements cellulaires, peuvent aboutir à l'apparition de cellules dégranulées à ne pas interpréter comme des blastes. L'expression de CD34 est alors très utile à étudier.

La dysmégacaryocytopoïèse (**Fig.35**) est mieux visible sur coupes histologiques et les différentes modifications morphologiques sont très utiles pour le diagnostic de SMD : présence de petits mégacaryocytes (micro-mégacaryocytes) de taille voisine de celle d'un promyélocyte, montrant un noyau rond, clair, avec un nucléole bien visible, mégacaryocytes à noyau hypolobé ou avec de multiples petits noyaux.

La BOM permet, par l'appréciation de la richesse cellulaire, le diagnostic de SMD de type hypoplasique (31-33), (**Fig. 36 et 37**). Essentiellement reconnue grâce à la BOM, cette variété représente environ 10 % des SMD. Entre les adipocytes de la plupart des espaces médullaires, seules de rares cellules des trois lignées myéloïdes sont visibles accompagnées de macrophages contenant un peu de fer et de plasmocytes. Une ou plusieurs lignées présentent des troubles de maturation comme dans les cytopénies réfractaires avec dysplasie d'une ou de plusieurs lignées. D'autres cas représentent des formes hypoplasiques d'anémies réfractaires avec excès de blastes (voir ci-dessous).

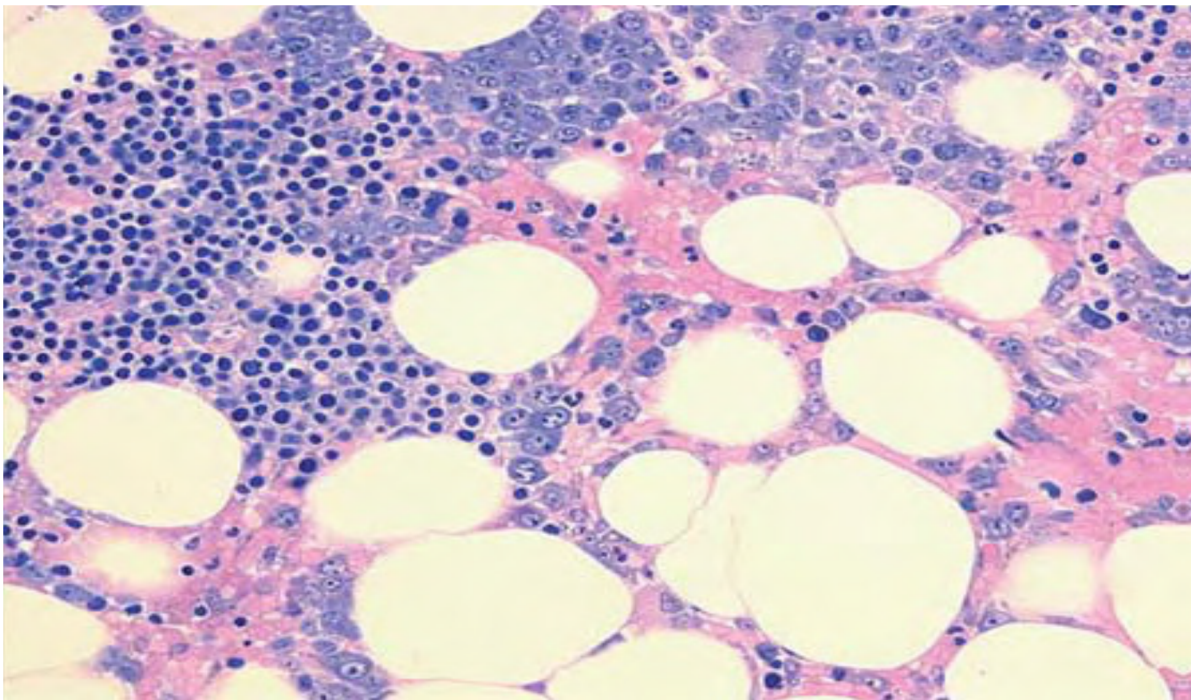
La BOM seule permet le diagnostic formel de fibrose médullaire (32-34) et donc celui de SMD avec fibrose. Une telle fibrose est observée dans environ 10 % des SMD. La fibrose est essentiellement collagène, habituellement systématisée avec des plages mutilantes d'importance variable. Il s'y associe une myélodysplasie d'au moins deux lignées myéloïdes. Cette variété de SMD correspond le plus souvent à une AREB en raison de la présence de blastes. La recherche par immunohistochimie de blastes CD34 positifs s'impose dans tout SMD avec fibrose, les blastes pouvant être difficiles à reconnaître au sein de la fibrose. Elle représente une forme particulière d'AREB de type 2 avec fibrose.

La BOM permet de reconnaître ce type de SMD qui peut être méconnu sur une simple ponction sternale et considéré comme un SMD sans blastose. La présence d'une fibrose peut en effet être responsable d'une ponction pauvre ou diluée ou même blanche et d'un mauvais décompte de la blastose en raison de la fibrose.

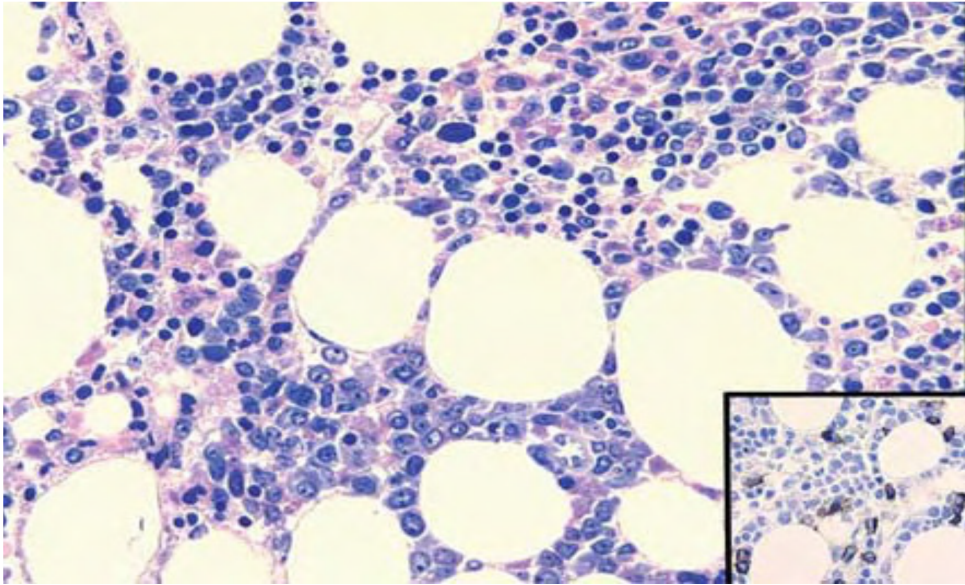
La BOM permet l'étude de l'angiogenèse médullaire dont l'appréciation pourrait être intéressante dans l'avenir.

La BOM permet de reconnaître la présence de blastes et d'apprécier leur nombre, leur répartition. Les blastes sont habituellement des blastes granuleux (myéloblastes) : noyau rond, chromatine claire, nucléole bien visible, cytoplasme peu abondant, sans ou avec peu de granulations. Parfois des bâtonnets d'Auer, fins, amphophiles, sont visibles dans un nombre variable de blastes. Lorsque les blastes sont rares, dispersés, sous-forme de cellules isolées, leur diagnostic sur coupe histologique peut être difficile. L'immunohistochimie est alors très utile (**Fig. 34, 37**) (35).

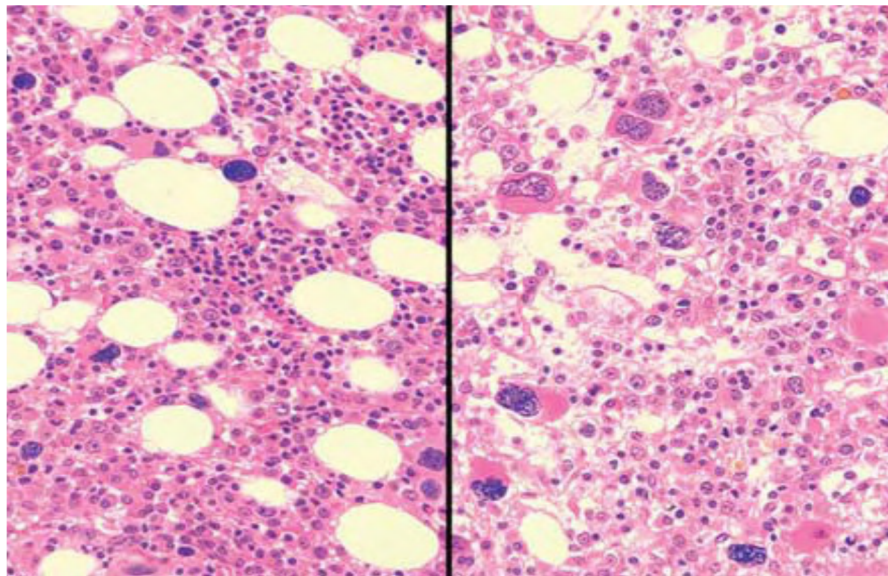
D'après notre série, nous avons noté 4 cas de syndrome myélodysplasique avec un âge moyen est de 69,5 ans. 3 cas présentaient cliniquement un syndrome anémique mal toléré avec une pancytopénie. Le 4<sup>ème</sup> cas présentait une anémie macrocytaire associée à une lymphopénie.



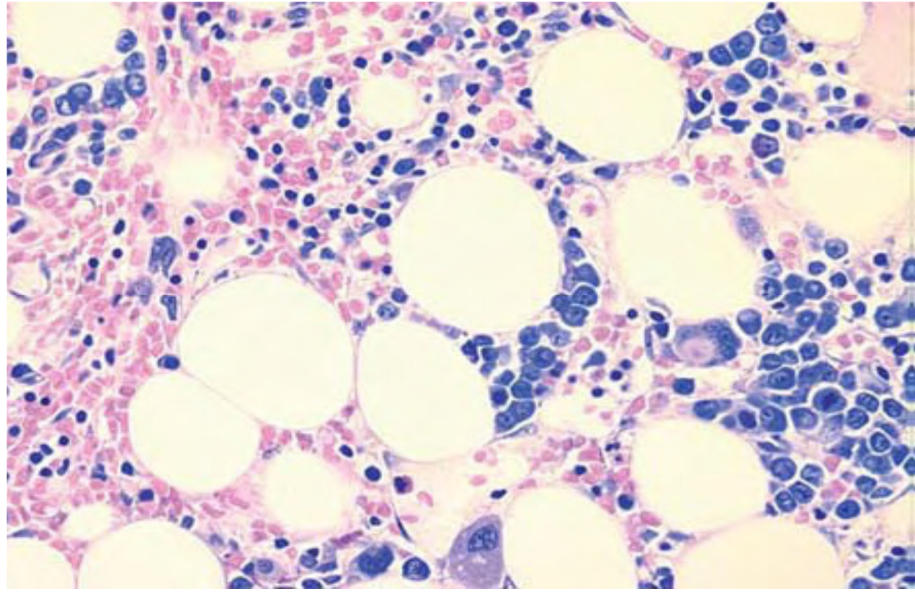
**Figure 33** : SMD hypoplasique (Giemsa). Dysérythropoïèse avec amas d'érythroblastes basophiles en maturation bloquée (35).



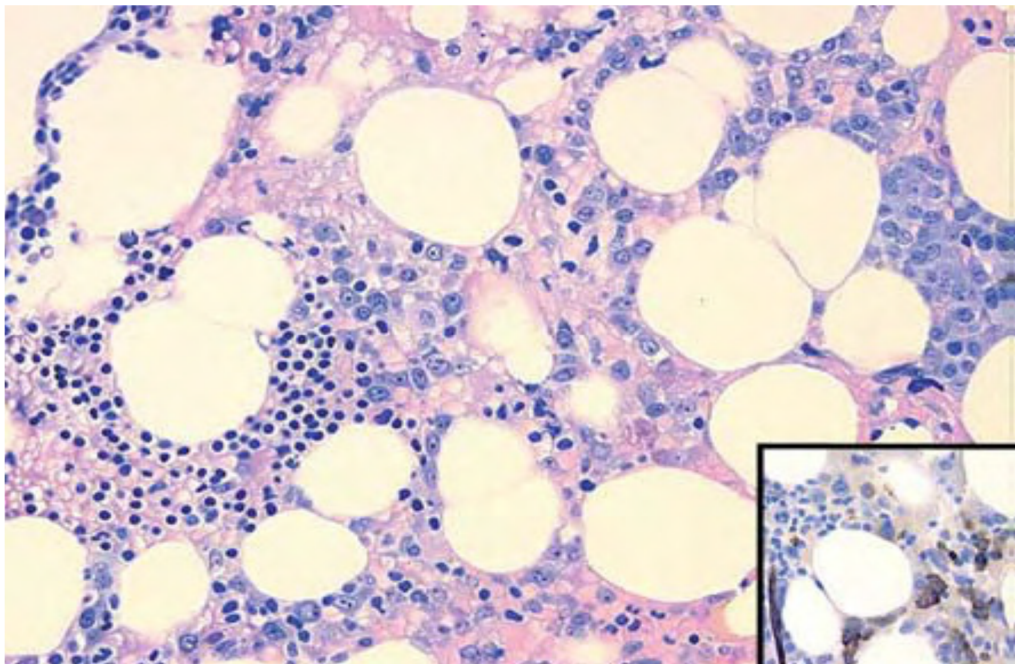
**Figure 34 :** Anémie réfractaire avec excès de blastes (Giemsa). Hyperplasie érythroblastique avec dysérythropoïèse. Blastes dispersés (en encart, positifs pour CD34) (35).



**Figure 35–** SMD avec deux territoires montrant une hyperplasie mégacaryocytaire avec troubles de maturation (35)



**Figure 36**– SMD hypoplasique avec excès de blastes (Giemsa). Moelle pauvre avec dysérythropoïèse, dysmégacaryopoïèse et excès de blastes dispersés (35).



**Figure 37**– Même cas que figure 5 (Giemsa). Dysérythropoïèse avec blastes dispersés (en encart, positifs pour CD34) (35)

## **F. Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM)**

La leucémie aiguë myéloïde (LAM) est un groupe très hétérogène de maladies rares présentant la plus forte incidence à un âge avancé. L'âge moyen de la maladie est de 72 ans, près des deux tiers de tous les patients atteints de LMA ont plus de 65 ans (36). Chez environ un tiers des cas, le diagnostic est précédé d'une autre maladie hématologique ou oncologique traitable (37).

Elles sont définies par l'expansion clonale de blastes myéloïdes dans la moelle osseuse, le sang ou d'autres tissus avec au moins 20% de blastes dans le sang ou la moelle osseuse (sauf anomalies récurrentes ou hyperplasie érythroblastique).

La classification OMS 2008 distingue les entités suivantes :

- Leucémie aiguë myéloïde avec anomalies génétiques récurrentes (translocations, inversions,...)
- Leucémie aiguë myéloïde sur syndrome myélodysplasique.
- Leucémie aiguë myéloïde post thérapeutique.
- Leucémie aiguë myéloïde sans autre spécification (avec différenciation minime, sans maturation, avec maturation, myélo-monocytaire, monoblastique, érythroïde, mégacaryoblastique, basophilique, panmyélose aiguë avec myélofibrose).
- Sarcome myéloïde.
- Proliférations myéloïdes de la trisomie 21.
- Néoplasies blastiques à cellules dendritiques plasmocytoïdes.

Dans la très grande majorité des cas, le diagnostic de leucémie aigue myéloïde est posé par l'examen cytologique de la moelle ou du sang, le phénotypage en cytométrie en flux, la cytogénétique et la génétique moléculaire(38).

La BOM est réalisée dans de rares cas d'échec de l'aspiration de moelle osseuse, dans les formes avec myélofibrose ou hypoplasiques.

Les blastes myéloïdes sont le plus souvent des cellules de taille moyenne, plus petites que les érythroblastes basophiles, avec un petit nucléole central.

Dans ces cas l'étude immunohistochimique avec l'anti-CD34 permet une évaluation de la topographie (l'existence de plages blastiques cohésives étant en faveur d'une acutisation) et de la quantification des blastes. Toutefois, les blastes n'expriment pas tous le CD34, ce qui rend alors le diagnostic difficile en l'absence de destruction massive de la moelle hématopoïétique (12).

Il n'est pas possible de classer les leucémies aigues myéloïdes sur la BOM seule car l'immunophénotypage de la population myéloïde est très limité en paraffine.

Il faut être prudent dans l'interprétation de l'expression de c-kit comme marqueur blastique dans la mesure où des sous-populations érythroblastiques expriment cet antigène.

Enfin, l'antigène CD68 évalué par l'anticorps KP1 est exprimé par de nombreuses leucémies aigues myéloïdes.

Sur le plan morphologique les principaux diagnostics différentiels des leucémies aiguës myéloïdes sont représentés par :

- Les régénérations post-aplasie.
- Les leucémies aiguës lymphoblastiques.
- Les lymphomes à grandes cellules.
- Les carcinomes à petites cellules.
- Et les sarcomes d'Ewing.

Dans notre série d'étude, nous avons diagnostiqué 10 cas de LAM qui ont bénéficié d'une biopsie ostéomédullaire avec un âge moyen de 62 ans :

- 2 cas de pancytopenie fébrile.
- 2 cas de pancytopenie associée à des polyadénopathies.
- 1 cas de pancytopenie associée à un syndrome hémorragique.
- 3 cas de bicytopenie.
- 2 cas d'anémie normochrome normocytaire arégénérative.

## **G-Lymphomes et leurs classifications OMS 2008**

Les lymphomes sont définis comme des proliférations clonales de cellules B ou T ou rarement NK à un stade de maturation ou de différenciation lymphoïde donné.

Les lymphomes représentent un groupe hétérogène de maladies ou on distingue schématiquement les formes agressives parmi lesquelles le lymphome diffus à grandes cellules B et les formes indolentes parmi lesquelles le lymphome folliculaire.

Les lymphomes sont actuellement classés selon la classification OMS 2008 qui reconnaît plus de 30 entités distinctes de lymphome B (sans compter les sous-types) et plus de 30 entités de lymphomes T. Ces entités sont définies par leurs caractéristiques, morphologiques (type de cellules et architecture), immunophénotypiques, cytogénétiques et moléculaires (**Annexe 6**).

Sa publication dans les livres bleus de l'OMS verra le jour en 2017.

Le pathologiste est fréquemment confronté à la présence d'un infiltrat lymphoïde à petites cellules dans la moelle osseuse. Les circonstances de découverte de ce type de lésions sont très variées et peuvent être séparées en 2 grands cadres:

\* La biopsie médullaire est réalisée pour suspicion de lymphome ou dans le cadre du bilan d'extension d'un lymphome

\* ou dans un contexte de pathologie non lymphomateuse : ainsi la BOM peut révéler un infiltrat lymphoïde à petites cellules dans des circonstances très variées: sujet âgé, déficits immunitaires, maladies auto-immunes, infections virales, néoplasies myéloprolifératives, syndromes myélodysplasique, mastocytose systémique ou aplasie médullaire.

