

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

*ANNEE: 2018*

*THESE N°: 22*

**L'APPORT DU MYÉLOGRAMME  
DANS LE DIAGNOSTIC DES HEMOPATHIES :  
EXPERIENCE DU LABORATOIRE CENTRAL  
D'HEMATOLOGIE DE L'HOPITAL IBN SINA - RABAT**

**THÈSE**

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

**PAR**

**Mr. Omar EL HAMDAOUI**  
*Né le 12 Janvier 1990 à Fkih Ben Saleh*

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

**MOTS CLES** : Myélogramme – Hémopathies – Leucémie – Lymphomes.

**JURY**

**Mr. A. MASRAR**

Professeur d'Hématologie Biologique

**Mme. S. BENKIRANE**

Professeur d'Hématologie Biologique

**Mme. M. NAZIH**

Professeur d'Hématologie Biologique

**Mr. A. DAMI**

Professeur de Biochimie

**PRESIDENT**

**RAPPORTEUR**

**JUGES**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا  
ما علمتنا إنك أنت العليم  
الحكيم

سورة البقرة: الآية: 32

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ





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

**DOYENS HONORAIRES :**

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



**ADMINISTRATION :**

**Doyen** : Professeur Mohamed ADNAOUI  
**Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes**  
Professeur Mohammed AHALLAT  
**Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**  
Professeur Taoufiq DAKKA  
**Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**  
Professeur Jamal TAOUFIK  
**Secrétaire Général** : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS**  
**ET**  
**PHARMACIENS**

**PROFESSEURS :**

**Décembre 1984**

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

Médecine Interne – **Clinique Royale**  
Anesthésie -Réanimation  
pathologie Chirurgicale

**Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

**Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. CHAHED OUZZANI Houria  
Pr. LACHKAR Hassan  
Pr. YAHYAOUY Mohamed

Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Neurologie

**Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib

Chirurgie Pédiatrique

Pr. DAFIRI Rachida

**Décembre 1989**

Pr. ADNAOUI Mohamed

Pr. CHAD Bouziane

Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

**Janvier et Novembre 1990**

Pr. CHKOFF Rachid

Pr. HACHIM Mohammed\*

Pr. KHARBACH Aïcha

Pr. MANSOURI Fatima

Pr. TAZI Saoud Anas

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AL HAMANY Zaïtounia

Pr. AZZOUZI Abderrahim

Pr. BAYAHIA Rabéa

Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif

Pr. 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

Radiologie

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**

Pathologie Chirurgicale

Neurologie

Pathologie Chirurgicale

Médecine-Interne

Gynécologie -Obstétrique

Anatomie-Pathologique

Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique

Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**

Néphrologie

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Pharmacie galénique

Ophtalmologie

Gynécologie Obstétrique

Biochimie et Chimie

Pharmacologie

Histologie Embryologie

Pédiatrie

Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**

Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

**Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed

Pr. BENSOUDA Adil

Pr. BOUIDA Mohamed Najib

Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza

Pr. CHRAIBI Chafiq

Pr. DEHAYNI Mohamed\*

Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Pr. FELLAT Rokaya

Pr. GHAFIR Driss\*

Pr. JIDDANE Mohamed

Pr. TAGHY Ahmed

Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Gastro-Entérologie

Gynécologie Obstétrique

Gynécologie Obstétrique

Neurochirurgie

Cardiologie

Médecine Interne

Anatomie

Chirurgie Générale

Microbiologie

**Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Noureddine

Pr. BEN RAIS Nozha

Pr. CAOUI Malika

Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie

Biophysique

Biophysique

Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la**



### **FMPA**

Pr. EL AMRANI Sabah  
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. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

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

### **Décembre 1996**

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

Gynécologie Obstétrique  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Gynécologie – Obstétrique  
Dermatologie

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

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

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



### **Novembre 1997**

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

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

### **Novembre 1998**

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*

Gastro-Entérologie  
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie  
Cardiologie

### **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- *Dir. Hop. Av. Marr.*  
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne



### **Novembre 2000**

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

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Neurologie



## Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

ORL

## Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
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

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**  
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 \*

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale

Pr. CHKIRATE Bouchra  
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
 Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 Pr. HAJJI Zakia  
 Pr. IKEN Ali  
 Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
 Pr. KRIOUILE Yamina  
 Pr. LAGHMARI Mina  
 Pr. MABROUK Hfid\*  
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 Pr. 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\*

Pédiatrie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Dermatologie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Ophtalmologie  
 Urologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Pédiatrie  
 Ophtalmologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Gynécologie Obstétrique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Chirurgie Générale  
 Pneumophtisiologie  
 Néphrologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale

#### **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. KHARMAZ Mohamed  
 Pr. MOUGHIL Said  
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
 Pr. TARIB Abdelilah\*  
 Pr. TIJAMI Fouad  
 Pr. ZARZUR Jamila

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

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
 Pr. ALLALI Fadoua  
 Pr. AMAZOUZI Abdellah  
 Pr. AZIZ Nouredine\*

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
 Chirurgie Générale  
 Rhumatologie  
 Ophtalmologie  
 Radiologie

Pr. ACHOUR Abdessamad\*

Chirurgie générale



Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
 Pr. AMHAJJI Larbi\*  
 Pr. AOUI Sarra  
 Pr. BAITE Abdelouahed\*  
 Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
 Pr. BENZIANE Hamid\*  
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
 Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
 Pr. ELABSI Mohamed  
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
 Pr. EL OMARI Fatima  
 Pr. GHARIB Noureddine  
 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. MRABET Mustapha\*  
 Pr. MRANI Saad\*  
 Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
 Pr. RABHI Monsef\*  
 Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
 Pr. SEFFAR Myriame  
 Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
 Pr. SIFAT Hassan\*  
 Pr. TABERKANET Mustafa\*  
 Pr. TACHFOUTI Samira  
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 Pr. TANANE Mansour\*  
 Pr. TLIGUI Houssain  
 Pr. TOUATI Zakia

### **Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

### **Décembre 2008**

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

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*

Chirurgie cardio vasculaire  
 Traumatologie orthopédie  
 Parasitologie  
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**  
 Biochimie-chimie  
 Pharmacie clinique  
 Ophtalmologie  
 Pharmacie galénique  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Anesthésie réanimation  
 Psychiatrie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Radiothérapie  
 Oncologie médicale  
 Dermatologie  
 Radiothérapie  
 Anesthésie réanimation  
 Microbiologie  
 Réanimation médicale

### **Radiologie**

Pneumo phtisiologie  
 Hématologique  
 Médecine préventive santé publique et hygiène  
 Virologie  
 Biochimie-chimie  
 Médecine interne  
 Radiologie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Radiothérapie  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie générale  
 Traumatologie orthopédie  
 Parasitologie  
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie Générale

Médecine interne

Pr. AGDR Aomar\*  
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
 Pr. AKHADDAR Ali\*  
 Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
 Pr. BOUI Mohammed\*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
 Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
 Pr. DOGHMI Kamal\*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid\*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
 Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

**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

Pédiatre  
 Chirurgie Générale  
 Neurologie  
 Neuro-chirurgie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie  
 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 **Directeur Hôpital My Ismail**  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation  
 Médecine interne  
 Physiologie  
 ORL  
 Microbiologie  
 Médecine aéronautique  
 Biochimie chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie

Chirurgie plastique et réparatrice  
 Urologie

Pr. ERRABIH Ikram  
 Pr. LAMALMI Najat  
 Pr. MOSADIK Ahlam  
 Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
 Pr. NAZIH Mouna\*  
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Gastro entérologie  
 Anatomie pathologique  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie générale  
 Hématologie  
 Anatomie pathologique

### **Mai 2012**

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

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  
 Pr. AIT EL CADI Mina  
 Pr. AMRANI HANCHI Laila  
 Pr. AMOUR Mourad  
 Pr. AWAB Almahdi  
 Pr. BELAYACHI Jihane  
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
 Pr. BENCHEKROUN Laila  
 Pr. BENKIRANE Souad  
 Pr. BENNANA Ahmed\*  
 0.  
 Pr. BENSGHIR Mustapha\*  
 Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
 Pr. BOUATIA Mustapha  
 Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
 Pr. CHAIB Ali\*  
 Pr. DENDANE Tarek  
 Pr. DINI Nouzha\*  
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
 Pr. ELFATEMI Nizare  
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
 Pr. EL HARTI Jaouad

Pharmacologie – Chimie  
 Toxicologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie Réanimation  
 Réanimation Médicale  
 Anesthésie Réanimation  
 Biochimie-Chimie  
 Hématologie  
 Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation  
 Néphrologie  
 Chimie Analytique  
 Traumatologie Orthopédie  
 Anatomie  
 Cardiologie  
 Réanimation Médicale  
 Pédiatrie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Neuro-Chirurgie  
 Médecine Nucléaire  
 Chimie Thérapeutique

Pr. EL JOUDI Rachid\*

Toxicologie



Pr. EL KABABRI Maria  
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
 Pr. EL KHLOUFI Samir  
 Pr. EL KORAICHI Alae  
 Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
 Pr. ERRGUIG Laila  
 Pr. FIKRI Meryim  
 Pr. GHFIR Imade  
 Pr. IMANE Zineb  
 Pr. IRAQI Hind  
 Pr. KABBAJ Hakima  
 Pr. KADIRI Mohamed\*  
 Pr. LATIB Rachida  
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
 Pr. MEDDAH Bouchra  
 Pr. MELHAOUI Adyl  
 Pr. MRABTI Hind  
 Pr. NEJJARI Rachid  
 Pr. OUBEJJA Houda  
 Pr. OUKABLI Mohamed\*  
 Pr. RAHALI Younes  
 Pr. RATBI Ilham  
 Pr. RAHMANI Mounia  
 Pr. REDA Karim\*  
 Pr. REGRAGUI Wafa  
 Pr. RKAIN Hanan  
 Pr. ROSTOM Samira  
 Pr. ROUAS Lamiaa  
 Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
 Pr. SALIHOUN Mouna  
 Pr. SAYAH Rochde  
 Pr. SEDDIK Hassan\*  
 Pr. ZERHOUNI Hicham  
 Pr. ZINE Ali\*

Pédiatrie  
 Anatomie Pathologie  
 Anatomie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Physiologie  
 Radiologie  
 Médecine Nucléaire  
 Pédiatrie  
 Endocrinologie et maladies métaboliques  
 Microbiologie  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Médecine Interne  
 Pharmacologie  
 Neuro-chirurgie  
 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**



## **MARS 2014**

ACHIR ABDELLAH  
BENCHAKROUN MOHAMMED  
BOUCHIKH MOHAMMED  
EL KABBAJ DRISS  
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA  
HARDIZI HOUYAM  
HASSANI AMALE  
HERRAK LAILA  
JANANE ABDELLA TIF  
JEAIDI ANASS  
KOUACH JAOUAD  
LEMNOUER ABDELHAY  
MAKRAM SANAA  
OULAHYANE RACHID  
RHISSASSI MOHAMED JMFAR  
SABRY MOHAMED  
SEKKACH YOUSSEF  
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

### ***\*Enseignants Militaires***

## **DECEMBRE 2014**

ABILKACEM RACHID'  
AIT BOUGHIMA FADILA  
BEKKALI HICHAM  
BENAZZOU SALMA  
BOUABDELLAH MOUNYA  
BOUCHRIK MOURAD  
DERRAJI SOUFIANE  
DOBLALI TAOUFIK  
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI  
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM  
EL MARJANY MOHAMMED  
FEJJAL NAWFAL  
JAHIDI MOHAMED  
LAKHAL ZOUHAIR  
OUDGHIRI NEZHA  
Rami Mohamed  
SABIR MARIA  
SBAI IDRISSE KARIM

### ***\*Enseignants Militaires***

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

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





## **AOUT 2015**

Meziane meryem  
Tahri latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

## **JANVIER 2016**

BENKABBOU AMINE  
EL ASRI FOUAD  
ERRAMI NOUREDDINE  
NITASSI SOPHIA

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

## **2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES**

### **PROFESSEURS / PRs. HABILITES**

Pr. ABOUDRAR Saadia  
Pr. ALAMI OUHABI Naima  
Pr. ALAOUI KATIM  
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma  
Pr. ANSAR M'hammed  
Pr. BOUHOUCHE Ahmed  
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz  
Pr. BOURJOUANE Mohamed  
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia  
Pr. DAKKA Taoufiq  
Pr. DRAOUI Mustapha  
Pr. EL GUESSABI Lahcen  
Pr. ETTAIB Abdelkader  
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes  
Pr. HAMZAOUI Laila  
Pr. HMAMOUCHE Mohamed  
Pr. IBRAHIMI Azeddine  
Pr. KHANFRI Jamal Eddine  
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med  
Pr. REDHA Ahlam  
Pr. TOUATI Driss  
Pr. ZAHIDI Ahmed  
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie  
Biochimie – chimie  
Pharmacologie  
Histologie-Embryologie  
Chimie Organique et Pharmacie Chimique  
Génétique Humaine  
Applications Pharmaceutiques  
Microbiologie  
Biochimie – chimie  
Physiologie  
Chimie Analytique  
Pharmacognosie  
Zootechnie  
Pharmacologie  
Biophysique  
Chimie Organique  
Biologie moléculaire  
Biologie  
Chimie Organique  
Chimie  
Pharmacognosie  
Pharmacologie  
Chimie Organique

Mise à jour le 14/12/2016 par le  
Service des Ressources Humaines



# *DEDICACES*

*Je dédie cette thèse à...*





## *À mes très chers parents*

*Vous avez été pour moi au long de mes études  
le plus grand symbole d'amour, de dévouement qui  
ont ni cessé ni diminué.*

*Votre bonté et votre générosité sont sans limite.*

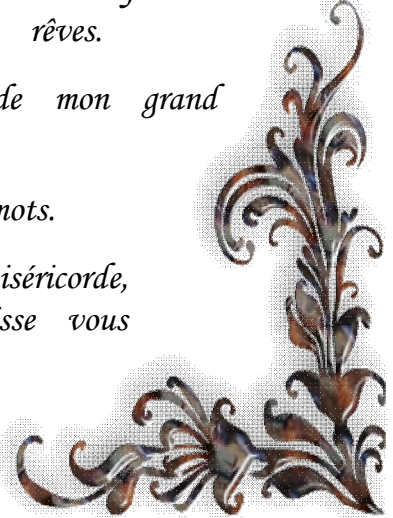
*Vos prières m'ont été d'un grand soutien au cours de  
ce long parcours.*

*J'espère de tout mon cœur qu'en ce jour vous êtes fières de  
moi, et que je réalise l'un de vos rêves.*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de mon grand  
amour que*

*Je n'ai su exprimer avec les mots.*

*Puisse Dieu vous accorder sa sainte miséricorde,  
santé et longue vie, afin que je puisse vous  
combler à mon tour.*





*À mes cher(e)s ami(e)s :*

*Vous avez toujours fait la preuve d'attachement, de  
sincérité,*

*et de considération envers ma personne.*

*Je voudrais pouvoir vous apporter ici la chaleur de mon affection  
et de mon amour.*

*Votre aide, votre générosité extrême, votre soutien, étaient pour moi  
une source de courage, de conscience et de patience.*

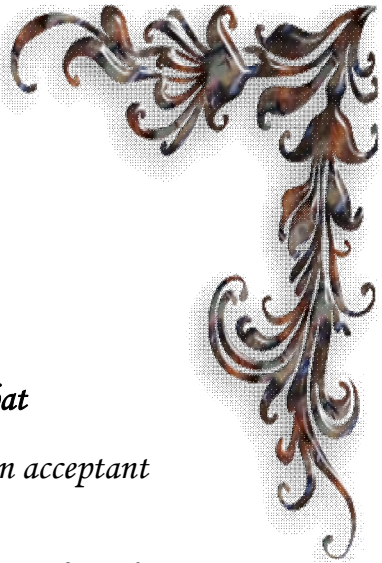
*Puisse Dieu, le tout puissant, vous combler de santé, de  
bonheur*

*et vous procurer longue vie.*



# *REMERCIEMENTS*





*A notre maître et président de thèse  
Monsieur le professeur Azlarab MASRAR*

*Professeur d'Hématologie biologique  
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant  
la présidence de notre jury de thèse.*

*Nous avons eu la chance de faire partie de vos étudiants et de profiter de  
l'étendue de votre savoir. Nous ne saurons jamais vous exprimer notre  
profonde gratitude.*

*Permettez-nous de vous remercier pour l'accueil chaleureux que vous nous avez  
réservé durant notre stage de quatrième année au sein du Laboratoire  
central d'Hématologie de l'Hôpital IBN SINA RABAT.*



*Vos remarquables qualités humaines et professionnelles ont toujours  
suscité notre profonde admiration.*

*Nous vous prions de trouver dans ce travail le témoignage de  
notre reconnaissance et l'assurance de nos sentiments respectueux.*





*A notre maître et directeur de thèse*

*Madame le Professeur Souad BENKIRANE*

*Professeur agrégée d'Hématologie biologique*

*à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat*

*Vous m'avez fait le grand honneur d'accepter de me  
diriger dans ce travail avec bienveillance et rigueur.*

*Votre attachement*

*au travail bien fait est l'objet de ma considération.*

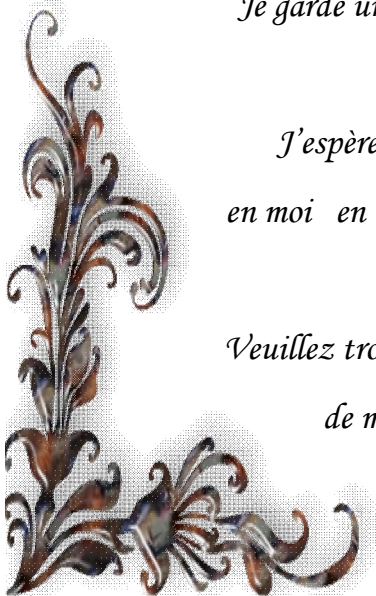
*Votre amabilité, Votre dynamisme, votre dévouement  
pour le travail et votre compétence ont suscité mon admiration.*

*Je garde un excellent souvenir de la qualité de l'enseignement  
que vous nous avez prodigué.*

*J'espère être digne de la confiance que vous avez placée  
en moi en me guidant dans l'élaboration et la mise au point  
de ce travail.*

*Veuillez trouver dans ce travail, très cher maître, le témoignage  
de ma profonde gratitude et l'expression de mes  
sentiments*

*les plus respectueux,*





*A notre maître et juge de thèse  
Madame le professeur Mouna NAZIH  
Professeur agrégé d'Hématologie  
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat*

*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  
Monsieur le professeur Abdellah DAMI  
Professeur agrégé de biochimie*

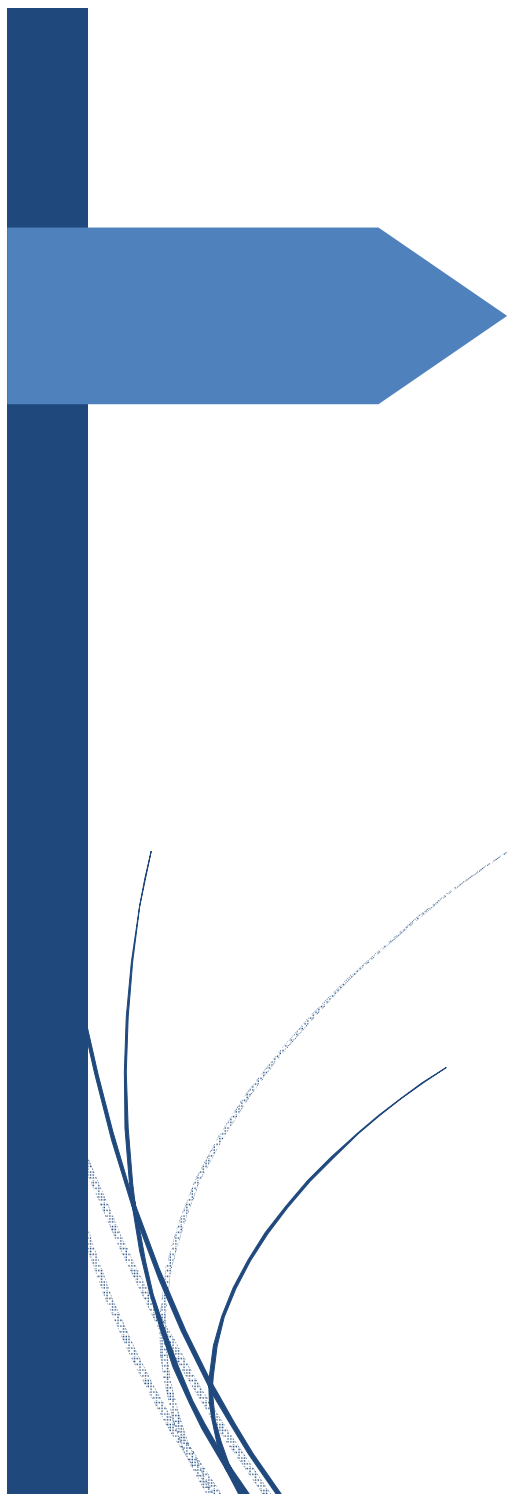
*à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat*