Dans le contexte de lymphome la biopsie ganglionnaire est faite en première ligne, alors que la BOM est faite en seconde ligne.

Mais il arrive que la BOM soit faite en première ligne lorsque le patient n'a pas d'adénopathie ou présente des adénopathies non ou difficilement accessibles.

En cas de splénomégalie, une BOM est pratiquée pour éviter une splénectomie diagnostique

La BOM peut être réalisée dans le suivi d'un patient ayant un lymphome pour évaluer l'efficacité d'un traitement ou suspicion de récurrence.

Démarche diagnostique devant un infiltrat lymphoïde à petites cellules :

Préciser le mode d'infiltration de la moelle osseuse : nodulaire, paratrabéculaire, interstitiel, diffus ou intrasinusal

Déterminer sa nature bénigne, maligne ou indéterminée : ceci s'appuie sur un faisceau d'arguments :

**Infiltrat bénin:**

Il se caractérise par des amas de petite taille, bien limités aux contours arrondis. Ils sont peu nombreux et généralement situés à distance des travées osseuses. Ils sont de compositions polymorphes, faits de petits lymphocytes aux noyaux arrondis ou discrètement irréguliers mêlés à quelques histiocytes et quelques plasmocytes. En immunohistochimie, on note une prédominance de lymphocytes T (CD 3+) par rapport aux lymphocytes B (CD20+).

**Infiltrat lymphomateux:**

Les amas lymphocytaires sont plus nombreux, sont moins arrondis, moins bien limités. L'association à un infiltrat interstitiel ou intra-sinusal significatif (mieux mis en évidence par immunohistochimie) est un argument en faveur de la malignité ainsi que la disposition paratrabéculaire des amas.

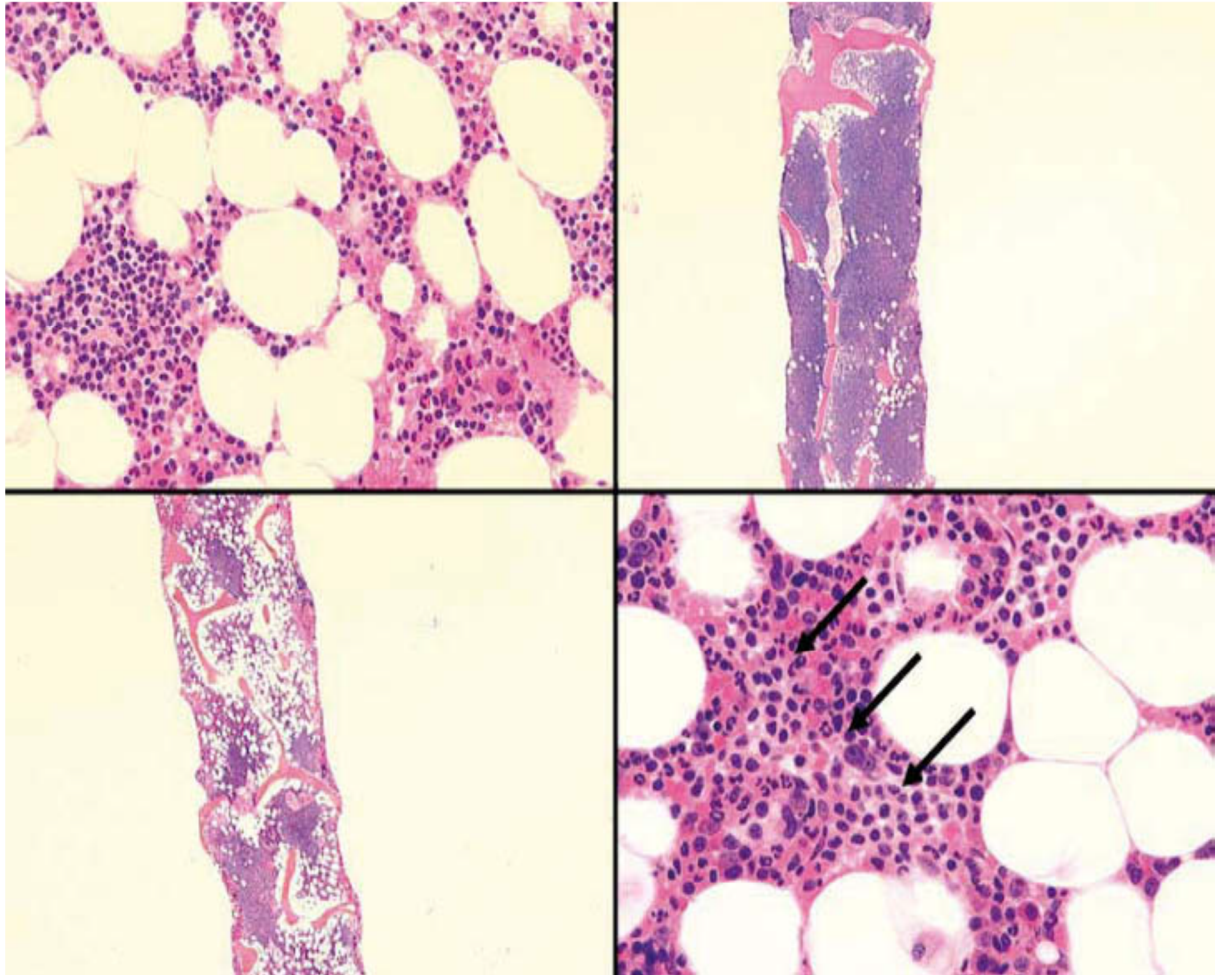
Lorsqu'il s'agit d'un infiltrat lymphoïde malin, il faut préciser le type de lymphome, et ce en confrontation avec les données cliniques, biologique, de l'IHC ...

En immunohistochimie, en cas de lymphome B, on note une prédominance des lymphocytes B (CD 20+) par rapport aux lymphocytes T (CD3+).

Dans les formes leucémiques, la comparaison avec les résultats des études en cytométrie de flux s'impose. Les autres informations cliniques et biologiques doivent être prises en compte (2).

**Infiltrat lymphoïde de signification indéterminée :**

On parle d'infiltrat lymphoïde de signification indéterminée lorsqu'on n'arrive pas à trancher entre le caractère malin ou bénin d'un infiltrat lymphoïde à petites cellules. Il s'agit d'un statut provisoire qui peut être requalifié en fonction des résultats d'autres examens comme le phénotypage lymphocytaire (sang ou moelle osseuse) par cytométrie de flux ou analyse moléculaire par PCR de la clonalité lymphoïde B ou T.



**Figure 38**– Biopsie médullaire, aspect topographique des localisations de lymphome à petites cellules

Infiltration interstitielle (haut, gauche), massif (haut, droite), nodulaire (bas, gauche), intrasinusale (bas, droite) (13)

## **1. Prolifération de cellules B précurseurs**

### **➤ Leucémie / Lymphome lymphoblastique**

Le lymphome lymphoblastique est une maladie identique à la leucémie aigue lymphoblastique (LAL) mais caractérisé par une atteinte médullaire moins marquée qui contraste avec une atteinte nodale et extra-nodale plus importante. Il est ainsi justifié d'analyser la LAL et le lymphome lymphoblastique de façon conjointe (22).

## **2. Prolifération B matures périphériques**

### **a. Leucémie lymphoïde chronique (LLC) / lymphome lymphocytaire**

La différence entre la LLC et le lymphome lymphocytaire repose sur le fait que la leucémie lymphoïde chronique comporte une lymphocytose B clonale supérieure à  $5000/\text{mm}^3$ (39), les aspects morphologiques et immunophénotypiques des lymphocytes étant identiques.

L'âge médian de survenue de la Leucémie lymphoïde chronique (LLC) / lymphome lymphocytaire est de 65 ans, cette lymphoprolifération étant rarement diagnostiquée avant 50ans. Dans les 30% des cas, les patients sont asymptomatiques au diagnostic. Une splénomégalie et des adénopathies sont assez fréquentes.

La BOM n'a pas d'indication dans la LLC lors du diagnostic, celui-ci reposant sur l'analyse du frottis sanguin et le phénotypage par cytométrie en flux (CMF) des lymphocytes du sang.

Un score immunophénotypique (score de Matutes) supérieur ou égal à 5 ou 4 est en faveur d'une LLC (**tableau 9**). Si le score est égal à 3, il s'agit alors d'une LLC atypique.

Il faut cependant noter que la BOM est parfois réalisée dans les LLC atypiques, pour évaluer l'hématopoïèse résiduelle, dans le cadre d'une cytopénie sanguine inexplicquée ou pour le bilan d'une fièvre.

**Tableau 9:** Phénotypage des lymphocytes sanguins par cytométrie en flux (score de Matutes)

Antigène	Expression	score
Kappa ou Lambda de surface	<b>Faible</b>	<b>1</b>
CD5	<b>Positif</b>	<b>1</b>
CD23	<b>Positif</b>	<b>1</b>
CD22/CD79b	<b>Négatif ou faible</b>	<b>1</b>
FMC7	<b>Négatif ou faible</b>	<b>1</b>

Dans la LLC, l'infiltrat lymphoïde peut être interstitiel, diffus avec renforcement focal ou mixte, souvent aussi nodulaire mais n'est pas paratrabéculaire.

Cet infiltrat est constitué de petits lymphocytes à noyau rond, à chromatine dense. Des prolymphocytes ou paraimmunoblastes peuvent être présents, dispersés ou regroupés en centre de croissance (ou de prolifération) (**Fig 39**).

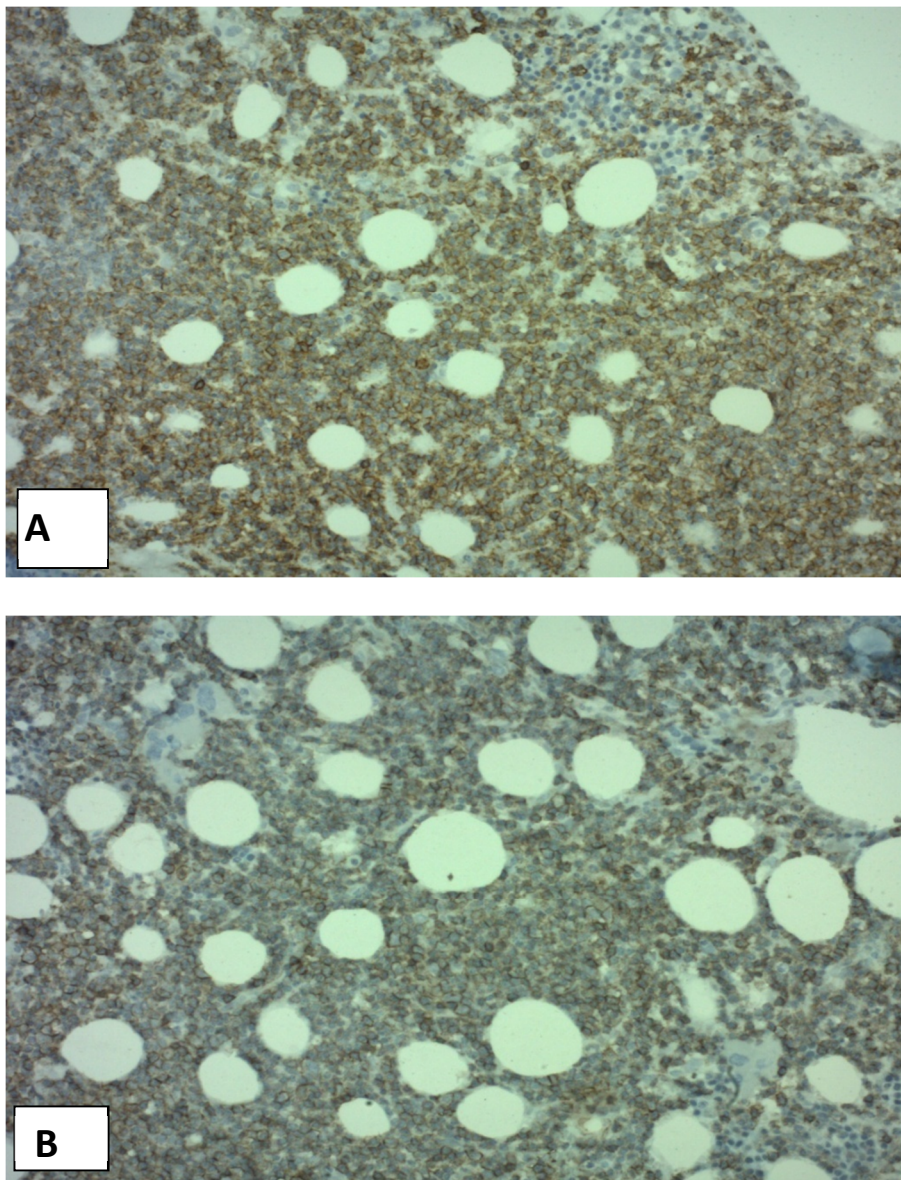
Deux atypies morphologiques méritent d'être notées :

- Un aspect plasmocytoïde des lymphocytes.
- La présence de rares cellules de Reed-Sternberg dispersées.

A l'immunohistochimie, les cellules de LLC expriment le CD20, souvent de façon faible et hétérogène, le CD5 et le CD23. Elles sont généralement négatives pour la cycline D1 (12).

Dans notre série d'étude, nous avons retrouvé 2 cas de leucémie lymphoïde chronique ayant bénéficié d'une biopsie ostéomédullaire, le diagnostic étant préalablement connu.

L'évaluation de la réponse au traitement nécessite toujours un examen clinique et un hémogramme mais pas d'examen d'imagerie, et de plus en plus une évaluation de la maladie résiduelle par des techniques de cytométrie en flux et ici on peut poser la question : **Alors pourquoi faire encore des biopsies ostéomédullaires dans les leucémies lymphoïdes chroniques ?**



**Figure 39 : Leucémie lymphoïde chronique**

A. CD20 x 20

B. CD23 x 20

(Archives du service d'Anatomie Pathologie hôpital Ibn Sina)

### **b. Leucémie prolymphocytaire B**

Il s'agit d'une affection rare du sujet âgé se traduisant le plus souvent par une hyperlymphocytose sanguine et une splénomégalie, sans adénopathies. Son diagnostic est davantage cytologique (sang et/ou MO) qu'histopathologique.

L'atteinte médullaire osseuse est constante. Sur BOM, l'infiltration est identique à celle des LLC B : interstitielle diffuse minime ou dense, avec des renforcements focaux, parfois nodulaires, ou massive diffuse, sans fibrose et sans centres de prolifération.

Les cellules sont différentes de celles de la LLC B. De taille moyenne, au sein d'un cytoplasme clair, abondant. Le diagnostic différentiel est celui d'une transformation prolymphocytaire d'une LLC B (1).

Aucun cas d'infiltration médullaire par une leucémie prolymphocytaire B n'a été diagnostiqué dans notre série.

### **c. Lymphome lymphoplasmocytaire / maladie de Waldenström**

La maladie de Waldenström (MW) est un syndrome lymphoprolifératif Chronique (40) caractérisé par une infiltration lymphoplasmocytaire de la moelle osseuse et une immunoglobuline monoclonale sérique de type IgM (41).

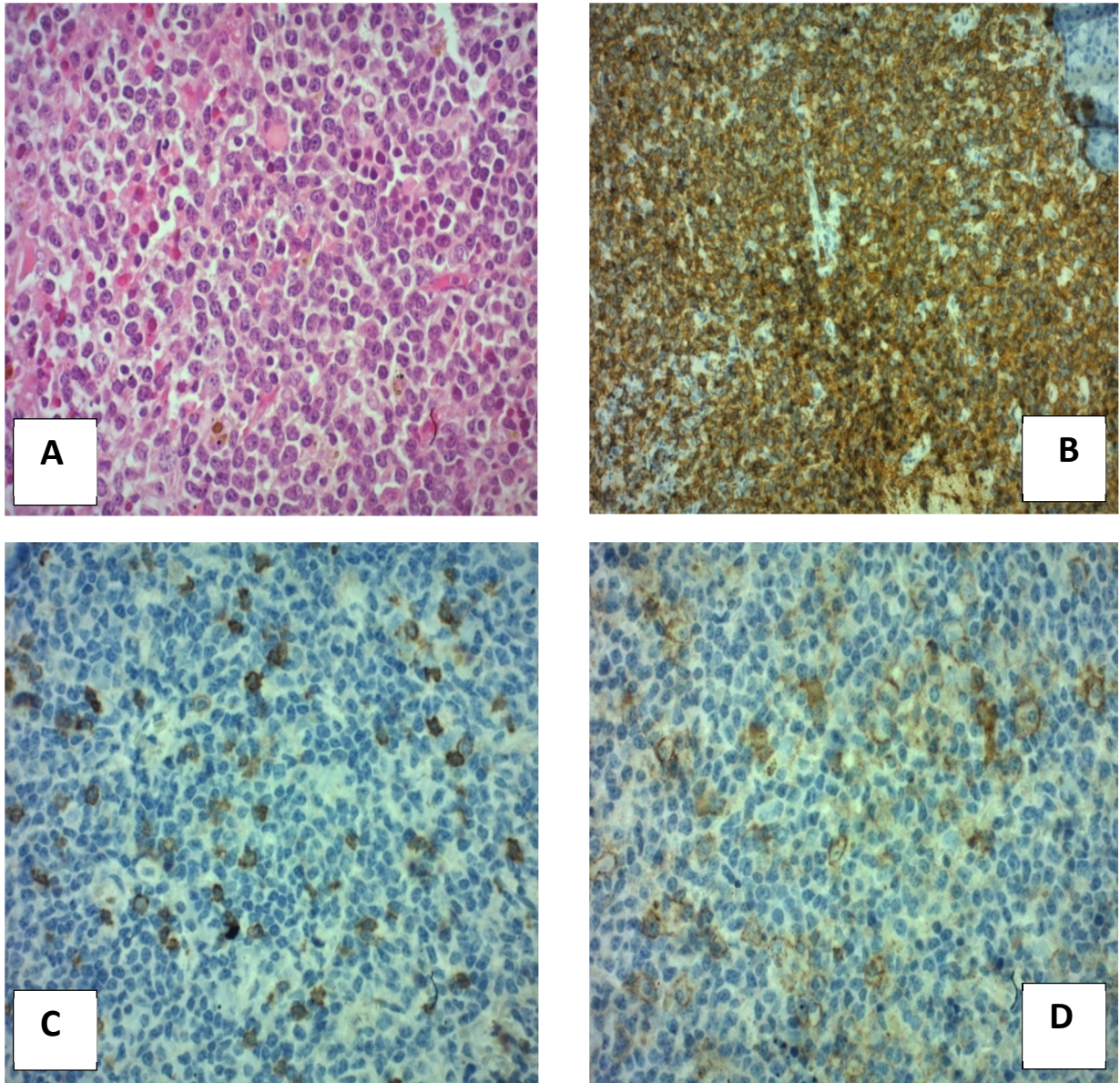
L'infiltrat est interstitiel ou diffus parfois paratrabéculaire ou nodulaire, sans centre de prolifération, constitué de petits lymphocytes et de plasmocytes avec parfois des vacuoles PAS positives intranucléaires. Cette population contient une immunoglobuline intracytoplasmique monotypique.