*Nous sommes très sensibles par l'honneur que vous nous  
faites en acceptant de juger notre travail.*

*Je vous suis très reconnaissant de la spontanéité et de l'amabilité  
avec lesquelles vous avez accepté de juger ce travail.*



*Veillez trouver, cher maître, à travers ce modeste travail  
la manifestation de notre plus haute estime et de  
nos sentiments les plus respectueux.*



## *Liste des illustrations*

## LISTE DES ABREVIATIONS

|               |                                           |
|---------------|-------------------------------------------|
| <b>AM</b>     | : Aplasie médullaire                      |
| <b>ANN</b>    | : Anémie normochrome normocytaire         |
| <b>CHU</b>    | : Centre Hospitalier Universitaire        |
| <b>CSL</b>    | : Cellules souches leucémiques            |
| <b>EBV</b>    | : Epstein-Barr Virus                      |
| <b>EPO</b>    | : Erythropoïétine                         |
| <b>FISH</b>   | : Fluorescent In Situ Hybridization       |
| <b>HLA</b>    | : human leukocyte antigen                 |
| <b>HTLV-1</b> | : Human T-Lymphotropic Virus type 1       |
| <b>HVA</b>    | : Homovanillic Acid                       |
| <b>LA</b>     | : Leucémie aiguë                          |
| <b>LAL</b>    | : Leucémie aiguë lymphoblastique          |
| <b>LAM</b>    | : Leucémie aiguë myéloblastique           |
| <b>LCM</b>    | : Lymphome à cellules du manteau          |
| <b>LCR</b>    | : Liquide Céphalo Rachidien               |
| <b>LDH</b>    | : Lactate déshydrogénase                  |
| <b>LGL</b>    | : Leucémie à grands lymphocytes granuleux |
| <b>LH</b>     | : Lymphome de Hodgkin                     |
| <b>LNH</b>    | : Lymphomes Non Hodgkinien                |
| <b>MUM-1</b>  | : Multiple Myeloma Oncogene 1             |
| <b>NFS</b>    | : Numération Formule Sanguine             |

|            |                                       |
|------------|---------------------------------------|
| <b>OMS</b> | : Organisation Mondiale de la Santé   |
| <b>PCR</b> | : Polymerase Chain Reaction           |
| <b>RS</b>  | : Reed-Sternberg                      |
| <b>SAM</b> | : Syndrome d'activation macrophagique |
| <b>SMD</b> | : Syndromes myélodysplasiques         |
| <b>TSH</b> | : Thyréostimuline                     |
| <b>VIH</b> | : Virus de l'Immunodéficience Humaine |
| <b>VMA</b> | : Vanillylmandelic acid               |

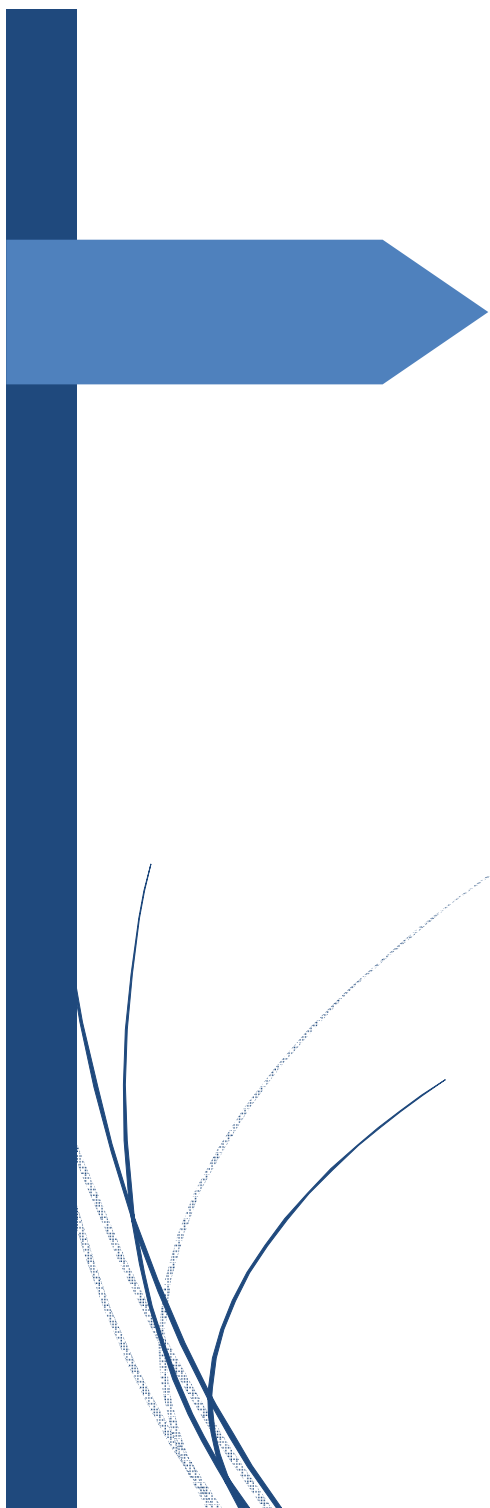
# LISTE DES FIGURES

|                                                                                                                                        |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figure 1 :</b> Répartition des patients selon l'âge.....                                                                            | 7  |
| <b>Figure 2 :</b> Répartition des patients selon le sexe.....                                                                          | 7  |
| <b>Figure 3:</b> Répartition des patients selon les services.....                                                                      | 8  |
| <b>Figure 4:</b> Répartition des patients selon les indications .....                                                                  | 9  |
| <b>Figure 5:</b> Répartition des patients selon les données de l'hémogramme.....                                                       | 10 |
| <b>Figure 6:</b> Répartition des frottis selon la richesse médullaire.....                                                             | 10 |
| <b>Figure 7:</b> Répartition des frottis selon les résultats de myélogramme .....                                                      | 11 |
| <b>Figure 8:</b> Fréquence des LAL par rapport aux LAM .....                                                                           | 12 |
| <b>Figure 9:</b> Répartition des patients selon l'âge.....                                                                             | 13 |
| <b>Figure 10:</b> Répartition des patients selon le sexe.....                                                                          | 13 |
| <b>Figure 11:</b> Répartition des LA selon les signes d'insuffisance médullaire .....                                                  | 14 |
| <b>Figure 12:</b> Répartition des LA selon les signes de syndrome tumoral .....                                                        | 14 |
| <b>Figure 13:</b> Répartition des LA selon les données de l'hémogramme.....                                                            | 15 |
| <b>Figure 14:</b> Répartition des LAM selon Classification FAB .....                                                                   | 15 |
| <b>Figure 15:</b> Repartitions des SMD selon l'âge.....                                                                                | 16 |
| <b>Figure 16:</b> Repartitions des LMC selon l'âge.....                                                                                | 17 |
| <b>Figure 17:</b> Répartition des aplasies et hypoplasies médullaires.....                                                             | 18 |
| <b>Figure 18:</b> Répartition des lymphomes de Burkitt selon l'âge .....                                                               | 19 |
| <b>Figure 19:</b> Répartition des dysmyélopoïèse.....                                                                                  | 20 |
| <b>Figure 20:</b> Localisation de l'hématopoïèse de la fécondation à la naissance.....                                                 | 24 |
| <b>Figure 21:</b> Schéma général de la filiation des éléments des différents compartiments de l'hématopoïèse normal chez l'homme ..... | 26 |
| <b>Figure 22:</b> Illustration de différents types de trocars couramment utilisés.....                                                 | 34 |
| <b>Figure 23 :</b> Prélèvement de MO au niveau du sternum.....                                                                         | 36 |
| <b>Figure 24:</b> Prélèvement de MO au niveau des crêtes iliaque.....                                                                  | 37 |
| <b>Figure 25:</b> : Prélèvement de MO au niveau du tibia. ....                                                                         | 37 |
| <b>Figure 26:</b> Frottis médullaire de richesse normale (× 10). ....                                                                  | 51 |
| <b>Figure 27:</b> Frottis médullaire de richesse diminuée (× 10).....                                                                  | 52 |
| <b>Figure 28:</b> Frottis médullaire de richesse augmentée (× 10). ....                                                                | 52 |
| <b>Figure 29:</b> Mégacaryocytes sur frottis médullaire, au faible grossissement.....                                                  | 53 |
| <b>Figure 30:</b> Mégacaryocytes granuleux .....                                                                                       | 53 |

|                                                                                                         |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Figure 31:</b> Ostéoblastes .....                                                                    | 56  |
| <b>Figure 32:</b> : Plasmocyte.....                                                                     | 56  |
| <b>Figure 33:</b> Ostéoclastes .....                                                                    | 56  |
| <b>Figure 34:</b> Myéloblaste (1), promyélocyte (2). ....                                               | 58  |
| <b>Figure 35:</b> Myélocyte (3), métamyélocyte (1), polynucléaire (2) .....                             | 58  |
| <b>Figure 36:</b> Proérythroblaste (1).....                                                             | 59  |
| <b>Figure 37:</b> Érythroblaste basophile. ....                                                         | 59  |
| <b>Figure 38:</b> Érythroblaste polychromatophile .....                                                 | 60  |
| <b>Figure 39:</b> Erythroblaste acidophile.....                                                         | 60  |
| <b>Figure 40:</b> Hématies en larme (dacryocytes).....                                                  | 64  |
| <b>Figure 41:</b> Tricholeucocytes (frottis médullaire ; MGG) .....                                     | 64  |
| <b>Figure 42:</b> Répartition des LA chez les enfants et les adultes .....                              | 72  |
| <b>Figure 43:</b> French-American-British (FAB) classification of acute lymphoblastique leukaemia ..... | 78  |
| <b>Figure 44:</b> French-American-British (FAB) classification of acute myeloblastic leukaemia .....    | 81  |
| <b>Figure 45:</b> French-American-British classification of acute myeloblastic Leukaemia .....          | 82  |
| <b>Figure 46:</b> : Blastes. Frottis de moelle osseuse.....                                             | 91  |
| <b>Figure 47:</b> : Dysérythropoïèse. Frottis de moelle osseuse .....                                   | 93  |
| <b>Figure 48:</b> Dysérythropoïèse sur la coloration de Perls. Frottis de moelle osseuse .....          | 94  |
| <b>Figure 49:</b> Dysgranulopoïèse. Frottis de moelle osseuse. ....                                     | 94  |
| <b>Figure 50:</b> Dismégacaryopoïèse Frottis de moelle osseuse <sup>l</sup> .....                       | 95  |
| <b>Figure 51:</b> Aspect cytologique d'hémophagocytose dans un myélogramme. ....                        | 100 |
| <b>Figure 52:</b> Precursor B lymphoblastic leukaemia. Bone marrow smear.....                           | 106 |
| <b>Figure 53:</b> Precursor T lymphoblastic leukemia blood smear .....                                  | 106 |
| <b>Figure 54:</b> Aspects morphologiques des syndromes lymphoprolifératifs chroniques.....              | 113 |
| <b>Figure 55:</b> Aspect cytologique des lymphomes à cellules du manteau. ....                          | 116 |
| <b>Figure 56:</b> Aspect cytologique typique de cellules de lymphome de Burkitt .....                   | 121 |
| <b>Figure 57:</b> Peripheral blood smear from a patient with T-prolymphocytic leukemia .....            | 123 |
| <b>Figure 58:</b> T-cell large granular lymphocyte leukemia. ....                                       | 125 |
| <b>Figure 59:</b> Cellule de Sezary : frottis sanguin .....                                             | 127 |
| <b>Figure 60:</b> Forme chronique hyperlymphocytaire .....                                              | 129 |
| <b>Figure 61:</b> Myélome multiple .....                                                                | 135 |
| <b>Figure 62:</b> Cascade métastatique .....                                                            | 138 |

# LISTE DES TABLEAUX

|                                                                                                                         |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>Tableau 1 :</b> Informations médicale nécessaire avant la réalisation du myélogramme .....                           | 33  |
| <b>Tableau 2:</b> Matériels nécessaire pour la réalisation du myélogramme .....                                         | 33  |
| <b>Tableau 3:</b> Fréquence des types de LAM en Europe et au Maghreb. ....                                              | 83  |
| <b>Tableau 4:</b> Criteria for chronic, accelerated, and blast phases of CML .....                                      | 85  |
| <b>Tableau 5:</b> Éléments diagnostiques hématologiques de carence en vitamines B <sub>9</sub> et B <sub>12</sub> ..... | 97  |
| <b>Tableau 6:</b> Critères diagnostiques de SAM Histiocyte Society 1991 (FHL Study group).....                          | 99  |
| <b>Tableau 7:</b> Critères diagnostiques de SAM Tsuda 1997 .....                                                        | 100 |
| <b>Tableau 8:</b> Critères diagnostiques de SAM Imashuki 1997 .....                                                     | 100 |
| <b>Tableau 9:</b> critères de classification des érythroblastoses médullaires $\geq 50$ % selon l’OMS 2008 .....        | 101 |
| <b>Tableau 10:</b> Comparison of NCI-Working Group and IWCLL Guidelines for CLL .....                                   | 108 |
| <b>Tableau 11:</b> Score immunologique de Matutes/Moreau .....                                                          | 110 |
| <b>Tableau 12:</b> Clinicopathologic features of hairy cell leukemia (HCL) and HCL-like disorders .....                 | 111 |
| <b>Tableau 13:</b> Phénotype des lymphomes à cellules du manteau .....                                                  | 117 |
| <b>Tableau 14:</b> Principales caractéristiques des lymphomes de Burkitt .....                                          | 119 |
| <b>Tableau 15:</b> Troubles prolifératifs des plasmocytes .....                                                         | 132 |
| <b>Tableau 16:</b> Critères diagnostiques des dyscrasies plasmocytaires .....                                           | 136 |



## *Sommaire*



|                                               |    |
|-----------------------------------------------|----|
| <b>INTRODUCTION</b>                           | 1  |
| <b>I. PATIENTS &amp; METHODES</b>             | 4  |
| A. PATIENTS                                   | 4  |
| B. METHODES                                   | 4  |
| 1. Type et période d'étude                    | 4  |
| 2. Collecte des données :                     | 4  |
| 3. Critères d'inclusion :                     | 5  |
| 4. Saisie et analyse des données :            | 5  |
| 5. Limites de notre étude :                   | 5  |
| <b>II. RESULTATS</b>                          | 7  |
| A. Aspects épidémiologiques                   | 7  |
| 1. Age                                        | 7  |
| 2. Sexe                                       | 7  |
| 3. Services d'origine                         | 8  |
| 4. Les indications                            | 9  |
| 5. Données de l'hémogramme                    | 10 |
| B. Etude cytologique                          | 10 |
| 1. Richesse médullaire                        | 10 |
| 2. Résultats de myélogramme                   | 11 |
| C. Les principales pathologies                | 12 |
| 1. Leucémie aiguë                             | 12 |
| 2. Syndromes myélodysplasiques                | 16 |
| 3. Leucémie myéloïde chronique                | 17 |
| 4. Aplasie médullaire                         | 18 |
| 5. Leucémie lymphoïde chronique               | 18 |
| 6. Leucémie à Tricholeucocytes                | 18 |
| 7. Lymphome à cellules du manteau             | 19 |
| 8. Lymphome de Burkitt                        | 19 |
| 9. Les lésions inflammatoires et métaboliques | 20 |

|                                                        |           |
|--------------------------------------------------------|-----------|
| a) Moelle réactionnelle .....                          | 20        |
| b) Modification des lignées de la moelle osseuse ..... | 20        |
| (1) Dysmyélopoïèse .....                               | 20        |
| (2) Érythroblastose .....                              | 20        |
| (3) Mégaloblastose .....                               | 21        |
| (4) Syndrome d'activation macrophagique .....          | 21        |
| 10. Les proliférations plasmocytaires .....            | 21        |
| 11. Métastase médullaire .....                         | 21        |
| a) Neuroblastome : .....                               | 21        |
| <b>III. Discussion</b> .....                           | <b>23</b> |
| A. Rappels physiopathologiques : .....                 | 23        |
| 1. Hématopoïèse .....                                  | 23        |
| 2. Définition du myélogramme .....                     | 27        |
| 3. Principe de la technique du myélogramme .....       | 27        |
| 4. Indications .....                                   | 28        |
| 5. Contre-indications .....                            | 30        |
| 6. Réalisation du myélogramme .....                    | 31        |
| a) Indication et prise de rendez-vous .....            | 31        |
| b) Préparation du malade .....                         | 32        |
| c) Matériels .....                                     | 33        |
| d) Les conditions de prélèvement .....                 | 35        |
| e) Siège de la ponction .....                          | 35        |
| f) Déroulement de la ponction aspiration : .....       | 38        |
| g) Coloration des frottis .....                        | 44        |
| (1) May-Grünwald-Giemsa .....                          | 44        |
| (2) Coloration de Perls .....                          | 45        |
| (3) Coloration de myéloperoxydase .....                | 47        |
| h) Conservation des frottis .....                      | 48        |
| 7. Complications, incidents et accidents .....         | 48        |
| 8. Lecture des frottis .....                           | 49        |
| 9. Interprétation de myélogramme .....                 | 49        |

|     |                                                     |     |
|-----|-----------------------------------------------------|-----|
| a)  | Lecture du myélogramme au microscope .....          | 49  |
| (1) | Examen du frottis avant le microscope .....         | 50  |
| (2) | Examen au faible grossissement .....                | 50  |
| (3) | Examen au fort grossissement .....                  | 54  |
| (4) | Artéfacts .....                                     | 54  |
| (5) | Cellules extra hématopoïétiques .....               | 55  |
| b)  | Décompte d'un myélogramme normal .....              | 57  |
| c)  | Variations physiologiques : .....                   | 61  |
| d)  | Réserves médullaires en fer .....                   | 61  |
| e)  | Rendu des résultats du myélogramme .....            | 61  |
| f)  | Difficultés d'interprétation .....                  | 62  |
| B.  | EPIDEMIOLOGIE : .....                               | 66  |
| 1.  | Fréquence .....                                     | 66  |
| 2.  | Age .....                                           | 66  |
| 3.  | Sexe .....                                          | 67  |
| 4.  | Services .....                                      | 67  |
| C.  | PRINCIPALES PATHOLOGIES : .....                     | 67  |
| 1.  | Leucémie aiguë .....                                | 67  |
| a)  | Rappels physiopathologiques .....                   | 67  |
| b)  | Epidémiologie .....                                 | 71  |
| c)  | Signes cliniques .....                              | 73  |
| d)  | Hémogramme .....                                    | 76  |
| e)  | Classification des leucémies aiguës .....           | 77  |
| 2.  | Leucémie myéloïde chronique : .....                 | 84  |
| 3.  | Syndromes myélodysplasiques : .....                 | 88  |
| 4.  | Les lésions inflammatoires et métaboliques .....    | 92  |
| a)  | Moelle réactionnelle .....                          | 92  |
| b)  | Modification des lignées de la moelle osseuse ..... | 92  |
| (1) | Dysmyélopoïèse .....                                | 92  |
| (2) | Mégaloblastose médullaire .....                     | 96  |
| (3) | Syndrome d'activation macrophagique .....           | 97  |
| (4) | Erythroblastose médullaire .....                    | 101 |

|                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| 5. Les aplasies médullaires :                                      | 102 |
| 6. Les lymphomes :                                                 | 105 |
| a) Les lymphomes non-hodgkiniens                                   | 105 |
| (1) Les lymphomes de type précurseur                               | 105 |
| b) Prolifération B matures périphériques                           | 107 |
| (1) Leucémie lymphoïde chronique                                   | 107 |
| (2) Leucémie à tricholeucocytes                                    | 111 |
| (3) Lymphome à cellules du manteau                                 | 114 |
| (4) Lymphome de Burkitt                                            | 118 |
| c) Les lymphomes périphériques à cellules NK/T                     | 122 |
| (1) La leucémie prolymphocytaire T                                 | 122 |
| (2) Leucémie à grands lymphocytes granuleux (LGL)                  | 124 |
| (3) Le syndrome de Sézary                                          | 126 |
| (4) Leucémie / lymphome T de l'adulte lié à l'HTLV-1               | 128 |
| d) Lymphome de Hodgkin :                                           | 130 |
| (1) Maladie de Hodgkin classique                                   | 130 |
| (2) Maladie de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire      | 131 |
| 7. Dyscrasies plasmocytaires                                       | 131 |
| a) 1. MGUS / Gammapathie monoclonale de signification indéterminée | 133 |
| b) Myélome multiple                                                | 134 |
| 8. Métastases médullaires                                          | 137 |
| a) Neuroblastome :                                                 | 139 |
| <b>IV. Recommandations</b>                                         | 145 |
| <b>V. Conclusion</b>                                               | 147 |
| <b>ANNEXES</b>                                                     | 149 |
| <b>RESUME</b>                                                      | 154 |
| <b>REFERENCES</b>                                                  | 158 |