Avant d'affirmer ce diagnostic, il faut éliminer une variante lymphoplasmocytoïde de LLC-B, un lymphome de la zone marginale surtout splénique, et les rares lymphomes folliculaires (voire encore plus rarement à cellules du manteau) comportant un contingent cellulaire en différenciation plasmocytaire. Une confrontation étroite avec l'immunohistochimie, les données de la clinique et de la biologie s'impose avant de proposer ce diagnostic. Il faut également se souvenir que la macroglobulinémie de Waldenström repose sur une définition biologique (plus de 5 g par litre d'IgM) et qu'elle s'observe associée à un lymphome lymphoplasmocytaire, mais aussi à un lymphome de la zone marginale ou à une variante lymphoplasmocytoïde de la LLC-B (42, 43).

Au total, sur biopsie ostéomédullaire (**Fig. 40**), le diagnostic différentiel peut être difficile entre les différents types de lymphome à petites cellules B. L'immunohistochimie permet habituellement de résoudre la difficulté. Toutefois, il faut se souvenir que sur biopsie ostéomédullaire décalcifiée, l'étude de l'expression de certains marqueurs peut être difficile.

Une confrontation étroite avec les données cliniques et biologiques s'impose toujours (44).

1 seul cas d'infiltration médullaire par un lymphome lymphoplasmocytaire / maladie de Waldenström a été diagnostiqué dans cette série.



**Figure 40** : Maladie de Waldenström

- A. HE x 40
- B. CD20 x 40
- C. CD5 x 40
- D. CD138 x 40

**(Archives du service d'Anatomie Pathologie hôpital Ibn Sina)**

#### **d. Lymphome de la zone marginale splénique**

Les lymphomes de la zone marginale (LZM) regroupent trois entités, définies par le site initial de l'atteinte néoplasique: le LZM extra-ganglionnaire développé à partir du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT), le LZM splénique et le LZM ganglionnaire (45).

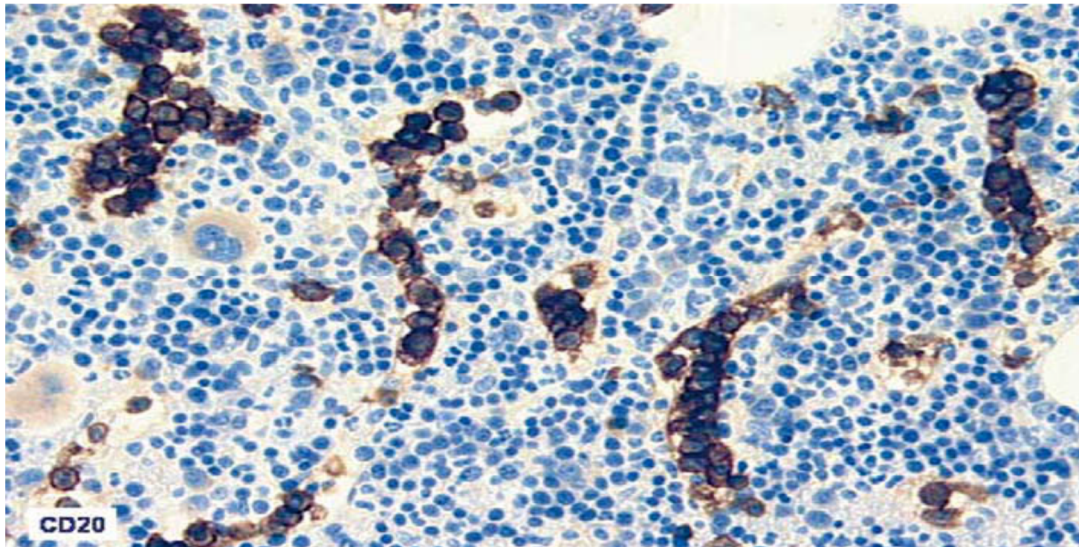
Le lymphome de la zone marginale splénique est une entité rare(46), représentant 1 à 3% des lymphomes. Il concerne des sujets de plus de 50 ans, l'âge médian étant de 65ans. Il se manifeste par une splénomégalie souvent isolée. La moelle osseuse est infiltrée dans plus de 90% des cas. Des adénopathies peuvent cependant être présentes dans 25% des cas. Elles sont le plus souvent abdominales (12).

De nombreux aspects histologiques sont souvent associés (47):

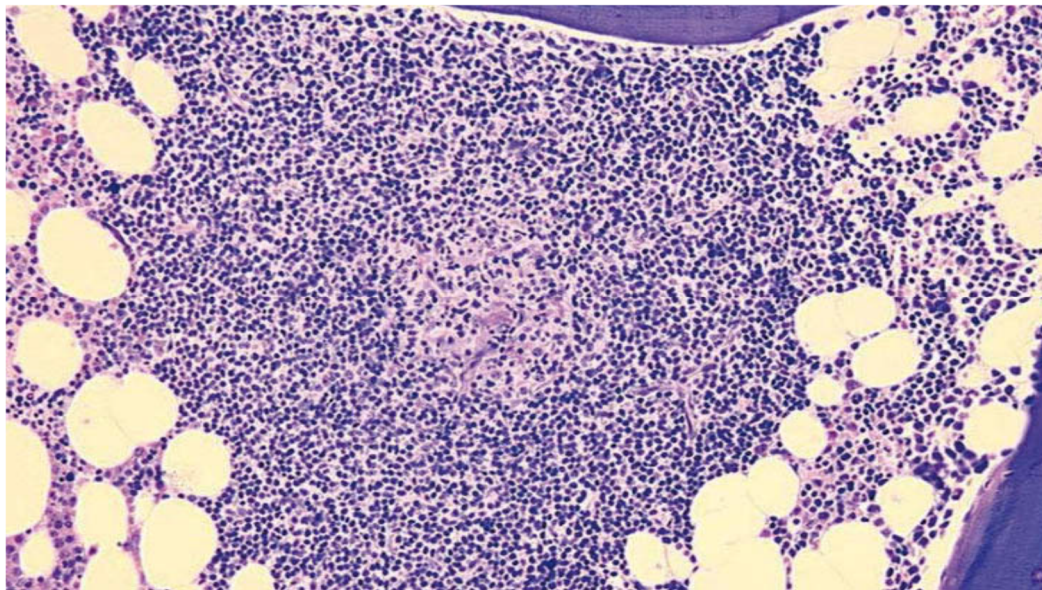
- Infiltrat intravasculaire (sinus, capillaires) pratiquement constant très évocateur (**Fig 41**), bien que non spécifique car pouvant se voir au cours d'une LLC-B, d'un lymphome folliculaire ou d'une leucémie à tricholeucocytes ;
- Infiltrat interstitiel et nodulaire, avec des nodules surtout centromédullaires, pouvant présenter une bande claire périphérique (zone marginale) et plus rarement un centre germinatif réactionnel plus ou moins volumineux, plus ou moins colonisé (**Fig. 42 et 43**).
- L'infiltrat peut être massif, surtout après une longue évolution.

- Un contingent de cellules lymphoplasmocytaires et plasmocytaires matures contenant une immunoglobuline monotypique intracytoplasmique est observé dans 40 à 50 % des cas, pouvant simuler un myélome.
- Quelques grandes cellules nucléolées parfois nombreuses sont observées mais le diagnostic d'une transformation en lymphome à grandes cellules B ne doit reposer que sur la présence de plages de grandes cellules jointives (44).

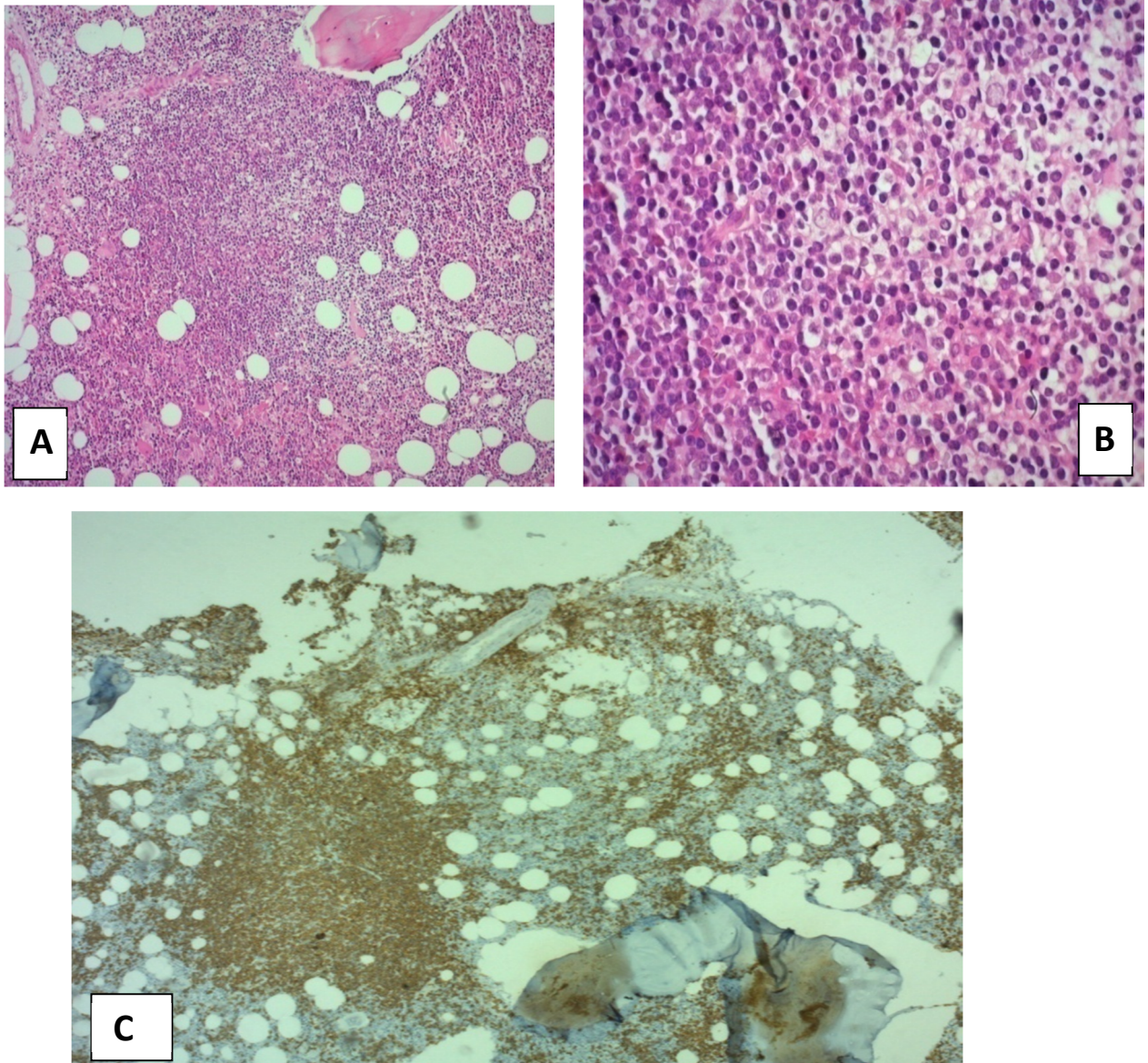
Dans notre série, 4 cas d'infiltration médullaire par un lymphome de la zone marginale splénique ont été diagnostiqués.



**Figure 41**– Localisation médullaire osseuse intrasinusale d'un lymphome de la zone marginale splénique CD20+, immunohistochimie (13).



**Figure 42**– Localisation médullaire osseuse d'un lymphome de la zone marginale avec centre germinatif réactionnel central plus ou moins colonisé (13).



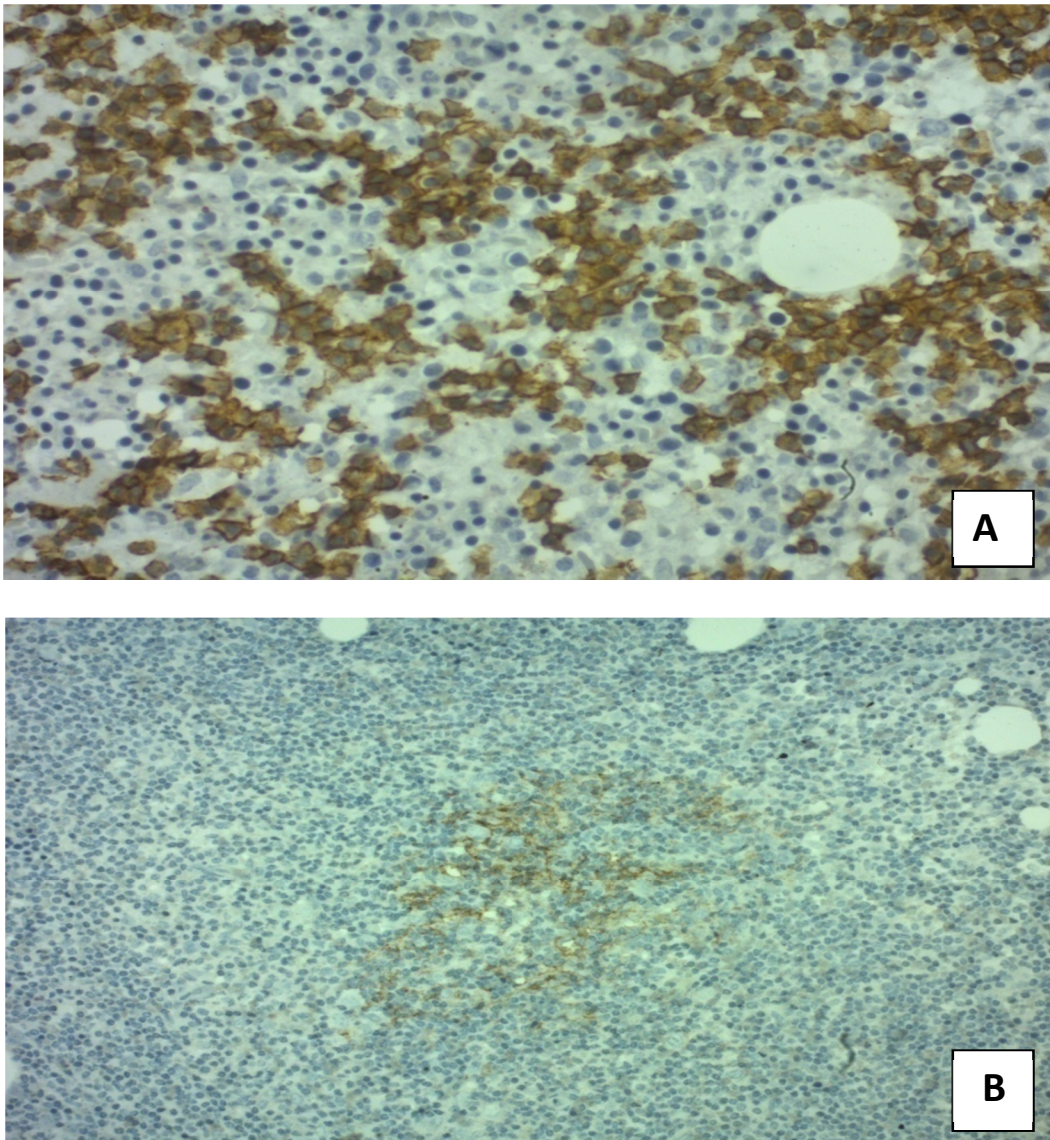
**Figure 43** : Lymphome de la zone marginale splénique : infiltrat nodulaire et interstitiel.

A. HE x 10

B. HEx 40

C. CD5 x 5

**(Archives du service d'Anatomie Pathologie hôpital Ibn Sina)**



**Figure 44 :** Lymphome de la zone marginale splénique

A. CD20 x 40 : infiltrat interstitiel et intravasculaire

B. CD23 x 20 : centre folliculaire résiduel.

**(Archives du service d'Anatomie Pathologie hôpital Ibn Sina)**

**e. Leucémie à tricholeucocytes**

La leucémie à tricholeucocytes (LT) représente 2 % de l'ensemble des leucémies. Le diagnostic repose sur l'identification des cellules tumorales dans le sang, la moelle et/ou la rate (48).

Elle survient généralement entre 40 et 60 ans (médiane : 50ans) avec une prédominance masculine (80% des cas).

L'étiologie de la LT reste inconnue : les études épidémiologiques montrent un rôle protecteur du tabac et une association de la maladie avec la profession agricole. L'association avec la radioactivité n'est pas démontrée (49).

Elle se traduit cliniquement par une asthénie, une cytopénie (anémie, thrombopénie ou leucopénie). Il faut aussi noter une monocytopenie très évocatrice du diagnostic. Une splénomégalie est présente au diagnostic chez 60% à 80% des patients. Une hépatomégalie et des adénopathies sont plus rarement présentes (12).

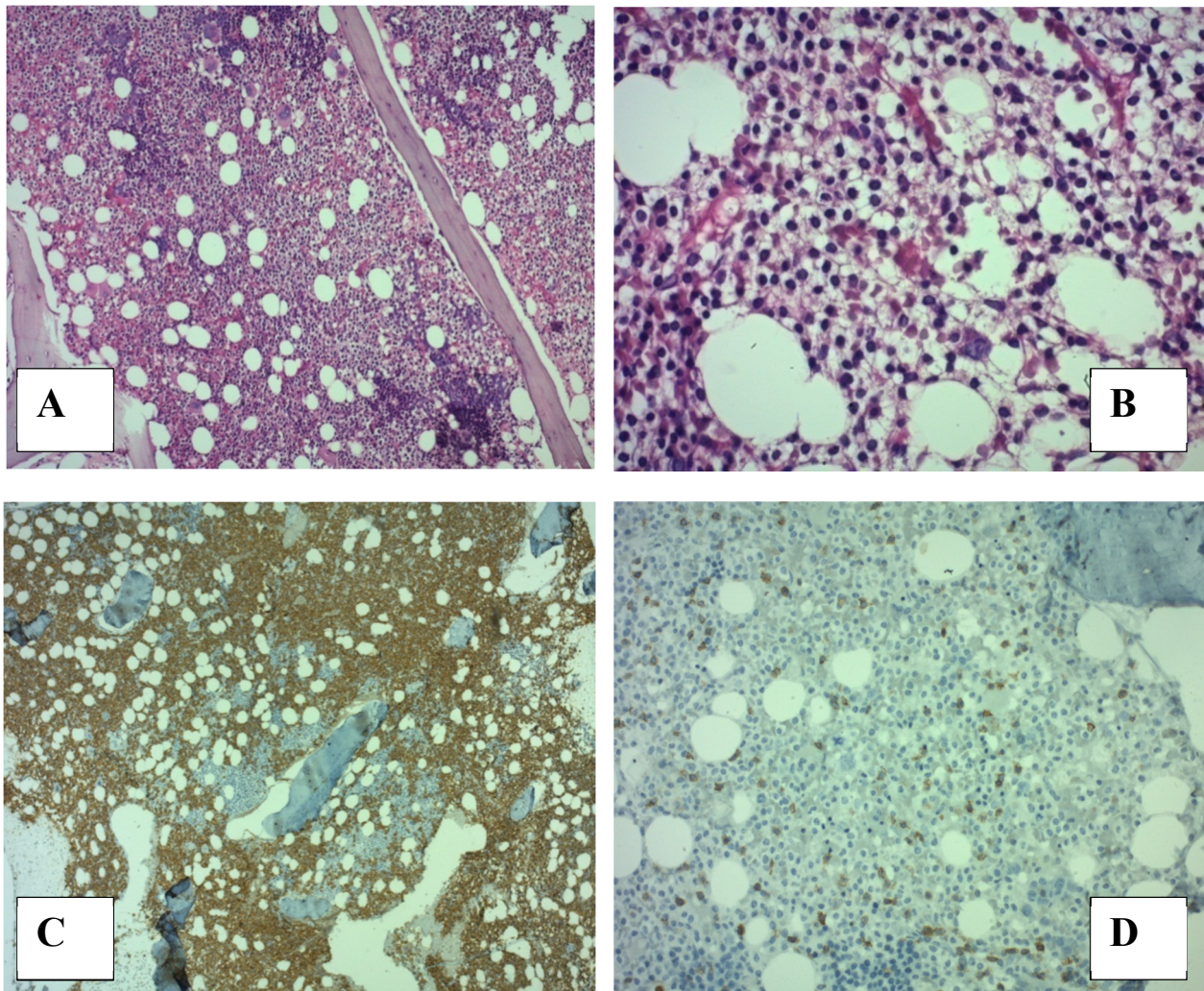
Le diagnostic sur biopsie ostéomédullaire de leucémie à tricholeucocytes (**Fig 45 et 46**) est le plus souvent aisé devant un infiltrat cellulaire interstitiel assez souvent localisé, parfois plus étendu, voire massif, constitué de cellules de taille moyenne avec un large cytoplasme clair et un noyau rond, ovoïde ou réniforme. Il s'y associe souvent un œdème interstitiel ou hémorragique, une dysérythropoïèse, une hyperplasie mastocytaire, une plasmocytose polytypique réactionnelle, une myélofibrose systématisée d'aspect grillagé (44).