# *Introduction*

Le myélogramme est un examen cytologique consistant à analyser de manière quantitative et qualitative les précurseurs hématopoïétiques médullaires. Il représente la pratique médicale la plus ancienne, qui continue à avoir une pertinence clinique dans les temps modernes.

Le myélogramme est un examen central fondamental dans la démarche diagnostique et le suivi de la majorité des hémopathies. La réussite du myélogramme dépend tout d'abord de l'étape pré analytique, c'est-à-dire de la qualité du prélèvement (absence d'hémodilution) et de celle des frottis (frottis correctement confectionnés et bien colorés). La lecture du myélogramme nécessite ensuite un cytologiste expérimenté qui effectue la synthèse des données cliniques, biologiques et des anomalies observées sur le myélogramme pour proposer une ou des hypothèses diagnostiques.

Actuellement, le myélogramme est considéré comme l'un des outils diagnostique les plus précieux pour évaluer les anomalies hématologiques. Les indications incluent le diagnostic, la stadification et le suivi thérapeutique. Il permet non seulement d'établir certains diagnostics, mais aussi d'orienter les autres analyses complémentaires telles que la cytogénétique, l'analyse moléculaire ou encore l'immunophénotypage par cytométrie en flux.

Le but de notre étude est de :

- Evaluer l'activité du laboratoire central d'Hématologie de l'hôpital Ibn Sina de Rabat ;
- Déterminer et évaluer les principales indications du myélogramme ;
- Discuter son apport diagnostique ;
- Discuter la pratique du myélogramme dans notre contexte ;
- Mettre le point sur les différentes erreurs techniques ;
- Proposer quelques recommandations visant à améliorer la rentabilité diagnostique de cet examen.



## *Patients & Méthodes*

## **I. PATIENTS & METHODES**

### **A. PATIENTS :**

Il s'agit d'une étude portant sur 1100 patients, colligés au laboratoire central d'Hématologie de l'hôpital Ibn Sina de Rabat, sur une période d'une année, s'étalant de Janvier 2016 à Décembre 2016.

### **B. METHODES :**

#### **1. Type et période d'étude :**

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique de 1100 cas de patients chez lesquels un myélogramme a été réalisé entre Janvier 2016 et Décembre 2016.

#### **2. Collecte des données :**

Nous avons étudié tous les dossiers des myélogrammes archivés entre Janvier 2016 et Décembre 2016 au sein du Laboratoire Central d'Hématologie de l'Hôpital Ibn Sina de Rabat

Ces dossiers ont servi de base pour l'exploitation de leurs données dans une fiche (*Annexe 1*) Préétablie qui a permis de rassembler les principaux caractères épidémiologiques, cliniques et biologiques de chaque patient.

Cette fiche comporte les items suivants :

- Les données épidémiologiques : âge, sexe et service référent des patients ;
- Renseignements cliniques ;
- Indication du myélogramme ;
- Résultats de l'hémogramme ;
- Résultats du myélogramme.



### **3. Critères d'inclusion :**

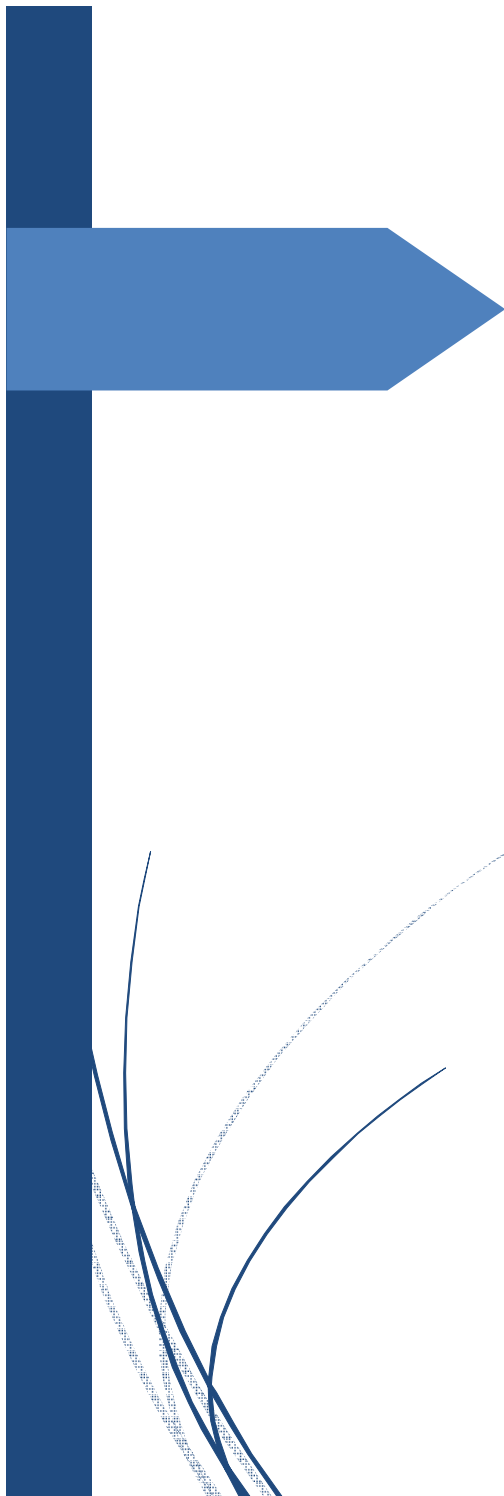
Nous avons inclus toutes les demandes de myélogramme reçues au Laboratoire Central d'Hématologie de l'Hôpital Ibn Sina de Rabat.

### **4. Saisie et analyse des données :**

Les données ont été recueillies à partir des dossiers de myélogramme au niveau du Laboratoire Central d'Hématologie de l'Hôpital Ibn Sina de Rabat. Ainsi on a rempli les fiches patientes qui sont ensuite saisies et informatisées sur le Logiciel Microsoft Excel 2016.

### **5. Limites de notre étude :**

L'absence de certaines informations importantes dans les dossiers : certains données épidémiologiques (âge...), les manifestations cliniques et le stade de la maladie, la localisation initiale de la tumeur pour les métastases osseuses.



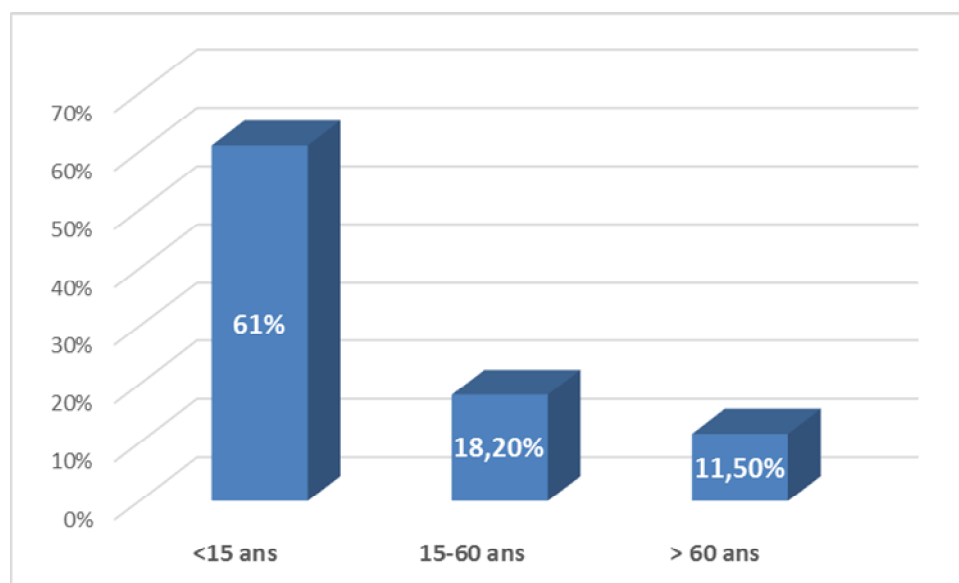
## *Résultats*

## II. RESULTATS

### A. Aspects épidémiologiques :

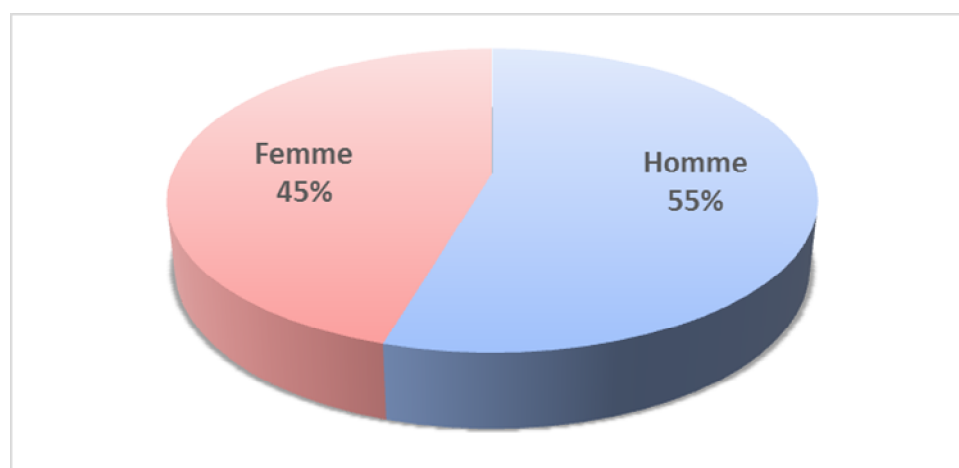
#### 1. Age :

L'âge moyen des patients était de 14 ans avec des âges extrêmes se situant entre 2 mois et 92 ans.



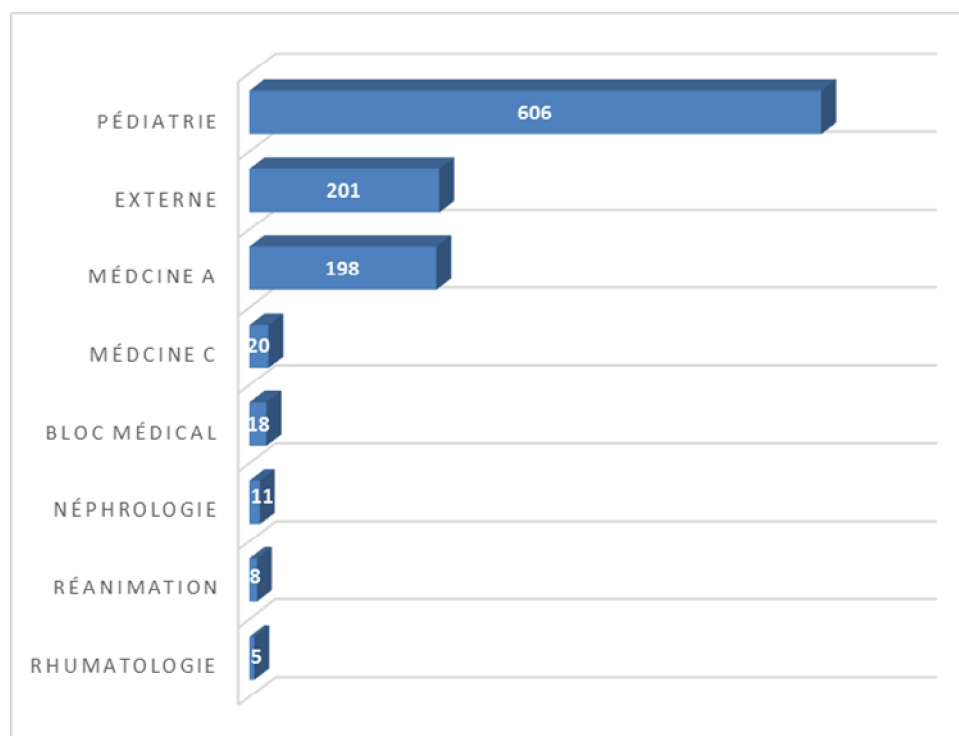
***Figure 1** Répartition des patients selon l'âge*

#### 2. Sexe :



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

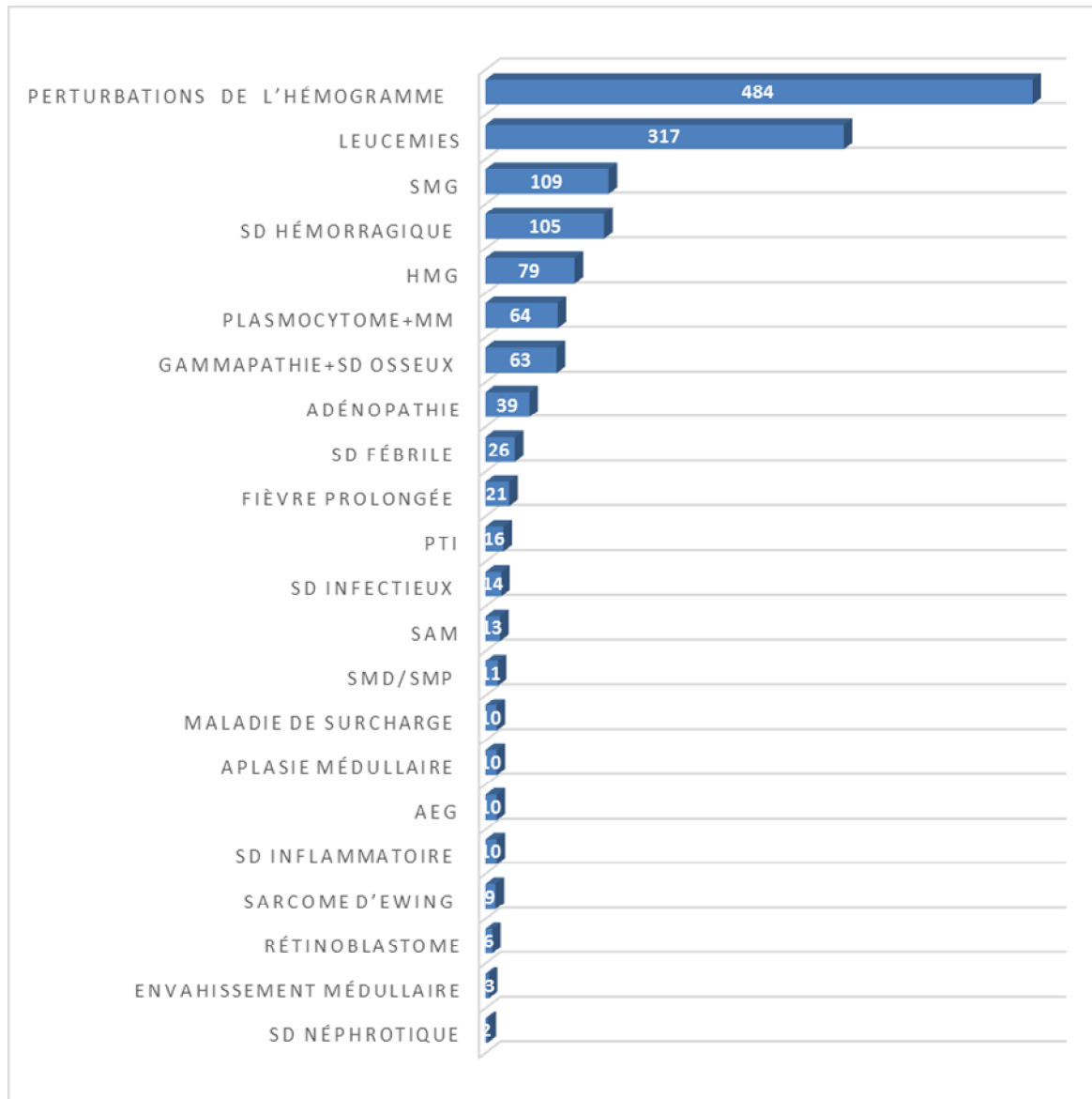
### 3. Services d'origine :



***Figure 3:** Répartition des patients selon les services.*

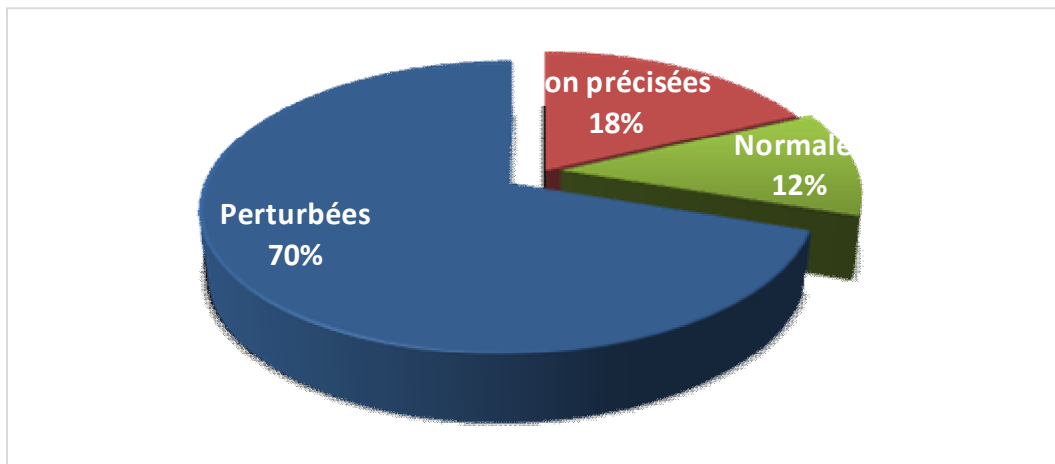
#### 4. Les indications :

Les perturbations de l'hémoграмme constituaient la première indication du myélogramme avec 448 cas soit 41.3% des cas.