En immunohistochimie, les cellules tumorales sont CD20+ et CD5-.

L'association d'une morphologie typique et de l'expression de l'antigène reconnu par l'anticorps BDA44 permet d'établir le diagnostic. Ce marqueur n'est cependant pas spécifique puisqu'il peut être positif dans le lymphome de la zone marginale ou le lymphome B à petites cellules. Dans les cas douteux, on peut avoir recours à l'anti-annexine A1 qui est exprimé aussi par les lymphocytes T et les cellules myéloïdes(12). On doit donc procéder à une analyse comparative entre le CD20 et l'annexine A1 pour évaluer les tricholeucocytes sur la moelle osseuse.

D'après notre étude, nous avons retrouvé 3 cas de leucémie à tricholeucocytes.

Le diagnostic était soupçonné à l'examen histopathologique et confirmé après étude immunohistochimique.



**Figure 45 :** Leucémie à tricholeucocytes : infiltration médullaire massive

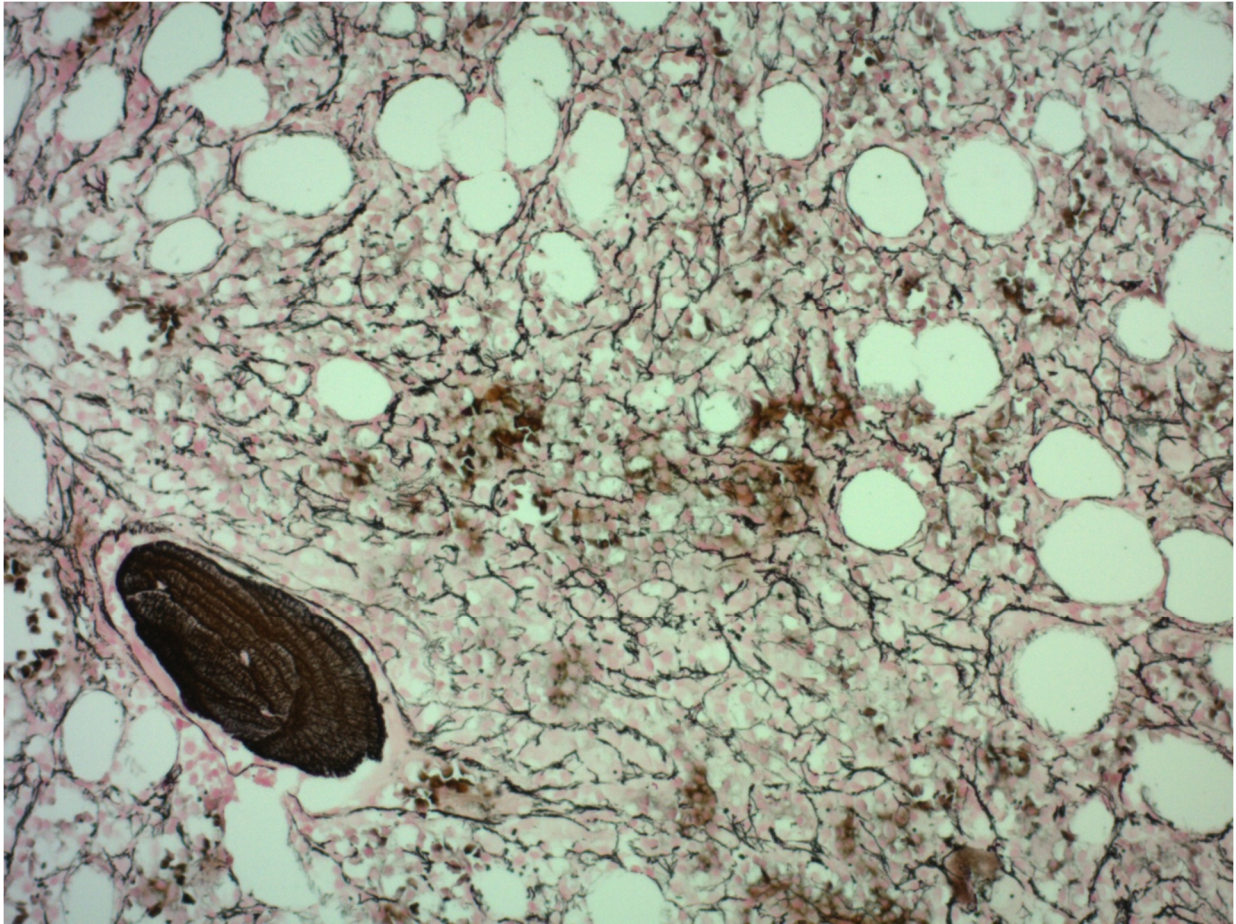
A. HE x 10

B. HE x 40

C. CD 20 x 5

D. CD5 x 20

**(Archives du service d'Anatomie Pathologie hôpital Ibn Sina)**



**Figure 46 :** Leucémie à tricholeucocyte,

Réticuline x 20 : réseau réticulinique grillagé.

**(Archives du service d'Anatomie Pathologie hôpital Ibn Sina)**

## **f. Lymphome malin folliculaire**

Le lymphome folliculaire est la deuxième entité la plus fréquente parmi les lymphomes et représente 20 à 25 % des nouveaux cas diagnostiqués. Du fait de l'indolence de la maladie, avec une survie médiane après le diagnostic proche de 10 ans, on peut estimer que 20 à 25 000 patients sont atteints par cette maladie en France en 2009. Bien que les stades disséminés de la maladie soient habituellement considérés comme incurables avec les traitements conventionnels, le pronostic vital de cette maladie a été significativement amélioré au cours des dernières années avec les progrès thérapeutiques et l'utilisation des anticorps monoclonaux (50, 51).

Le diagnostic repose généralement sur une biopsie ganglionnaire, la BOM étant réalisée en deuxième intention.

Le lymphome folliculaire est fréquent puisqu'il se place en deuxième position derrière le lymphome B diffus à grandes cellules.

Il se traduit par un tableau de polyadénopathies. L'atteinte de la moelle osseuse est présente dans 50 à 70% des cas (12).

Le BOM montre :

- Un infiltrat essentiellement paratrabéculaire très évocateur (**Fig.47**), soit en bande, soit nodulaire, mais aussi des nodules centromédullaires. Rarement un infiltrat interstitiel ou massif.

Cet infiltrat est fait de cellules ayant la morphologie de cellules du centre germinatif (centrocytes ou centroblastes). Les amas qui infiltrent la moelle osseuse sont principalement constitués de centrocytes avec de rares

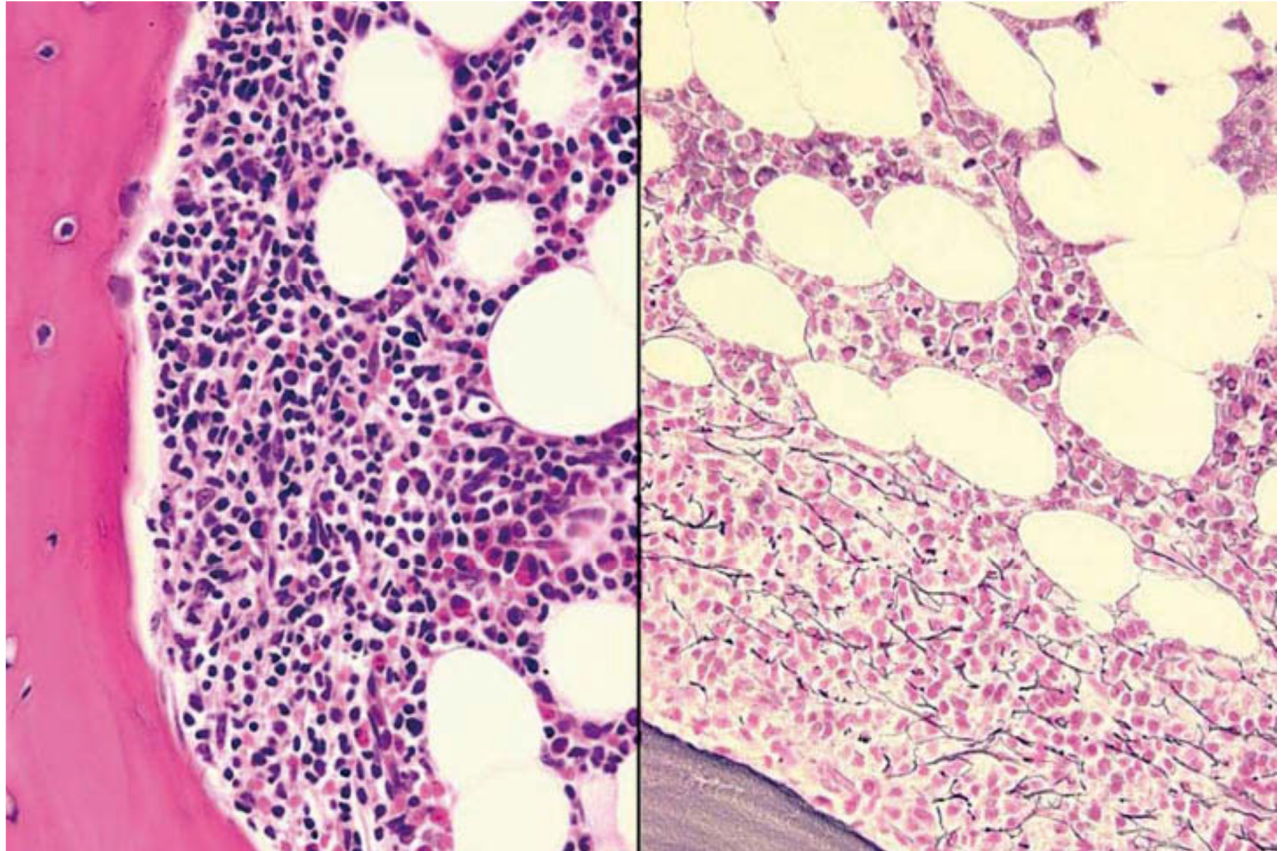
centroblastes et sont souvent soulignés par une densification de réseau réticulinique. La proportion de centroblastes est généralement plus faible que dans le ganglion lymphatique. Le grade histologique n'est donc pas effectué sur une biopsie médullaire.

Si une biopsie médullaire, réalisée en première ligne chez un patient présentant une polyadénopathie, et montrant un aspect en faveur d'un lymphome folliculaire, une biopsie ganglionnaire est indispensable car des discordances sont possibles entre une BOM montrant un lymphome folliculaire à petites cellules et la biopsie ganglionnaire pouvant être le siège d'un lymphome folliculaire de grade 3 ou d'un lymphome B diffus à grandes cellules (12).

Cette constatation était retrouvée dans notre série chez un patient âgé de ayant un lymphome B à grandes cellules sur la biopsie ganglionnaire alors que la biopsie ostéo-médullaire réalisée dans le cadre du bilan d'extension montre un aspect de lymphome folliculaire avec des nodules paratrabéculaires de cellules centrocytiques.

**Immunohistochimie :**

- Les cellules tumorales sont CD20+ et CD5-. Elles expriment les marqueurs du centre germinatif CD10 et bcl-6. Elles sont bcl-2+ dans une grande majorité de cas.
- En cas d'infiltration évidente dans un contexte de lymphome folliculaire connu, l'immunomarquage n'est pas nécessaire.
- En cas d'infiltration discrète, on peut s'aider du marquage par l'anti CD20 pour mieux repérer les petits foyers de lymphome (12).



**Figure 47**– Localisation médullaire paratrabéculaire d'un lymphome folliculaire (gauche), densification de la trame réticulinique (droite) (13).

**g. Lymphome à cellules du manteau**

Le lymphome à cellules du manteau (LCM) fait partie des lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH) (52).

Il peut se manifester par une splénomégalie, une polyadénopathie, une atteinte digestive multifocale, éventuellement associée à une atteinte sanguine (53).

Le diagnostic peut être établi à partir d'une biopsie ganglionnaire ou digestive mais aussi à partir d'une BOM (**Fig. 48**), notamment en cas de splénomégalie.

Lors du diagnostic, 60 à 70% des patients ont une atteinte de la moelle osseuse.

Les modes d'infiltration sont variés mais le plus souvent mixtes nodulaires et interstitiels, parfois associés à une composante paratrabéculaire. Le mode diffus est plus rare.

Les cellules tumorales du lymphome à cellules du manteau sont CD20+ et CD5+ et expriment la cycline D1.

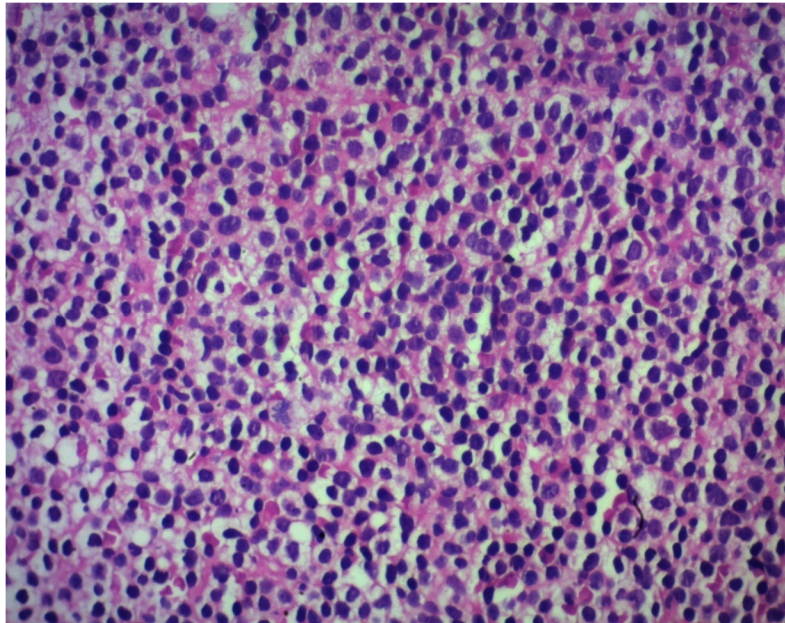
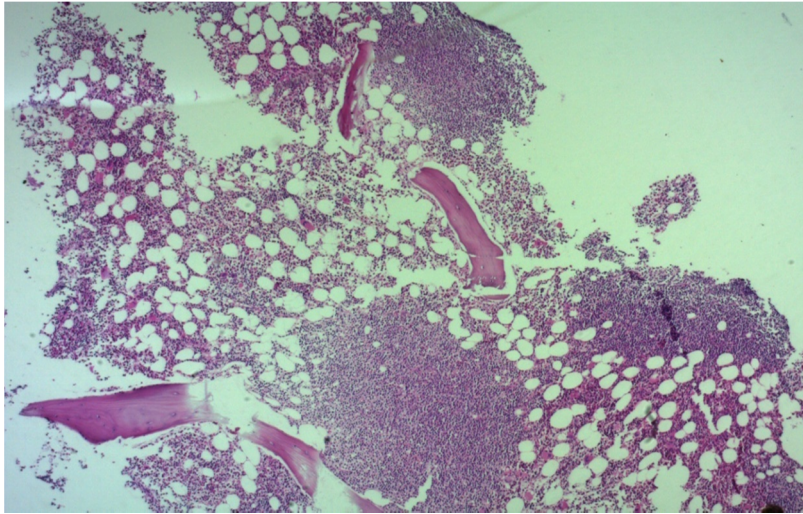
Elles n'expriment pas le CD23, le CD10 et le bcl-6.

La cycline D1 est exprimée dans le noyau des cellules tumorales.

Le KI-67 peut montrer un index de prolifération élevé, notamment dans la forme blastoïde.

Des cas de lymphome à cellules du manteau négatifs pour la cycline D1 ont été décrits. Le SOX11 (expression nucléaire) peut être utilisé car il s'agit d'un marqueur d'une bonne spécificité en faveur du diagnostic dans les formes cycline D1 négatives (12).

1 cas d'infiltration médullaire par un Lymphome à cellules du manteau a été diagnostiqué dans cette série.



**Figure 48** : Lymphome de manteau

A. HE x 5 : Infiltration nodulaire.

B. HE x 40

(Archives du service d'Anatomie Pathologie hôpital Ibn Sina)

#### **h. Lymphomes diffus à grandes cellules B**

Il envahit la moelle dans 15 à 25% des cas, sur un mode nodulaire (avec ou sans renforcement paratrabéculaire) ou diffus(54).

Le plus souvent, le lymphome est connu et la biopsie de moelle est réalisée dans un contexte de bilan d'extension.

Une discordance morphologique entre le site initial et la moelle se rencontre alors dans 40% des cas. Cette discordance peut être due à une infiltration par un lymphome indolent. Le plus souvent de type folliculaire, dont les  $\frac{2}{3}$  présentent un clone B ou un réarrangement de BCL-2 identique et  $\frac{1}{3}$  un clone B ou un réarrangement de BCL-2 différent. Cette discordance peut aussi être due à la présence d'infiltrats lymphoïdes réactionnels, formés en général de nodules centromédullaires associant des petites cellules de phénotype mixte autant B CD20+ que T CD3+(12).

Le type d'infiltration médullaire a un impact pronostique :

- Le pronostic sera meilleur s'il s'agit d'un lymphome indolent.
- Si l'infiltration est diffuse (> 70%) et/ou si elle est composée de plus de 50% de grandes cellules, le pronostic chute avec un taux de survie à 5 ans de 10%.

Morphologiquement, il est fait d'une prolifération de cellules de grande taille présentant des noyaux nucléolés.

Les nucléoles sont volumineux et les mitoses sont nombreuses.

Sous l'angle phénotypique, les cellules tumorales sont B CD20+. Elles expriment fréquemment le bcl-2 et l'index de prolifération KI-67 est le plus souvent supérieur à 50%. Il existe une expression variable du CD10, du bcl-6 et du MUM1.

Une positivité du CD10 quelle que soit l'expression des 2 autres marqueurs signe l'origine centrogerminative de la prolifération. Il est de même d'une positivité isolée du bcl-6.

En l'absence d'expression de CD10, la positivité du MUM1 conditionne un phénotype non-centrogerminatif quelle que soit l'expression du bcl-6.

10% des lymphomes B diffus à grandes cellules sont CD5+.

Dans ce cas, si le lymphome n'est pas connu, il faudra éliminer une forme agressive de lymphome du manteau en vérifiant la négativité de la cycline D1(12).

Dans notre série, nous avons retrouvé 5 cas de lymphome B diffus à grandes cellules avec un âge moyen de 56 ans. 3 cas présentaient des polyadénopathies associées à une hyperleucocytose, et 2 cas présentaient une splénomégalie avec des polyadénopathies.

### **i. Lymphome de Burkitt**

Le lymphome de Burkitt est une entité maintenant bien caractérisée tant sur le plan biologique que clinique (55). Son association avec le virus d'Epstein-Barr (EBV) dans sa forme endémique africaine en fait un modèle de tumeur associée à un virus, bien que le rôle exact de l'EBV soit encore mal compris dans la genèse de ce lymphome (56).

Dans 30 à 60% des cas, la moelle est envahie par une prolifération monotone s'effectuant sur un mode interstitiel et diffus.

La prolifération tumorale est faite de cellules de taille intermédiaire. Le rapport nucléo-cytoplasmique est élevé et le cytoplasme est basophile. Les noyaux contiennent plusieurs nucléoles de taille inférieure à celle des nucléoles observés dans le lymphome B diffus à grandes cellules. Souvent, on retrouve de la nécrose et des images d'apoptose avec des macrophages à corps tingibles comme dans le ganglion.

Le phénotype associe une positivité du CD20, du CD10 et du bcl-6 contrastant avec une négativité du bcl-2 et du MUM1. L'index de prolifération Ki-67 est voisin de 100% (12).

Aucun cas d'infiltration médullaire par un lymphome de Burkitt n'a été diagnostiqué dans cette série.

## **H. Prolifération de cellules T précurseurs**

### **➤ Lymphome / leucémie lymphoblastique T :**

Le lymphome lymphoblastique est une maladie identique à la LAL mais caractérisé par une atteinte médullaire moins marquée qui contraste avec une atteinte nodale et extra-nodale plus importante. Il est ainsi justifié d'analyser la LAL et le lymphome lymphoblastique de façon conjointe (22).

Dans notre étude, 1 seul cas de lymphome lymphoblastique était diagnostiqué chez un patient âgé de 18 ans présentant des adénopathies axillaires et inguinales.

Il faut noter que ce lymphome survient habituellement chez les sujets jeunes comme c'était le cas de notre patient.

## **I. Proliférations T et NK matures (périphériques)**

### **1. Leucémie prolymphocytaire T**

On retrouve généralement un syndrome tumoral, avec une hépatosplénomégalie, des adénopathies (57). Dans 20% des cas, il peut y avoir une infiltration cutanée.

L'hyperlymphocytose est quasi-constante, souvent supérieure à  $10^5/\text{mm}^3$ . La BOM est donc rarement réalisée.

Dans 80% des cas les cellules tumorales ont une morphologie de prolymphocytes. Il s'agit alors de lymphocytes de taille moyenne au noyau rond, centré par un nucléole. Dans 20% des cas, il s'agit de petits lymphocytes contenant un noyau à chromatine et à contours irréguliers.

Le mode d'infiltration de la moelle osseuse est interstitiel ou diffus.

Les cellules tumorales expriment le CD3, le CD2, le CD5 et le CD7.

Dans 60% des cas, les cellules tumorales sont CD4+.

Dans 20% des cas, elles co-expriment le CD4 et le CD8.

Dans 10 à 15% des cas, elles peuvent être CD8+.

Elles n'expriment pas le CD57, le CD56 ou le CD25 ou des marqueurs de cytotoxicité comme le TIA-1.

La leucémie prolymphocytaire T est de pronostic grave avec une médiane de survie inférieure à 1an.

De rares formes indolentes étaient décrites(12).

## **2. Leucémie / lymphome T de l'adulte lié à l'HTLV-1**

Nous ne discuterons que les formes chroniques ou indolentes de leucémie / lymphome T de l'adulte qui peuvent se traduire par un infiltrat à petites cellules dans la moelle osseuse (58).

En cas de lymphocytose sanguine ou d'infiltrat lymphocytaire T de la moelle osseuse, il faut penser systématiquement au diagnostic chez des patients provenant de zone d'endémie HTLV-1.

Dans les formes chroniques et indolentes de leucémie / lymphome T de l'adulte, le sang périphérique contient des lymphocytes atypiques à noyau cérébriforme mêlés à quelques cellules plus caractéristiques à noyau folié.

La forme chronique de leucémie / lymphome T de l'adulte se manifeste par des lésions cutanées, des adénopathies, une hépatomégalie ou une splénomégalie.

La forme indolente en diffère par le fait qu'elle se traduit uniquement par des lymphocytes sanguins atypiques ou des lésions cutanées sans organomégalie. Contrairement aux 2 autres formes cliniques (aigue ou lymphomateuse) de leucémie / lymphome T de l'adulte, il n'y a pas d'hypercalcémie dans les formes chroniques ou indolentes.

Morphologiquement, dans les formes chroniques et indolentes de leucémie / lymphome T de l'adulte, la moelle osseuse montre un infiltrat lymphocytaire interstitiel discret à modérée constitué de lymphocytes de petite taille comportant un noyau à chromatine dense avec des contours irréguliers.

Les cellules tumorales expriment le CD3, le CD2, et le CD5. Elles sont CD7 négatives. Elles sont généralement CD4+/CD8-.

L'expression du CD25 et FOXP3 (expression nucléaire) est très évocatrice du diagnostic.

Aucun cas d'une leucémie / lymphome T de l'adulte lié à l'HTLV-1 n'a été diagnostiqué dans cette série.

### **3. Leucémie à grands lymphocytes granuleux (LGL)**

La leucémie à grands lymphocytes granuleux est un syndrome lymphoprolifératif principalement T, plus rarement de phénotype NK(59).

L'âge médian au diagnostic est de 60 ans sans prédominance de sexe.

Elle est caractérisée par une neutropénie, anémie, ou une thrombocytopénie, souvent associée à une lymphocytose modérée.

Environ un tiers des patients sont asymptomatiques au moment du diagnostic.

Une splénomégalie modérée est fréquente alors que l'hépatomégalie et les lymphadénopathies sont rares.

Selon la classification de l'OMS, la leucémie à grands lymphocytes granuleux doit être évoquée en cas de persistance d'un nombre de grands lymphocytes granuleux supérieur à 2000/mm<sup>3</sup> dans le sang périphérique sans cause évidente.

En cytologie, les grands lymphocytes granuleux sont des cellules à grand cytoplasme clair contenant des grains azurophiles. Ces grains ne sont pas visibles sur les coupes histologiques.

La moelle osseuse montre un infiltrat interstitiel avec ou sans nodules ou un infiltrat diffus. Une composante intrasinusale peut être observée. Cet infiltrat est constitué de petits lymphocytes aux noyaux à contours irréguliers.

Les cellules tumorales expriment le CD3, le CD2, le CD5 et le CD7. Cependant, l'expression de CD2 et de CD7 est souvent d'intensité plus faible.

L'anti-CD20 montre que les nodules sont constitués majoritairement de lymphocytes B alors que l'infiltrat tumoral interstitiel est CD3+/CD8+.

Les cellules tumorales expriment les marqueurs de cytotoxicité comme le TIA-1. Elles peuvent exprimer également le CD57 mais sont négatives pour le CD56 (12).

Aucun cas d'infiltration médullaire par une leucémie à grands lymphocytes granuleux (LGL) n'a été diagnostiqué dans cette série.

#### **4. Mycosis fongoïde et syndrome de Sézary**

Le mycosis fongoïde (MF) est le plus fréquent des lymphomes cutanés. C'est un lymphome T d'évolution lente. Il se manifeste pendant des années par des macules, puis des plaques infiltrées, précédant l'apparition de tumeurs et la diffusion extra-cutanée du lymphome.

La BOM n'a pas d'intérêt dans la grande majorité des cas car elle est négative, et même s'il existe un infiltrat lymphomateux, il ne modifie pas la prise en charge. Elle ne sera discutée qu'en cas de stade B2 (plus de 100 cellules de Sézary circulantes par millimètre cube) et surtout en cas d'anomalie hématologique inexplicée (60).

Dans notre étude, nous avons compté 18 BOM faites dans le cadre du bilan d'extension du MF diagnostiqué au service de Dermatologie avec un âge moyen de 59,5 ans.

2 cas présentaient une infiltration médullaire, ce qui est inhabituel.

Nous n'avons pas pu expliquer cette discordance faute d'étude des dossiers cliniques et du manque de renseignements sur les fiches d'envoi.

## **J. Lymphome de Hodgkin :**

La maladie de Hodgkin est individualisée depuis 1832 sur une description anatomo-clinique de sujets jeunes présentant des adénopathies surtout sus-diaphragmatiques et d'évolution mortelle sur plusieurs années.

Actuellement, il s'agit d'un des cancers les plus curables avec des taux de guérison variant de 70 à 95 %. Dans la nouvelle classification de l'OMS (**tableau 10**), la maladie de Hodgkin a disparu au profit du lymphome Hodgkinien (LH) qui est le plus souvent considéré comme un lymphome B particulier caractérisé par la pauvreté en cellules tumorales et avec une importante réaction cellulaire autour de celles-ci (61).

La prise en charge pluridisciplinaire du lymphome de Hodgkin est réalisée par ou en liaison avec un centre spécialisé. Les essais thérapeutiques gardent une place importante (62).

**Tableau 10** : Classification OMS 2008 des lymphomes hodgkiniens.

---

Lymphome hodgkinien à prédominance lymphocytaire nodulaire

Lymphome hodgkinien classique<sup>a</sup>

Scléronodulaire

Riche en lymphocytes

A cellularité mixte

Avec déplétion lymphoïde

---

<sup>a</sup> Les cellules atypiques de cette forme de lymphome hodgkinien initialement désignées variante lymphohistiocytaire des cellules de Reed-Sternberg (cellules L-H) ou popcorn cells sont maintenant appelées cellules LP pour lymphocytic predominant cells (LP cells) (63).

Les lymphomes de Hodgkin classiques envahissent la moelle dans 5 à 15% des cas. Dans 22% des cas, il s'agit d'une forme à cellularité mixte et dans moins de 10% des cas, d'une forme scléro-nodulaire.

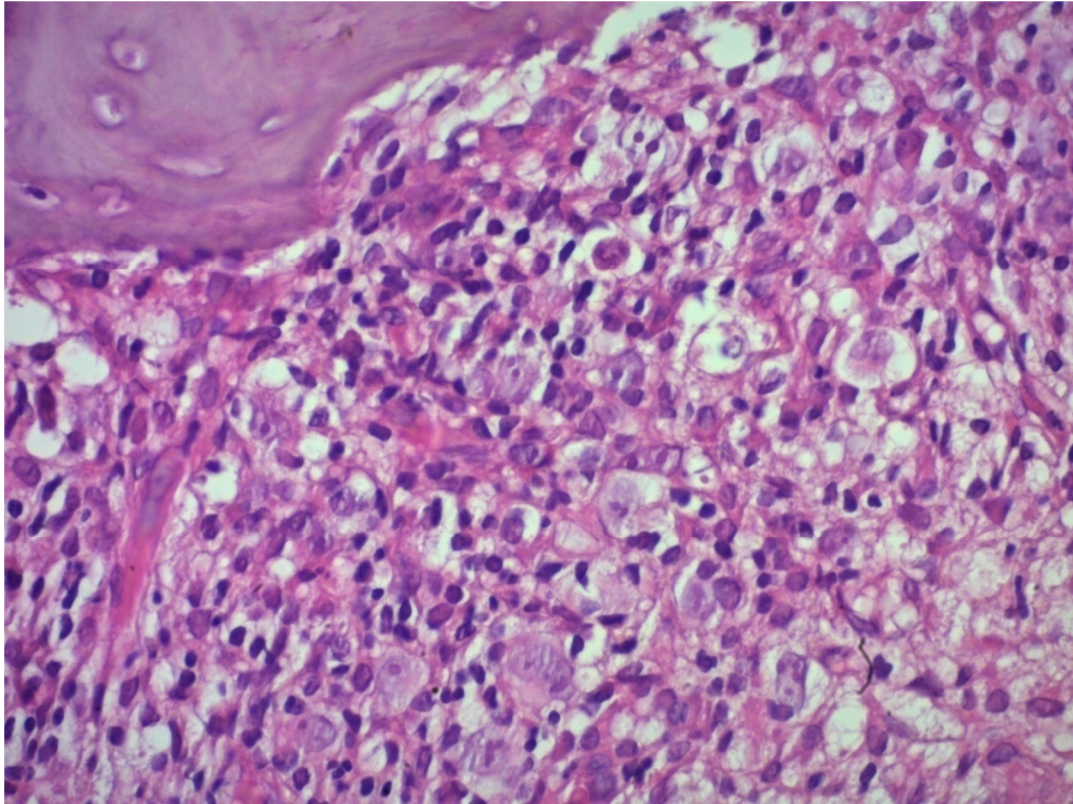
La difficulté du diagnostic réside essentiellement dans les envahissements focaux et les formes fibrosantes.

Dans tous les cas, le diagnostic repose sur la mise en évidence de cellules de Hodgkin ou de Sternberg au sein d'un fond polymorphe associant des lymphocytes, des polynucléaires éosinophiles, des histiocytes et des lymphocytes matures (**Fig.49**).

En immunohistochimie, les cellules tumorales expriment le CD 30, le CD15 et le PAX5 ; elles peuvent également exprimer l'EBV.

Dans notre série nous avons énuméré 5 cas d'infiltration médullaire par un lymphome de Hodgkin avec un âge moyen de 47,5 ans.

- 2 cas présentaient des polyadénopathies profondes associées à une bicytopenie.
- 1 cas présentait une splénomégalie associée à une altération de l'état général.
- 1 cas suivi pour maladie d'Hodgkin en rechute médullaire et osseuse sous chimiothérapie.
- Et 1 seul cas ayant comme antécédents une infection rétrovirale admise pour la prise en charge d'un syndrome fébrile avec une thrombopénie.



**Figure 49 :** Lymphome d'Hodgkin HE X 40

**(Archives du service d'Anatomie Pathologie hopital Ibn Sina)**

## **K. Les néoplasies plasmocytaires :**

Une prolifération plasmocytaire et une expansion clonale d'une cellule différenciée terminale (plasmocyte) sécrétant une immunoglobuline (Ig) monoclonale, appelée paraprotéine dont la mise en évidence dans le sang et les urines repose sur les techniques d'immuno-électrophorèse et d'immunofixation.

Les proliférations plasmocytaires intéressées par la biopsie ostéomédullaire comprennent essentiellement :

- Les gammopathies monoclonales de signification indéterminée ou MGUS (Monoclonal gammopathy of undetermined significance ).
- Le myélome multiple dont le diagnostic est multidisciplinaire et doit tenir compte de la clinique, de la morphologie, de la radiologie et de la biologie.

L'examen de la moelle permettra de mettre en évidence les lésions associées comme l'amylose et les foyers d'ostéolyse.

### **1. MGUS / Gammopathie monoclonale de signification indéterminée**

Elle se définit par l'association d'une paraprotéine sérique < 30g/l et d'une population plasmocytaire monoclonale inférieure à 10% dans la moelle, en l'absence de manifestations cliniques.

Sa fréquence augmente avec l'âge : 3% pour les patients de plus de 50 ans, 5% pour ceux de plus de 70 ans.

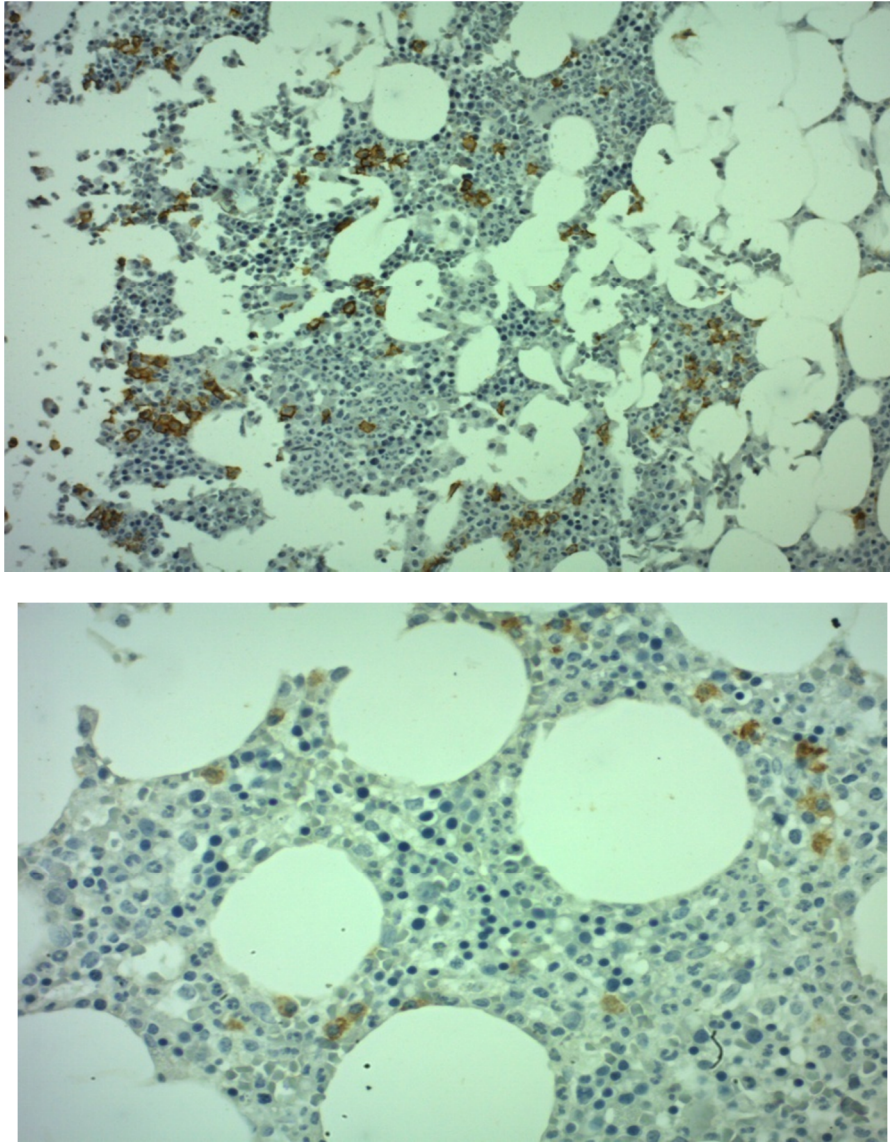
Le pic monoclonal est plus fréquemment une IgG, ensuite une IgM et enfin une IgA.