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

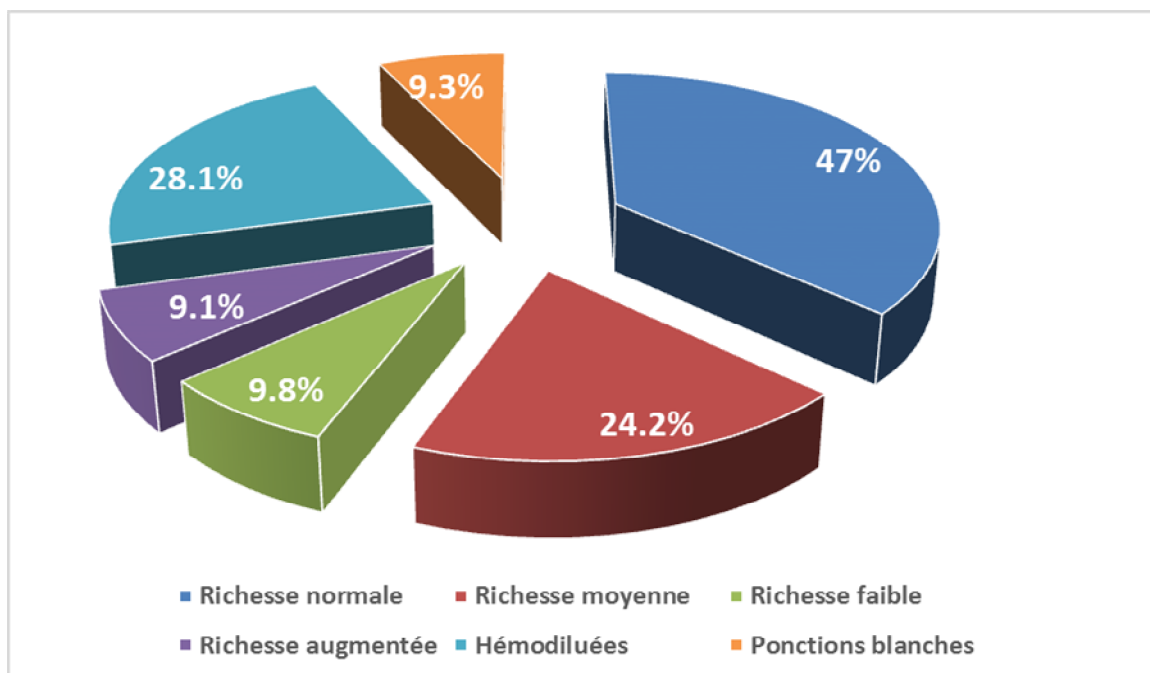
## 5. Données de l'hémogramme :



*Figure 5: Répartition des patients selon les données de l'hémogramme*

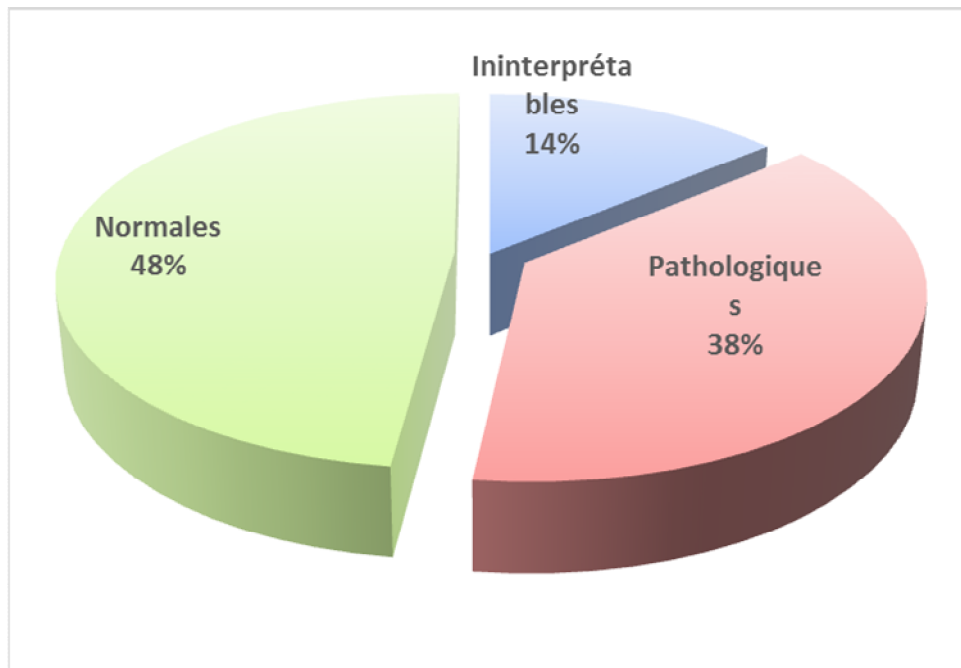
## B. Etude cytologique :

### 1. Richesse médullaire



*Figure 6: Répartition des frottis selon la richesse médullaire*

## 2. Résultats de myélogramme :



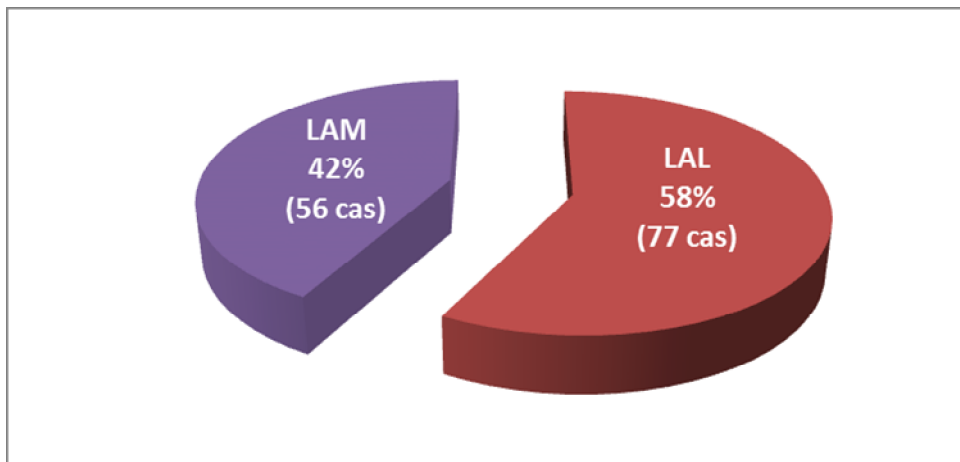
**Figure 7:** Répartition des frottis selon les résultats de myélogramme

## C. Les principales pathologies

### 1. Leucémie aiguë

#### a) Prévalence :

Durant la période d'étude, 133 cas de leucémies aiguës ont été diagnostiqués aux Laboratoire Central d'Hématologie de l'Hôpital IBN SINA RABAT.

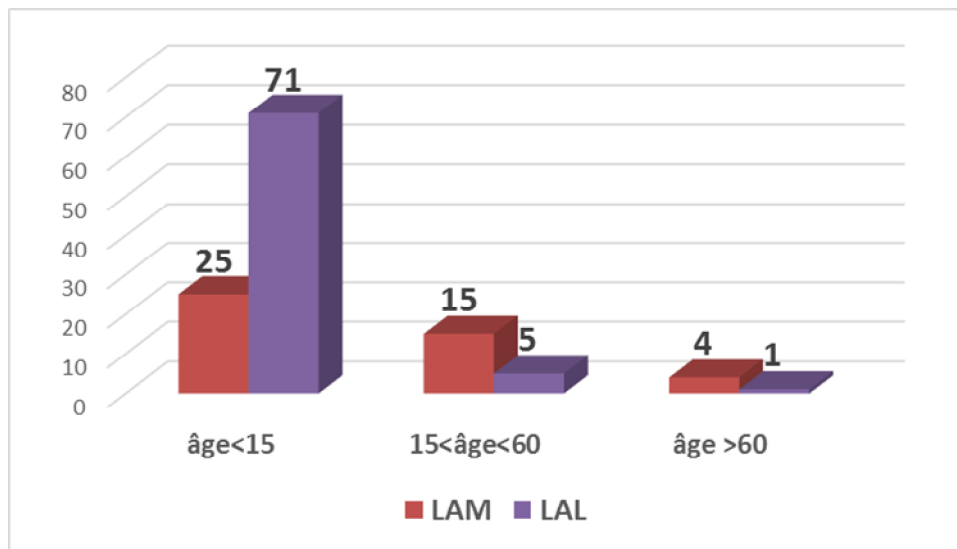


**Figure 8:** *Fréquence des LAL par rapport aux LAM*



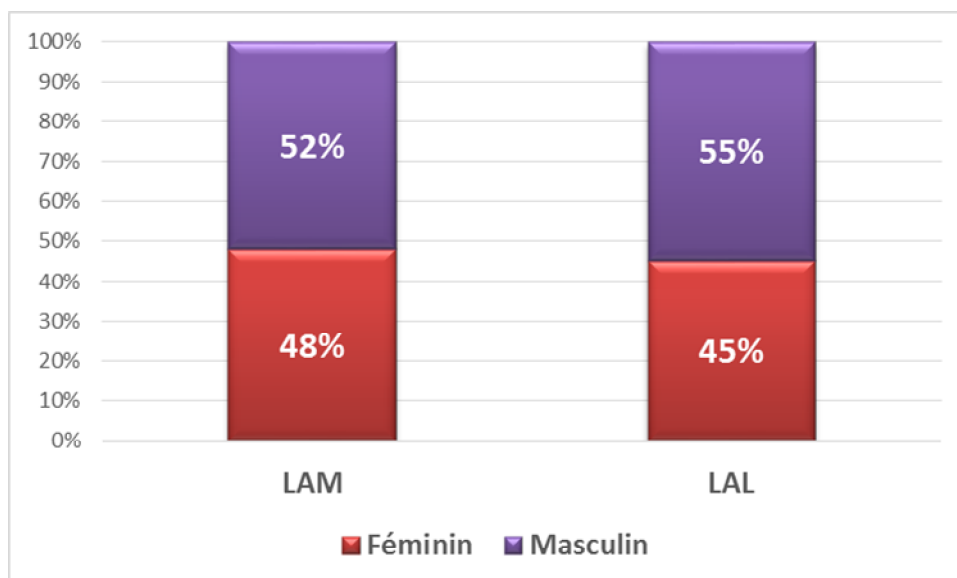
### b) Répartition selon l'âge

L'âge moyen des patients atteints de LAM était de 25 ans, et 8 ans pour les patients atteints de LAL.