Le diagnostic est clinique (absence de manifestations cliniques), biologique (immunoglobuline monoclonale < 30 g/l) et morphologique (< 10% d'infiltrat plasmocytaire monotypique dans la moelle). Ce dernier point relève de l'étude histologique de la moelle osseuse. En effet, si des plasmocytes interstitiels sont visibles sur la BOM, ils restent globalement peu nombreux, sans formation d'amas.

Le diagnostic repose sur la semi-quantification de l'infiltrat à l'aide de l'anti-CD138 et sur la mise en évidence d'une monotypie à l'aide d'anticorps dirigés contre les chaînes légères (**Fig.50**).

Le rôle du pathologiste sera uniquement descriptif et c'est le clinicien qui validera le diagnostic en fonction des données cliniques et biologiques.

D'après notre étude, nous avons retrouvé 2 cas avec un âge moyen de 76 ans.



**Figure 50** : Gammopathie monoclonale de signification indéterminée

A. CD138 x 20

B. lambda x 40

(Archives du service d'Anatomie Pathologie hopital Ibn Sina)

## **2. Myélome multiple**

Le myélome multiple se définit comme une prolifération monoclonale de plasmocytes osseux associée dans 98% des cas à la sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale dans le sang /l'urine.

Le plus fréquemment, l'immunoglobuline monoclonale est une IgG, ensuite une IgA, suivies des chaînes légères. Plus rarement, il s'agira d'une IgD, IgE, d'une IgM ou d'une immunoglobuline biclonale.

Il existe 4 variantes cliniques du myélome multiple : Le myélome asymptomatique, indolent (8%), le myélome symptomatique, le myélome non sécrétant (3%) et la leucémie à plasmocytes (2 à 5%).

### **a. Myélome asymptomatique, indolent (8%)**

Il présente une analogie avec une MGUS en raison de l'absence de manifestations cliniques, mais il est caractérisé par une immunoglobuline monoclonale < 30g/l, un pourcentage d'infiltration médullaire de l'ordre de 10 à 20%, la présence fréquente d'une hypogammaglobulinémie (90%) et des chaînes légères dans les urines (70%).

### **b. Myélome symptomatique**

Il se caractérise par une immunoglobuline monoclonale, le plus souvent de type IgG>30g/l ou IgA>20g/l.

Il existe des lésions osseuses dans 70% des cas sous-forme de foyers ostéolytiques, d'ostéoporose et de fracture. Une insuffisance rénale est fréquente, secondaire à une atteinte tubulaire liée à la protéinurie des chaînes

légères, généralement supérieure à 1 gramme par 24heures, parfois moins. Des infections récurrentes dues à la fois à l'hypogammaglobulinémie et à l'insuffisance médullaire (dans les stades avancés) sont notées.

On retrouve une hypogammaglobulinémie dans 90% des cas, une anémie liée au déficit en érythropoïétine dans 67% des cas et une hypercalcémie dans 20% des cas.

Histologiquement, l'infiltration médullaire est généralement supérieure à 10%, mais moins de 5% des myélomes symptomatiques ont un infiltrat médullaire inférieur à 10%.

Le diagnostic repose donc essentiellement sur les manifestations cliniques liées aux atteintes organiques.

### **c. Myélome non sécrétant (3%)**

Le myélome non sécrétant se caractérise par l'absence de paraprotéine sérique.

Une immunoglobuline monoclonale cytoplasmique est mise en évidence en immunohistochimie dans 85% des cas. Dans 15% des cas, il n'y a pas de synthèse d'immunoglobuline intracytoplasmique.

La clinique est relativement identique à celle du myélome sécrétant à l'exception d'un taux moindre d'insuffisance rénale, d'hypercalcémie et d'hypogammaglobulinémie.

#### **d. Leucémie à plasmocytes (2% à 5%)**

La leucémie à plasmocytes se définit par la présence de plus de 20% de plasmocytes circulants.

Elle touche des patients plus jeunes. Les atteintes extramédullaires (rate, foie, séreuses, LCR) sont caractéristiques.

L'immunoglobuline monoclonale est une IgD ou une IgE. Il n'y a pas d'expression du CD56.

Le diagnostic positif de myélome repose avant tout sur la clinique, la biologie, la radiologie et la cytologie sur myélogramme.

La BOM est réalisée devant la découverte fortuite d'une immunoglobuline monoclonale (exploration) ou en cas de discordance avec la clinique et les résultats du myélogramme. Ces discordances sont le plus souvent liées à des envahissements focaux ou à une fibrose.

Histologiquement (**Fig. 51**), Le mode d'infiltration est variable : interstitiel, diffus et/ou en amas interstitiels ou périvasculaires.

Sous l'angle cytologique, on peut observer :

- Des formes matures avec des plasmocytes matures comportant quelques dystrophies comme des binucléations et des inclusions intracytoplasmiques ou nucléaires.
- Des formes immatures avec des proplasmocytes qui sont des grands plasmocytes au noyau nucléolé et des plasmoblastes de plus petite taille, caractérisés par un rapport nucléo-cytoplasmique élevé et des noyaux fortement nucléolés.

Seule une infiltration médullaire marquée et une cytologie immature sont des critères de lésion tumorale. L'aspect plasmoblastique est souvent corrélé à un pronostic plus mauvais.

D'un point de vue phénotypique, les plasmocytes expriment le CD138 et présentent une monotypie à l'examen des chaînes légères.

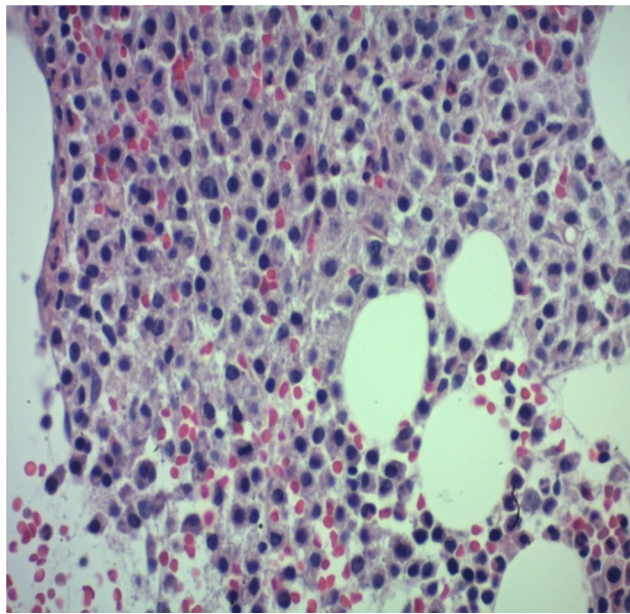
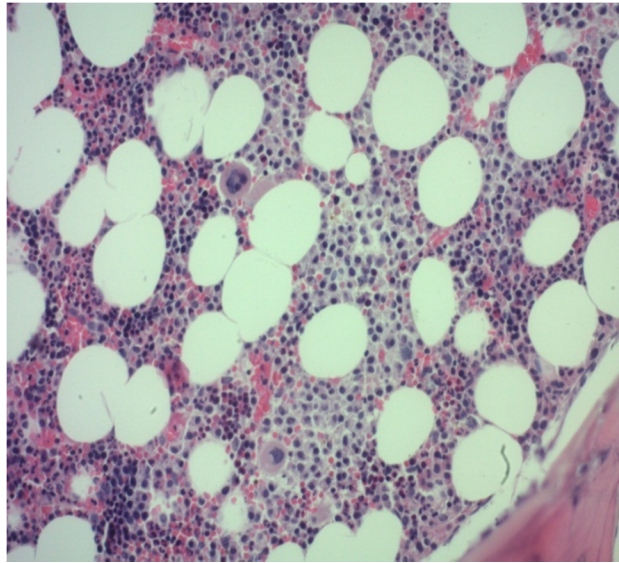
On retrouve une expression du CD56 dans 67 à 79% des cas. Elle signe une dyscrasie plasmocytaire et elle est corrélée à un meilleur pronostic.

On retrouve également une positivité de la cycline D1 dans 20 à 25% des cas, parfois associée à une expression du CD20 (12).

Dans notre série nous avons retrouvé 25 cas de myélome multiple avec un âge moyen de 58 ans ont été diagnostiqués chez :

- 10 cas présentaient une gammopathie monoclonale et où la BOM note une infiltration plasmocytaire interstitielle.
- 6 cas présentaient des douleurs osseuses lancinantes associées à une gammopathie monoclonale à chaînes légères Lambda.
- 5 cas présentaient une pancytopenie associée à une altération d'état général.
- 4 cas se présentaient avec une bicytopenie.

La classification de ces cas selon les 4 catégories cliniques aurait été intéressante mais nécessite la consultation des dossiers pour recueillir les données cliniques et biologiques nécessaires.



**Figure 51** : Myélome plasmocytaire

A. HE x 20

B. HE x 40

(Archives du service d'Anatomie Pathologie hopital Ibn Sina)

## **L. Maladies osseuses non tumorales**

La BOM n'est pas un examen approprié pour le diagnostic des maladies osseuses. Cependant, l'analyse systématique de tous les constituants de l'os spongieux peut révéler des modifications des travées osseuses qui seront signalées afin d'en permettre l'exploration par les moyens adéquats. Ces modifications relèvent de plusieurs étiologies (1).

Aucun cas des maladies osseuses non tumorales n'a été diagnostiqué dans cette série.

### **1. Ostéomalacie**

Il s'agit d'une ostéopathie métabolique diffuse, carencielle ou vitaminorésistante, rare, caractérisée par un retard de minéralisation de la matrice osseuse et conduisant à une accumulation de tissu ostéoïde. Le plus difficile est de penser au diagnostic. La radiographie peut retrouver un aspect flou, cotonneux, de la trame osseuse, et les stries caractéristiques de Looser-Milkman (64).

Il se traduit par la présence de larges zones de substance ostéoïde non calcifié, autour des travées osseuses qui sont ainsi irrégulièrement épaissies. Un très grand nombre d'ostéoblastes se disposent au contact des territoires ostéoïdes. Cette substance se reconnaît très bien par la coloration de Giemsa où elle apparaît d'un bleu clair contrastant avec le bleu plus soutenu de l'os calcifié (65).

## **2. Ostéoporose**

Elle se définit comme une diminution de la masse osseuse. Les travées osseuses sont grêles mais de morphologie normale avec disparition des ostéoblastes, sans fibrose, sans augmentation des ostéoclastes. Cette ostéoporose se voit au cours du vieillissement, de divers endocrinopathies (maladie de Basedow et Cushing) secondaire à une immobilisation et après traitement prolongé par les corticoïdes (1).

## **3. Maladie de Paget des os**

La maladie osseuse de Paget (MP) est une affection à révélation tardive dont la prévalence atteint jusqu'à 3 % de la population caucasienne après l'âge de 55 ans, et plus de 10 % après 80 ans. Elle demeure actuellement la seconde maladie osseuse métabolique la plus fréquente après l'ostéoporose. Elle se caractérise par un remodelage osseux anormal d'un ou plusieurs os, dû à une augmentation de la résorption osseuse suivie d'une formation osseuse excessive et désorganisée (66).

## **4. Hyperparathyroïdisme**

L'hyperparathyroïdie (HPT) est une ostéopathie fréquente dont le diagnostic doit être précoce par la demande du bilan phosphocalcique devant le moindre doute car les signes osseux essentiellement les fractures sont fréquents et sévères pouvant compromettre le pronostic fonctionnel (67).

Les travées osseuses sont rongées par des lacunes de résorption que remplit une fibrose collagène contenant de nombreux ostéoclastes. Dans les formes évaluées, des foyers de néo-ostéogenèse endostale peuvent se voir, avec une ligne bordante d'ostéoblastes. Dans les formes secondaires à une insuffisance rénale, il s'y associe souvent des lésions d'ostéoporose et d'ostéomalacie (1).

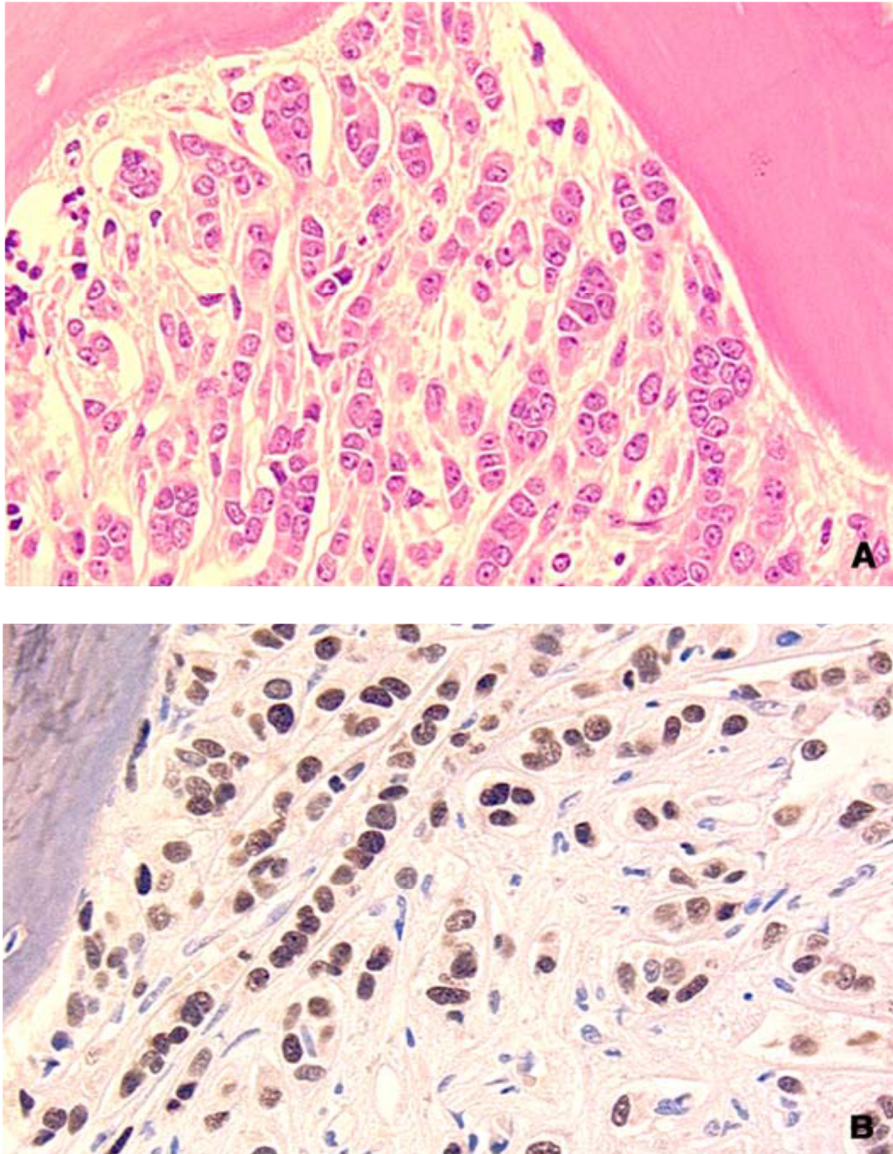
## **5. Cals de fracture**

Il est recommandé de ne pas biopsier une crête iliaque du côté où un traumatisme est survenue. En effet, toute fracture ancienne laisse une fibrose collagène avec des foyers de néo-ostéogenèse à des stades variables d'activité et de remodelage. Habituellement, il n'y a pas, dans ces territoires, d'espaces médullaires montrant un tissu hématopoïétiques analysable.

Il faut se souvenir en particulier que répéter une BOM au même endroit fait courir le risque de prélever un cal osseux réparant les lésions provoquées par la BOM précédente. Ces lésions sont celles d'un cal osseux banal : fibrose collagène contenant des macrophages chargés d'hémosidérine, entourant des débris de travées osseuses fracturées en résorption ostéoclastique et montrant des zones de néo-ostéogenèse avec production de nouvelles travées osseuses (1).

## **M. Autres tumeurs**

Quant au diagnostic des autres tumeurs avec atteinte médullaire osseuse (histiocytoses tumorales, métastases), il est beaucoup plus du ressort de la biopsie que de l'aspiration médullaire, notamment en raison de la fibrose qui leur est presque constamment associée. En cas de métastase, l'origine de la tumeur primitive peut parfois être précisée sur la morphologie du tissu tumoral (différenciation) et/ou de certaines données immunohistochimiques (récepteurs hormonaux, antigène spécifique de prostate par exemple) (**Fig.52**) (3).



**Figure 52.** Métastase d'un adénocarcinome mammaire.

A. HES : les cellules tumorales se disposent en travées au sein d'une fibrose.

B. IHC : les cellules tumorales présentent une expression nucléaire de récepteurs à la progestérone (3)

## **IX. POUR UNE MEILLEURE RENTABILITE DE LA BOM:**

L'étude histopathologique de la moelle osseuse apporte des éléments de grande valeur dans de nombreuses affections.

Cette étude histopathologique nécessite un conditionnement pré-analytique optimal dont sont responsables les cliniciens, médecins et chirurgiens en collaboration avec les anatomo-pathologistes.

Idéalement, les prélèvements tissulaires nécessitent avant la fixation la pratique d'appositions permettant une étude cytologique précise, ainsi que la prise de fragments de tissus frais pour étude cytogénétique ou en cytométrie en flux.

Ainsi, le diagnostic histopathologique précis dépendra :

- De la qualité de la technique de préparation tissulaire dépendant du préleveur (taille suffisante du prélèvement tissulaire, non écrasement des tissus, envoi immédiat dans le laboratoire d'anatomie pathologique ou fixation immédiate dans un flacon suffisamment grand contenant un fixateur choisi par le pathologiste, en quantité suffisante) puis du pathologiste et des techniciens du laboratoire (prélèvement tissulaire bien choisi, bien orienté, durée de fixation optimale, cycle automatique de déshydratation optimal, bonne imprégnation dans la paraffine, coupes ne dépassant pas 3 à 4  $\mu$  d'épaisseur, bien étalées, colorations optimales).

- De la rigueur de l'analyse morphologique à la recherche des critères cytologiques et architecturaux nécessaires à l'identification des différentes variétés des hémopathies ;
- De la qualité de la technique d'immunohistochimie, et surtout de la rigueur de l'interprétation de l'immunohistochimie : reconnaissance des cellules positives, comparaison entre morphologie cellulaire et marquage, topographie des cellules positives et négatives, comparaison dans un même territoire, sur coupes sériées successives de différents anticorps.
- Sans oublier la nécessité pour le pathologiste qui étudie une BOM, d'avoir des renseignements cliniques et biologiques précis (antécédents, traitements reçus, chimiothérapie, signes et examens cliniques, numération formule sanguine, bilan infectieux, dosage vitaminique, examens radiologiques, résultats du myélogramme, de la cytométrie en flux, du caryotype médullaire...).

***❖ La feuille de demande d'analyse histopathologique d'une BOM doit être considérée comme non conforme en l'absence de ces données car c'est une source importante d'erreurs diagnostiques (13).***

L'étude histologique de la moelle osseuse peut mener à des diagnostics très variés notamment dans les domaines de l'hémato-oncologie, des maladies infectieuses ou de la médecine interne. Pour ce faire, il est nécessaire d'optimiser les conditions pré-analytiques et analytiques du prélèvement.



## *Conclusion*



La biopsie ostéomédullaire est un geste douloureux et anxiogène qui n'est pas non plus dénué de risques, malgré cela, la BOM reste un examen incontournable dans la prise en charge de nombreuses affections hématologiques.

On peut probablement anticiper que les années à venir verront moins de biopsies ostéomédullaires dans les hémopathies lymphoïdes et davantage dans les hémopathies myéloïdes.

En effet, la BOM reste le gold standard dans le diagnostic de nombreuses pathologies notamment lymphoïdes et myéloïdes.

Ainsi, elle est indispensable pour le bilan d'extension des lymphomes Hodgkiniens et des lymphomes à grandes cellules.

Par contre, elle est inutile pour le bilan d'extension du lymphome de Burkitt et du lymphome lymphoblastique car le myélogramme est suffisant.

Son intérêt est discuté en cas de lymphome folliculaire car elle est fréquemment envahie.

La BOM n'a pas d'indication dans la LLC lors du diagnostic, celui-ci repose sur l'analyse du frottis sanguin et le phénotypage par cytométrie de flux des lymphocytes sanguins.

En pathologie myéloïde, la BOM est nécessaire pour le diagnostic de l'aplasie médullaire, de la thrombocytémie essentielle et de la myélofibrose qu'elle soit primitive ou secondaire aux autres néoplasies myéloprolifératives. Tout récemment, elle devient un critère majeur pour le diagnostic de la polyglobulie primitive.

Elle n'est pas indiquée dans le diagnostic de la LMC.

Pour les syndromes myélodysplasiques, le pathologiste ne peut que suspecter cette pathologie dont le diagnostic repose sur le myélogramme qui montre les signes de myélodysplasie et sur le caryotype médullaire.

Pour les leucémies myéloïdes aiguës, le diagnostic repose sur l'examen cytologique de la moelle ou du sang, le phénotypage en cytométrie de flux, la cytogénétique et la biologie moléculaire. Il n'est pas possible non plus de les classer sur la BOM.

La BOM joue enfin un rôle important dans le bilan d'un syndrome inflammatoire clinico-biologique. Elle permet de mettre en évidence de nombreux types d'infection en utilisant des colorations spéciales et parfois de l'immunohistochimie.

Elle peut être l'examen de première intention en cas de métastase de tumeurs solides.

L'apport diagnostique de la BOM s'arrête sur sa bonne interprétation qui est, à son tour directement liée à la rigueur de sa réalisation. Dans notre étude on a pu connaître les indications de la BOM dans notre contexte, revoir l'apport de cet examen, souligner les difficultés rencontrés par les anatomopathologistes, formuler des recommandations permettant d'améliorer sa réalisation.

En guise de conclusion, nous insistons sur les recommandations suivantes :

- Vérifier que l'indication est correcte.
- Respecter les conditions de réalisation de la biopsie ostéomédullaire.

- Expliquer au malade la nécessité de cet examen et le préparer psychologiquement.
- Réduire au maximum les indications de la BOM en réalisant les dosages vitaminiques en cas de suspicion de carence en folates et B 12, une cytométrie de flux en cas d'hyperlymphocytose sanguine persistante, une recherche de chromosome Philadelphie en cas de suspicion d'une leucémie myéloïde chronique.

Ce geste doit être qualitativement correct (c'est-à-dire un prélèvement de plus de 15 à 20mm de long et perpendiculaire à la corticale osseuse) pour que le pathologiste puisse conclure.

\* Il faut surtout discuter entre **les cliniciens, les pathologistes mais aussi les biologistes** (analyses cytogénétiques, phénotypiques, moléculaires) dans le cadre **des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP)** pour définir au mieux la prise en charge idéale de chaque patient.



## *Annexes*



## **ANNEXE 1 : FICHE D'EXPLOITATION**

<b>Date</b>	<b>Num D'Anapath</b>	<b>Num D'Entr</b>	<b>N et P</b>	<b>Service</b>	<b>R.C</b>	<b>Résultat</b>			
						<b>Taille</b>	<b>EM</b>	<b>IHC</b>	<b>Diagnostic</b>

## ANNEXE 2

ROYAUME DU MAROC  
 \*\*\*\*\*  
 MINISTERE DE LA SANTE  
 \*\*\*\*\*  
 CENTRE HOSPITALIER IBN SINA



المملكة المغربية  
 \*\*\*\*\*  
 وزارة الصحة  
 \*\*\*\*\*  
 المركز الاستشفائي الجامعي ابن

### LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE BON POUR BIOPSIE OSTÉO-MÉDULLAIRE

Hôpital : .....  
 Service : .....  
 Date de prélèvement : .....

N° de classification de labo : .....  
 De la part du Dr : .....  
 Date d'envoi : .....

Nom & Prénom du malade : .....  
 Age en années : ..... N° d'hospitalisation : .....

**Renseignements cliniques :** .....

**Heure de prélèvement**.....  
**Heure de fixation**.....

**Biologie :**

**NFS :**

- Hémoglobine :.....
- CCMH :.....
- VGM :.....
- Réticulocytes :.....
- Globules blancs :.....
- PN Neutro :.....
- PN Eosino :.....
- PN Baso :.....
- Lymphocytes :.....
- Monocytes :.....
- Plaquettes :.....

**Frottis sanguin :**.....

**Ponction sternale :**.....

**Autres:** Biland'hémolyse:.....  
 Fer sérique :.....  
 Dosage vitamine B12 :.....  
 Électrophorèse protéines :.....  
 Bilan infectieux: .....

**Bilan radiologique :**.....

**Examens Anapath Antérieurs :**.....

**Diagnostics évoqués :**.....

# ANNEXE 3

From [www.bloodjournal.org](http://www.bloodjournal.org) by guest on May 31, 2016. For personal use only.

2376 SWERDLOW et al

BLOOD, 19 MAY 2016 • VOLUME 127, NUMBER 20

**Table 1. 2016 WHO classification of mature lymphoid, histiocytic, and dendritic neoplasms**

<b>Mature B-cell neoplasms</b>
Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma
Monoclonal B-cell lymphocytosis*
B-cell prolymphocytic leukemia
Splenic marginal zone lymphoma
Hairy cell leukemia
<i>Splenic B-cell lymphoma/leukemia, unclassifiable</i>
<i>Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma</i>
<i>Hairy cell leukemia-variant</i>
Lymphoplasmacytic lymphoma
Waldenström macroglobulinemia
Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), IgM*
μ heavy-chain disease
γ heavy-chain disease
α heavy-chain disease
Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), IgG/A*
Plasma cell myeloma
Solitary plasmacytoma of bone
Extramedullary plasmacytoma
Monoclonal immunoglobulin deposition diseases*
Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)
Nodal marginal zone lymphoma
<i>Pediatric nodal marginal zone lymphoma</i>
Follicular lymphoma
In situ follicular neoplasia*
Duodenal-type follicular lymphoma*
Pediatric-type follicular lymphoma*
<i>Large B-cell lymphoma with IRF4 rearrangement*</i>
Primary cutaneous follicle center lymphoma
Mantle cell lymphoma
In situ mantle cell neoplasia*
Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), NOS
Germinal center B-cell type*
Activated B-cell type*
T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma
Primary DLBCL of the central nervous system (CNS)
Primary cutaneous DLBCL, leg type
EBV* DLBCL, NOS*
<i>EBV* mucocutaneous ulcer*</i>
DLBCL associated with chronic inflammation
Lymphomatoid granulomatosis
Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma
Intravascular large B-cell lymphoma
ALK* large B-cell lymphoma
Plasmablastic lymphoma
Primary effusion lymphoma
<i>HHV8* DLBCL, NOS*</i>
Burkitt lymphoma
<i>Burkitt-like lymphoma with 11q aberration*</i>
High-grade B-cell lymphoma, with <i>MYC</i> and <i>BCL2</i> and/or <i>BCL6</i> rearrangements*
High-grade B-cell lymphoma, NOS*
B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and classical Hodgkin lymphoma
<b>Mature T and NK neoplasms</b>
T-cell prolymphocytic leukemia
T-cell large granular lymphocytic leukemia
<i>Chronic lymphoproliferative disorder of NK cells</i>
Aggressive NK-cell leukemia
Systemic EBV* T-cell lymphoma of childhood*
Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder*
Adult T-cell leukemia/lymphoma
Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type
Enteropathy-associated T-cell lymphoma

**Table 1. (continued)**

Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma*
<i>Indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the GI tract*</i>
Hepatosplenic T-cell lymphoma
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
Mycosis fungoides
Sézary syndrome
Primary cutaneous CD30* T-cell lymphoproliferative disorders
Lymphomatoid papulosis
Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma
Primary cutaneous γδ T-cell lymphoma
<i>Primary cutaneous CD8* aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma</i>
<i>Primary cutaneous acral CD8* T-cell lymphoma*</i>
<i>Primary cutaneous CD4* small/medium T-cell lymphoproliferative disorder*</i>
Peripheral T-cell lymphoma, NOS
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
<i>Follicular T-cell lymphoma*</i>
<i>Nodal peripheral T-cell lymphoma with TFH phenotype*</i>
Anaplastic large-cell lymphoma, ALK*
Anaplastic large-cell lymphoma, ALK*
<i>Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma*</i>
<b>Hodgkin lymphoma</b>
Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma
Classical Hodgkin lymphoma
Nodular sclerosis classical Hodgkin lymphoma
Lymphocyte-rich classical Hodgkin lymphoma
Mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma
Lymphocyte-depleted classical Hodgkin lymphoma
<b>Posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD)</b>
Plasmacytic hyperplasia, PTLD
Infectious mononucleosis, PTLD
Floral follicular hyperplasia, PTLD*
Polymorphic PTLD
Monomorphic PTLD (B- and T-/NK-cell types)
Classical Hodgkin lymphoma, PTLD
<b>Histiocytic and dendritic cell neoplasms</b>
Histiocytic sarcoma
Langerhans cell histiocytosis
Langerhans cell sarcoma
Indeterminate dendritic cell tumor
Interdigitating dendritic cell sarcoma
Follicular dendritic cell sarcoma
Fibroblastic reticular cell tumor
Disseminated juvenile xanthogranuloma
<i>Erdheim-Chester disease*</i>

Provisional entities are listed in italics.  
\*Changes from the 2008 classification.

small population, but in others associated with a lymphocytosis.<sup>4</sup> Whereas in 2008 it was unknown whether MBL was a precursor of CLL, we now know that MBL precedes virtually all cases of CLL/small lymphocytic lymphoma (SLL).<sup>5</sup> The updated WHO will retain the current criteria for MBL, but will emphasize that “low-count” MBL, defined as a PB CLL count of  $<0.5 \times 10^9/L$ , must be distinguished from “high-count” MBL because low count MBL has significant differences from CLL, an extremely limited, if any, chance of progression, and, until new evidence is provided, does not require routine follow-up outside of standard medical care.<sup>6,7</sup> In contrast, high-count MBL requires routine/early follow-up, and has very similar phenotypic and genetic/molecular features as Rai stage 0 CLL, although immunoglobulin heavy chain variable region (IGHV)-mutated cases are more frequent in MBL.<sup>8</sup> Also impacting our diagnostic criteria, the revision will eliminate the option to diagnose CLL with  $<5 \times 10^9/L$  PB CLL cells in the absence of extramedullary

## **Annexe 4. WHO classification of mastocytosis**

---

### **WHO mastocytosis classification**

---

#### **1. Cutaneous mastocytosis (CM)**

#### **2. Systemic mastocytosis**

- a. Indolent systemic mastocytosis (ISM)\*
- b. Smoldering systemic mastocytosis (SSM)\*
- c. Systemic mastocytosis with an associated hematological neoplasm (SM-AHN)†
- d. Aggressive systemic mastocytosis (ASM)\*
- e. Mast cell leukemia (MCL)

#### **3. Mast cell sarcoma (MCS)**

\*These subtypes require information regarding B and C findings for complete diagnosis,<sup>20</sup> all of which may not be available at the time of initial tissue diagnosis.

†This category is equivalent to the previously described “systemic mastocytosis with an associated clonal hematological non-mast cell lineage disease (SMAHNMD).”

d AHN can be used synonymously.

---

## Annexe 5. WHO criteria for PV

### WHO PV criteria

#### Major criteria

1. Hemoglobin  $\geq 16.5$  g/dL in men, hemoglobin  $\geq 16.0$  g/dL in women  
**or,**  
Hematocrit  $\geq 49\%$  in men, hematocrit  $\geq 48\%$  in women  
**or,**  
increased red cell mass (RCM)\*
2. BM biopsy showing hypercellularity for age with trilineage growth (panmyelosis) including prominent erythroid, granulocytic, and megakaryocytic proliferation with pleomorphic, mature megakaryocytes (differences in size)
3. Presence of JAK2V617F or JAK2 exon 12 mutation

#### Minor criterion

Subnormal serum erythropoietin level

**Diagnosis of PV requires meeting either all 3 major criteria, or the first 2 major criteria and the minor criterion†**

\*More than 25% above mean normal predicted value.

†Criterion number 2 (BM biopsy) may not be required in cases with sustained absolute erythrocytosis hemoglobin levels  $\geq 18.5$  g/dL in men (hematocrit,  $\geq 55.5\%$ ) or  $\geq 16.5$  g/dL in women (hematocrit,  $\geq 49.5\%$ ) if

major criterion 3

and the minor criterion are present. However, initial myelofibrosis (present in up to 20% of patients) can

only be detected by performing a BM biopsy; this finding may predict a more rapid progression to overt myelofibrosis

(post-PV MF).

## ANNEXE 6

### Classification OMS des lymphomes (2008)

#### LYMPHOMES B

##### Prolifération de Cellules B « précurseurs »

**Lymphome /leucémie lymphoblastique B**

##### Proliférations B matures (périphériques)

*Leucémie lymphoïde chronique (LLC) B /*

Lymphome lymphocytaire

*Leucémie prolymphocytaire B*

Lymphome splénique de la zone marginale

Leucémie à tricholeucocytes

Lymphome B splénique/leucémie inclassable

Lymphome lymphoplasmocytaire

Maladies des chaînes lourdes

Tumeurs plasmocytaires

**Lymphome de la zone marginale extraganglionnaire du**

**MALT (lymphome du MALT)**

Lymphome de la zone marginale ganglionnaire

**Lymphome folliculaire**

Lymphome primitif cutané centro-folliculaire

**Lymphome à cellules du manteau**

**Lymphome diffus à grandes cellules B**

Lymphome B à grandes cellules riche en c. T/histiocytes

Lymphome B à grandes cellules du SNC

Lymphome B à grandes cellules primitif cutané, de type jambe

Lymphome B à grandes cellules EBV+ du sujet âgé

Lymphome B à grandes cellules associé à une

inflammation chronique

Granulomatose lymphomatoïde

Lymphome B à grandes cellules du médiastin (thymique)

Lymphome B à grandes cellules intravasculaire

Lymphome B à grandes cellules ALK+

Lymphome plasmablastique

Lymphome B à grandes cellules associé à une maladie de

Castleman multicentrique HHV8+

Lymphome primitif des séreuses

Lymphome de Burkitt / leucémie de Burkitt

Lymphome B, inclassable, avec aspects intermédiaires

entre L. B à grandes c. et Burkitt

Lymphome B, inclassable, avec aspects intermédiaires

entre L. B à grandes c. et Hodgkin

Les entités *en italique* sont des entités provisoires.

**Les entités les plus fréquentes sont surlignées** en caractères gras.

#### LYMPHOMES T et NK

##### Prolifération de Cellules T « précurseurs »

**Lymphome/leucémie lymphoblastique T**

##### Proliférations T matures (périphériques)

*Leucémie prolymphocytaire T*

Leucémie lymphocytaire T à gros grains

Syndromes lymphoprolifératifs chroniques à cellules NK

Leucémie agressive à cellules NK

Syndromes lymphoprolifératifs T EBV+ de l'enfant

Leucémie/lymphome T de l'adulte (HTLV1+)

Lymphome T/NK extraganglionnaire, de type nasal

Lymphome T associé à une entéropathie

Lymphome T hépatosplénique

Lymphome T sous-cutané de type panniculite

**Mycosis fongoïde**

Syndrome de Sézary

Syndromes lymphoprolifératifs T CD30+ primitifs cutanés

Lymphomes T primitifs cutanés, de sous-type rare

Lymphomes T primitifs cutanés gamma-delta

Lymphomes primitifs cutanés agressifs épidermotropes CD8+ cytotoxiques

Lymphomes primitifs cutanés CD4+

Lymphomes T périphériques sans autre précision

**Lymphome T angio-immunoblastique**

**Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK+**

Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK-

Les nouvelles entités sont soulignées.

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW (Eds)  
WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC : Lyon 2008



## *Résumé*



## **RESUME**

**Titre** : Apport de la biopsie ostéomédullaire :

Expérience du laboratoire d'Anatomie Pathologique de l'hôpital Ibn Sina de Rabat sur une période de 5 ans.

**Auteur** : BEN RACON Hasnae

**Mots clés** : Biopsie ostéomédullaire, histologie, lymphome, néoplasie myéloproliférative, leucémie.

L'objectif de ce travail était de décrire la qualité, les indications et l'apport diagnostique des BOM adressées dans le laboratoire d'Anatomie pathologique de l'hôpital Ibn Sina de Rabat.

Les BOM pratiquées au sein du laboratoire entre Janvier **2011** et Décembre **2015** ont été incluses. Les critères analysés étaient la qualité du prélèvement, sa longueur et le nombre de logettes analysables. Les autres données recueillies étaient les caractéristiques des patients, les indications de l'examen, les renseignements cliniques et les résultats histologiques.

**441** BOM ont été incluses, dont **290** effectuées chez des femmes et **151** chez des hommes.

Les indications les plus fréquentes des BOM réalisées à visée diagnostique se résumaient comme suit : **54,87 %** des BOM étaient réalisées chez des patients présentant les perturbations de l'hémogramme et **9,07 %** chez des patients présentant les polyadénopathies, **8,61%** chez des patients présentant une altération de l'état général, **7,25%** chez des patients présentant un pic monoclonal gamma, **5,89%** étaient réalisées dans le cadre du bilan d'extension d'un lymphome et **4,53%** chez des patients présentant une splénomégalie.

La qualité du tissu médullaire analysable était totalement satisfaisante dans **427** des BOM. La taille moyenne des prélèvements était de **12,13 mm**. **64,17 %** des BOM mesuraient plus de **10 mm**, **25,85 %** des BOM mesuraient entre **5** et **10mm** et **6,36%** entre **1** et **5mm**. Dans **3,62%** des cas, la taille de la carotte biopsique n'était pas précisée sur les comptes rendus anatomopathologiques.

Si la qualité des BOM réalisées dans notre service n'est pas toujours optimale, les performances paraissent similaires à celles rapportées dans la littérature.

## **ABSTRACT**

**Title** : Contribution of the bone marrow biopsy: Experience of Pathological Anatomy Laboratory Ibn Sina Hospital in Rabat over a period of 5 years.

**Author** : BENRACON Hasnae

**Keywords** : bone marrow biopsy, histology, lymphoma, myeloproliferative neoplasm, leukemia.

The objective of this study was to describe the quality, the indications and the diagnostic value of the BMB performed in the laboratory of Pathology of Ibn Sina Rabat.

BMB performed in the laboratory of Pathology Ibn Sina in Rabat between January 2011 and December 2015 were included. The quality criteria analyzed were the quality of the sample, its length and the number of stalls analyzed. Other data were patient characteristics, indications of the examination, clinical information and histological results. 441 BMB were included, including 290 performed among women and 151 among men. 54.87% of the BMB were performed in patients with disruption of the blood count and 9.07% in patients with the polylymphadenopathies, 8.61% in patients with impaired general condition, 7.25 % in patients with monoclonal peak gamma, 5.89% were conducted as part of lymphoma extension record and 4.53% in patients with splenomegaly, were the most frequent indications of BMB performed for diagnostic purposes . The quality of medullary tissue was completely satisfactory in 427 BMB. The average size of samples was 12.13 mm. 64.17% of the BMB were larger than 10 mm, 25.85% of the BMB were between 5 and 10mm and 6.36% between 1 and 5 mm. 3.62% of the BMB, the size of the biopsy core was not specified on the pathology reports. If the quality of BMB performed in our service is not always optimal, performance appear similar to those reported in the literature.

## ملخص

**العنوان:** مساهمة خزعة نخاع العظم

تجربة مستشفى التشريح المرضي مختبر ابن سينا في الرباط على مدى 5 سنوات.

**الكاتب** حسناء بنرقون

**كلمات البحث:** خزعة نقي العظم، الأنسجة، والأورام اللمفاوية، ومتلازمة التكاثر النقوي، وسرطان الدم.

إن الهدف من هذه الدراسة يتجلى في وصف نوعية والقيمة التشخيصية لخزعة نخاع العظم التي اجريت

في مختبر التشريح الدقيق ابن سينا بالرباط

دراستنا تقوم على تحليل جميع خزعات نخاع العظم المرسلّة إلى مختبر التشريح الدقيق ابن سينا بالرباط

ما بين يناير 2011 و دجنبر 2015

كانت معايير الجودة في دراستنا تتضمن تحليل نوعية العينة، طولها، وعدد الأكشاك التي استطعنا

تحليلها. ومن ضمن البيانات التي قمنا بجمعها ودراستها : البيانات الشخصية لكل مريض، بيانات الفحص،

المعلومات السريرية والنتائج النسيجية

في دراستنا، 441 خزعة نخاع العظم مدرجة، بما في ذلك 290 من النساء و 151 من الرجال. تم

إجراء 54.87% خزعة نخاع العظم في المرضى الذين يعانون من اختلال في تعداد الدم و9.07% في

المرضى الذين يعانون من تضخم العقد المتعدد، 8.61% في المرضى الذين يعانون من الحالة العامة

المتضررة، 7.25% في المرضى الذين يعانون من وحيدة النسيلة نروية غاما، أجريت 5.89% في إطار تقييم

مدى مرض سرطان الغدد الليمفاوية و 4.53% في المرضى الذين يعانون من تضخم الطحال، و تعتبر هذه

الدلالات المذكورة مسبقاً، الأكثر شيوعاً. جودة أنسجة نخاع العظم القابلة للتحليل، مرضية في 427 من خزعة

نخاع العظم. وكان متوسط حجم العينات 12.13 ملم. كانت 64.17% من خزعة نخاع العظم أكبر من 10 ملم،

25.85% من خزعة نخاع العظم بين 5 و 10 ملم و 6.36% ما بين 1 و 5 ملم. 3.62% من خزعة نخاع

العظم، لم يتم تحديد طولها على تقارير التشريح الدقيق.

إذا كانت نوعية خزعة نخاع العظم التي قمنا بدراستها في مختبرنا ليست الأمثل دائماً، فالأداء

يظهر مشابهاً لما ذكر في الأدبيات



## *Bibliographie*



- [1] Audouin J, Delacrétaz F, Diebold J, Dumont J, Le Tourneau A, Meugé-Moraw C. Biopsie médullaire osseuse en pratique quotidienne: Elsevier Paris; 2004.
- [2] Binet C, Domenech J, Herault O. Cellules souches hématopoïétiques: propriétés, description des différents types, schéma de l'hématopoïèse. Hematopoïèse: CHU et Université de Tours. 2004.
- [3] Le Tourneau A, Marzac C. Biopsie médullaire osseuse.
- [4] Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009;114(5):937-51.
- [5] Ronco P, Mougenot B, Aucouturier P. DÉPÔTS NON AMYLOÏDES DE CHAÎNES LÉGÈRES ET DE CHAÎNES LOURDES D'IMMUNOGLOBULINE MONOCLONALE. *Actualités néphrologiques Jean Hamburger*. 2006:91-103.
- [6] Villate A, Iquel S, Legac E. Transformation gélatineuse de la moelle osseuse: une série rétrospective monocentrique de 12 cas. *La Revue de Médecine Interne*. 2015.
- [7] Mohamad O, Selim J, Hafsa C, Issam R, Kamal D, Mohamed M, et al. [Rare cause of severe hypoplasia: gelatinous transformation of bone marrow]. *The Pan African medical journal*. 2009;6:12-.
- [8] Ng M, Li E, Feng C. Gelatinous transformation of bone marrow in systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*. 1989;16(7):989-92.

- [9] Yamamoto M, Belmont H, Utsunomiya M, Hidaka Y, Kishimoto M. Gelatinous transformation of the bone marrow in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2009;18(12):1108-11.
- [10] Savage R, Sipple C. Marrow myxedema. Gelatinous transformation of marrow ground substance in a patient with severe hypothyroidism. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 1987;111(4):375-7.
- [11] Feugier P, Guerci A, Boman F, Stockemer V, Lederlin P. Transformation gélatineuse de la moelle osseuse. À propos de trois observations. *La Revue de médecine interne*. 1995;16(1):15-9.
- [12] Fraitag S, Wechsler J, Battistella M. HISTOSEMINAIRE CARREFOUR PATHOLOGIE 2012. 2012.
- [13] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016:blood-2016-03-643544.
- [14] Feller AC, Diebold J. Histopathology of nodal and extranodal non-Hodgkin's lymphomas: Springer Science & Business Media; 2011.
- [15] Jaffe ES. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues: Iarc; 2001.
- [16] Ouahchi I, Sennana H, Regaieg H, Zahra K, Bensayed N, Achour B, et al. Leucémie myéloïde chronique (biologie et clinique). *Hématologie*. 2016;22:1.

- [17] Dime PN, Chemegni BC, Nlend MN, Ngouadjeu E, Sack FN, Noche LK, et al. La réponse hématologique chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique sous imatinib à Yaoundé. *HEALTH SCIENCES AND DISEASES*. 2016;17(1).
- [18] Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2014 update on diagnosis, monitoring, and management. *American journal of hematology*. 2014;89(5):547-56.
- [19] Bade M-A, Andia A, Djibrilla A, Beydou SS, Brah S, Daou M, et al. Inhibiteurs de la Tyrosine Kinase dans le Traitement de la Leucémie Myéloïde Chronique: Expérience du Niger. *HEALTH SCIENCES AND DISEASES*. 2015;16(3).
- [20] Brière J, Peynaud-Debayle E, Guilmin F, Kiladjian J. Polyglobulies primitives.
- [21] Bennesser HA, Hamaz S, Sadqi I, Mourot-Cottet R, Keller O, Mecili M, et al. Thromboses et syndromes myéloprolifératifs: quoi de neuf dans leur prise en charge? *Médecine thérapeutique*. 2015;21(3):189-95.
- [22] Swerdlow S, Campo E, Harris NL. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues: France: IARC Press, 2008; 2008.
- [23] Said MB, Gandrille S, Fischer A, Darnige L. Caractéristiques clinico-biologiques des patients avec thrombocytémie essentielle en fonction de leur statut mutationnel JAK2 ou CALR: étude monocentrique de 40 patients et revue de la littérature. *Pathologie Biologie*. 2015;63(3):117-21.

- [24] Chomel J-C, Sorel N, Mayeur-Rousse C, Turhan A. Les syndromes myéloprolifératifs. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 2009;24(2):69-85.
- [25] Ciaudo M. Comment diagnostiquer une myélofibrose primitive/idiopathique. *Option/Bio*. 2012;23(466):14-5.
- [26] Abgrall J, Ianotto J. Myélofibrose primitive. *Correspondances en oncologie-hématologie*. 2008;3(3):143-7.
- [27] Besancenot R, Pasquier F, Giraudier S. Actualités 2011 sur la physiopathologie des syndromes myéloprolifératifs classiques hors LMC (polyglobulie de Vaquez, thrombocytémie essentielle et myélofibrose primaire). *Revue Francophone des Laboratoires*. 2011;2011(433):41-6.
- [28] Mondet J. Caractérisation clinique et biologique d'une population de l'arc alpin présumée atteinte d'un néoplasme myéloprolifératif Philadelphie négatif: apport respectif des différents marqueurs biologiques: Thèse présentée pour l'obtention du diplôme d'État de docteur en pharmacie. Grenoble, France: Université Joseph Fourier, Faculté de pharmacie de Grenoble; 2011.
- [29] Mekinian A, Grignano E, Fenaux P, Fain O. Diagnostic et prise en charge des manifestations auto-immunes et/ou inflammatoires associées aux syndromes myélodysplasiques primitifs (à l'exclusion de la leucémie myélomonocytaire chronique). *Hématologie*. 2016;22(1):74-82.

- [30] Orazi A. Histopathology in the diagnosis and classification of acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndromes, and myelodysplastic/myeloproliferative diseases. *Pathobiology*. 2007;74(2):97-114.
- [31] Valent P, Hofmann W-K, Büsche G, Sotlar K, Horny H-P, Haase D, et al. Meeting report: Vienna 2008 workshop of the German–Austrian working group for studying prognostic factors in myelodysplastic syndromes. *Annals of hematology*. 2009;88(7):607-11.
- [32] Horny H-P, Sotlar K, Valent P. Diagnostic value of histology and immunohistochemistry in myelodysplastic syndromes. *Leukemia research*. 2007;31(12):1609-16.
- [33] Buesche G, Teoman H, Wilczak W, Ganser A, Hecker H, Wilkens L, et al. Marrow fibrosis predicts early fatal marrow failure in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia*. 2008;22(2):313-22.
- [34] Schmitt-Graeff A, Müller M, Fisch P. Myelodysplastische Syndrome. *Der Pathologe*. 2013;34(1):45-55.
- [35] Diebold J, Le Tourneau A, Molina TJ, Rio B, Audouin J. La biopsie médullaire dans les syndromes myélodysplasiques. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2011;2011(428):65-72.
- [36] Nirina MH, Rakotoarivelo Z, Ntoezara A, Rasolonjatovo A, RakotoAlson A, Rasamindrakotroka A. Épidémiologie et diagnostic des leucémies aiguës à l'hôpital Ravoahangy Andrianaivalona Antananarivo Madagascar. *Journal Africain du Cancer/African Journal of Cancer*. 2015;7(4):186-9.

- [37] Castaigne S. Recommandations pour le diagnostic et le traitement des leucémies aiguës myéloblastiques. *Hématologie*. 2004;10(1):80-96.
- [38] Imbert M, Wagner-Ballon O. Place du biologiste dans la prise en charge des leucémies aiguës: de l'hémogramme à la classification OMS. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2015;2015(471):83-90.
- [39] Mohr A, Renaudineau Y, Pers J-O, Jamin C, Bordron A. Les lymphocytes B de leucémie lymphoïde chronique, des lymphocytes B régulateurs qui s'ignorent? *Hématologie*. 2016;22(1):22-8.
- [40] Boyle E, Manier S, Lejeune J, Fouquet G, Guidez S, Bonnet S, et al. IgMκ and IgMλ measurements for the assessment of patients with Waldenström's macroglobulinaemia. *Clinical Cancer Research*. 2016:clincanres. 2899.015.
- [41] Leblond V, Maloum K, Le Garff-Tavernier M, Davi F, Nguyen-Khac F. La maladie de Waldenström ou macroglobulinémie. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2013;2013(452):73-82.
- [42] Berger F, Traverse-Glehen A, Felman P, Callet-Bauchu E, Baseggio L, Gazzo S, et al. Clinicopathologic features of waldenström's macroglobulinemia and marginal zone lymphoma: Are they distinct or the same entity? *Clinical lymphoma*. 2005;5(4):220-4.
- [43] Diebold J, Molina T, Tissier F, Le Tourneau A, Audouin J. Waldenstrom's macroglobulinemia is a biological syndrome which may occur during the evolution of different types of low grade B cell lymphoma. *Leukemia*. 1999;13(10):1637-8.

- [44] Molina T, Le Tourneau A, Diebold J, Audouin J. Rôle de l'histopathologie dans le diagnostic des syndromes lymphoprolifératifs B chroniques. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2008;2008(398):73-9.
- [45] Thieblemont C. Lymphomes de la zone marginale. *Tumeurs malignes rares*: Springer; 2010. p. 85-9.
- [46] Bonnet C, Lejeune M, Van Kemseke C, Bron D, Beguin Y. Prise en charge actuelle du lymphome de la zone marginale. *Rev Med Suisse*. 2015;11:1549-56.
- [47] Audouin J, Le Tourneau A, Molina T, Camilleri-Broët S, Adida C, Comperat E, et al. Patterns of bone marrow involvement in 58 patients presenting primary splenic marginal zone lymphoma with or without circulating villous lymphocytes. *British journal of haematology*. 2003;122(3):404-12.
- [48] Troussard X, Cornet E. Leucémie à tricholeucocytes. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 2009;24(5):254-60.
- [49] Troussard X, Cornet É, editors. Proliférations lymphoïdes B matures à cellules chevelues. *Annales de Biologie Clinique*; 2015.
- [50] Swenson WT, Wooldridge JE, Lynch CF, Forman-Hoffman VL, Chrischilles E, Link BK. Improved survival of follicular lymphoma patients in the United States. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(22):5019-26.

- [51] Fisher RI, LeBlanc M, Press OW, Maloney DG, Unger JM, Miller TP. New treatment options have changed the survival of patients with follicular lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(33):8447-52.
- [52] Le Gouill S. Le lymphome à cellules du manteau: du diagnostic aux perspectives thérapeutiques. *La Revue de médecine interne*. 2010;31(9):615-20.
- [53] Carras S, Philippe L. Lymphome à cellules du manteau. *Hématologie*. 2015;21(2):28-31.
- [54] Alcantara M, Huynh T. Lymphomes diffus à grandes cellules B. *Hématologie*. 2016;22(2):159-66.
- [55] Fedhila F, Mansour AB, Mezghani F, Rhayem S, Douira W, Khemiri M, et al. P-198–Lymphome de burkitt: profil epidemiologique et évolutif a propos de 51 cas. *Archives de Pédiatrie*. 2015;22(5):282-3.
- [56] Ribrag V, Camara-Clayette V, Bosq J, Vasstezky Y. Lymphome de Burkitt. 2012.
- [57] Sall A, Sène A, Djiba B, Diallo M, Faye B, Seck M, et al. Leucémie prolymphocytaire T: à propos d'une observation et revue de la littérature. *Journal Africain du Cancer/African Journal of Cancer*. 2015;7(4):236-9.
- [58] Kawatsuki A, Yasunaga J, Mitobe Y, Green P, Matsuoka M. HTLV-1 bZIP factor protein targets the Rb/E2F-1 pathway to promote proliferation and apoptosis of primary CD4<sup>+</sup> T cells. *Oncogene*. 2016.

- [59] Marchand T, Pastoret C, Lamy T. Les leucémies à grands lymphocytes granuleux. *Hématologie*. 2015;21(5):303-10.
- [60] Beylot-Barry M, Dereure O, Vergier B, Barete S, Laroche L, Machet L, et al., editors. *Prise en charge des lymphomes T cutanés: recommandations du Groupe français d'étude des lymphomes cutanés. Annales de dermatologie et de vénéréologie*; 2010: Elsevier.
- [61] Brice P. Actualités thérapeutiques dans le lymphome hodgkinien classique. *Bulletin du Cancer*. 2014;101(1):68-74.
- [62] Fermé C. Lymphome de Hodgkin. *Correspondances en onco-hématologie*. 2009;4(2):81-5.
- [63] Delsol G, editor *Classification OMS 2008 des lymphomes. Annales de pathologie*; 2008: Elsevier Masson.
- [64] 64. Thomas T, Briot K. Vitamine D, métabolisme osseux et risque de fracture. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillessement*. 2016;1(1).
- [65] Souberbielle J-C, Benhamou CL, Cortet B, Rousière M, Roux C, Abitbol V, et al., editors. *Ostéopathies fragilisantes, maladie rénale chronique, malabsorptions, anomalies biologiques du métabolisme phosphocalcique: les bonnes indications pour un remboursement raisonné du dosage de vitamine D. Annales de Biologie Clinique*; 2014.
- [66] Guay-Bélangier S, Cormier J-G, Michou L. La maladie osseuse de Paget, une condition évanescence? *Revue du Rhumatisme*. 2015;82(4):223-9.
- [67] Jguirim M, Mhenni A, Elkorbi A, Klii R, Mani L, Moula G, et al. Risque fracturaire de l'hyperparathyroïdie primitive et secondaire. *La Revue de Médecine Interne*. 2014;35:A179-A80.

## *Serment d'Hippocrate*

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

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

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس - الرباط  
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 227

سنة: 2016

## مساهمة خزعة نخاع العظم

تجربة مختبر التشريح الدقيق بمستشفى ابن سينا بالرباط

على مدى 5 سنوات

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: .....

من طرف

الآنسة: حسناء بنرقون

المزودة في: 15 يونيو 1989 بتطوان

### لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: خزعة نخاع العظم - الأنسجة - الأورام اللمفاوية -  
متلازمة التكاثر النقوي - سرطان الدم.

### تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيدة: نجاة محاسني

أستاذة في علم التشريح الدقيق

مشرف

السيدة: زكية البرنوصي

أستاذة في علم التشريح الدقيق

السيدة: كوثر الزناتي

أعضاء

أستاذة مبرزة في علم التشريح الدقيق

السيدة: منى العمر

أستاذة مبرزة في الطب الباطني