***Figure 9:** Répartition des patients selon l'âge*

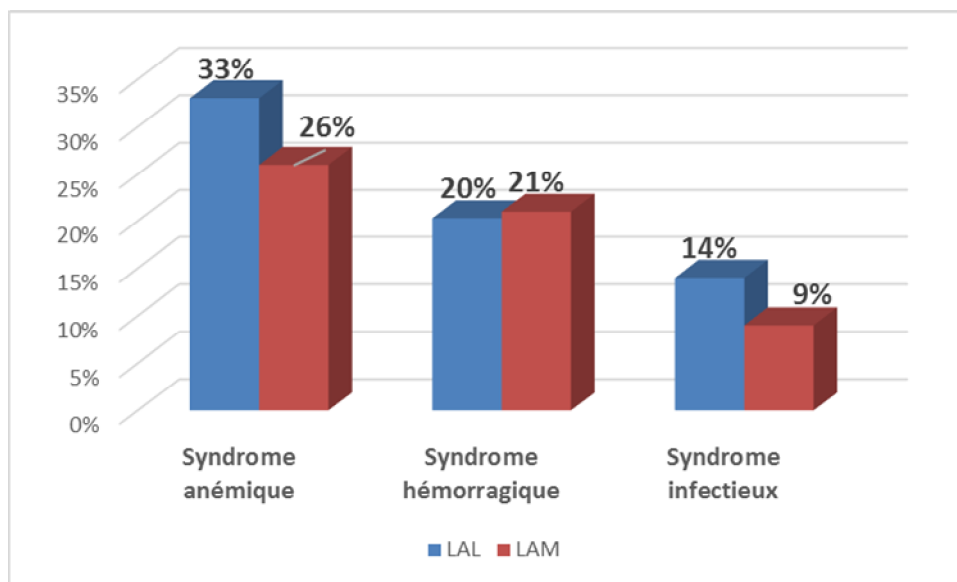
### c) Répartition selon le sexe



***Figure 10:** Répartition des patients selon le sexe*

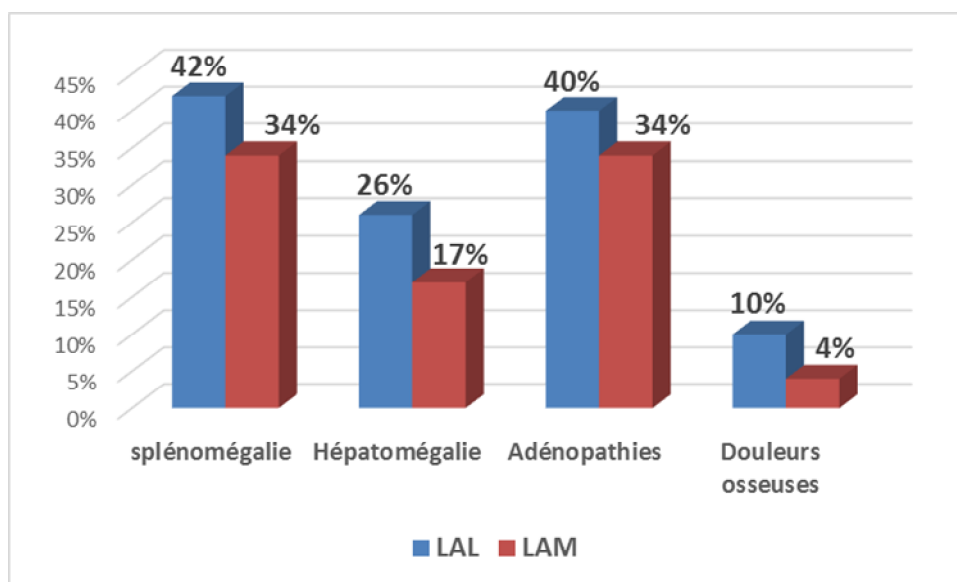
d) Répartition selon les signes cliniques

(1) Syndrome d'insuffisance médullaire :



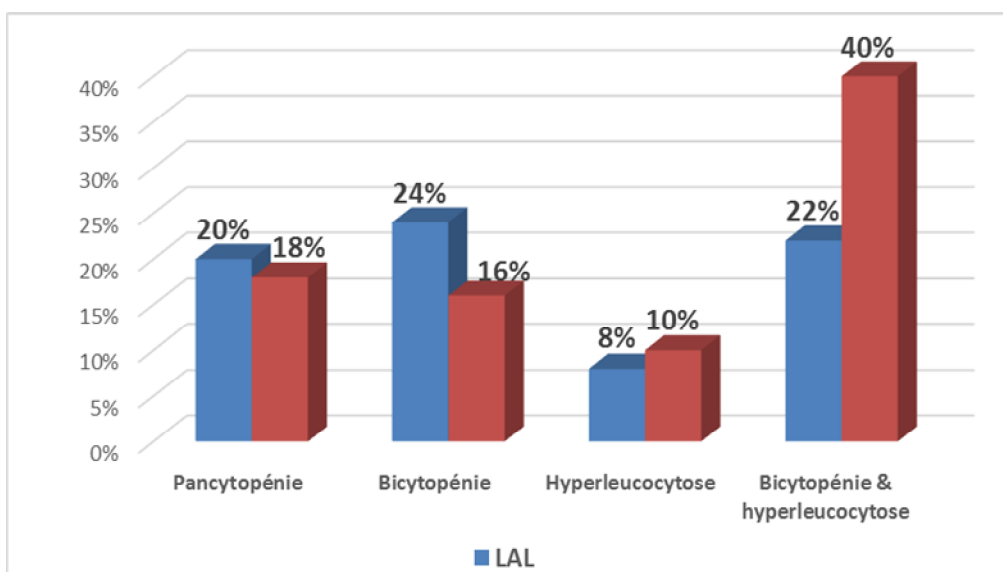
***Figure 11:** Répartition des LA selon les signes d'insuffisance médullaire*

(2) Syndrome tumoral :



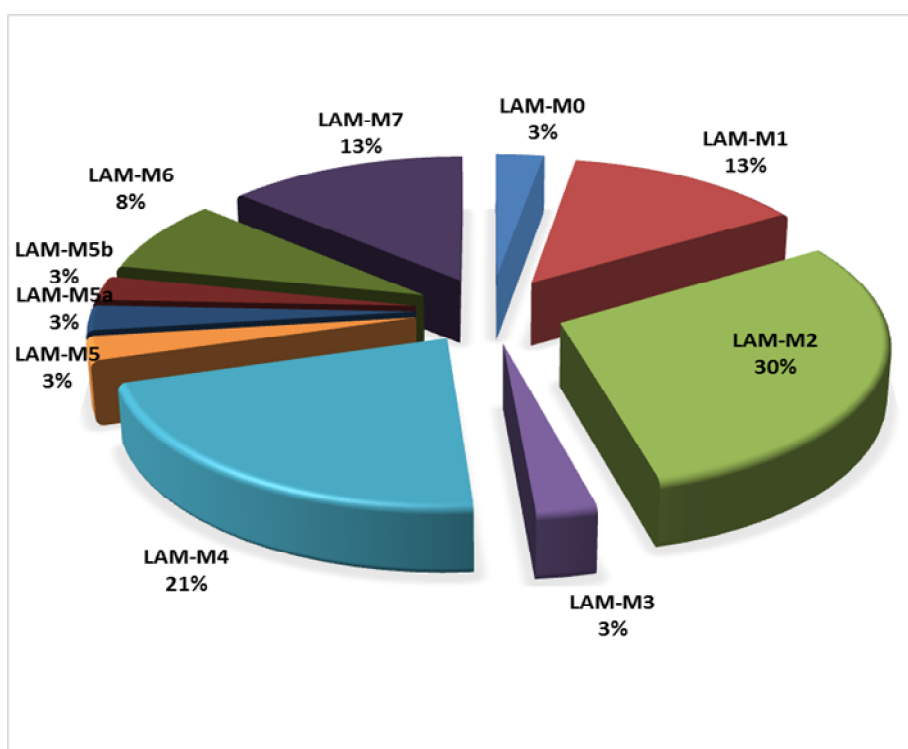
***Figure 12:** Répartition des LA selon les signes de syndrome tumoral*

e) Répartition selon les données de l'hémogramme :



*Figure 13: Répartition des LA selon les données de l'hémogramme*

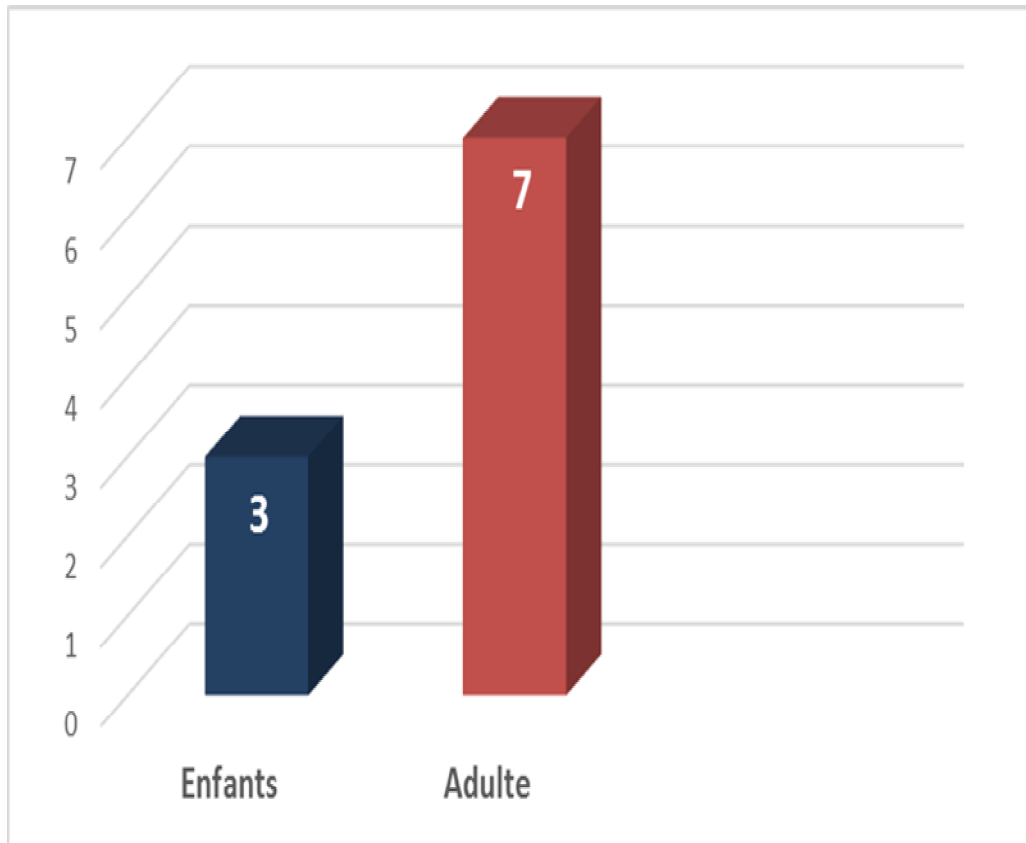
f) Répartition selon Classification FAB



*Figure 14: Répartition des LAM selon Classification FAB*

## 2. Syndromes myélodysplasiques (SMD)

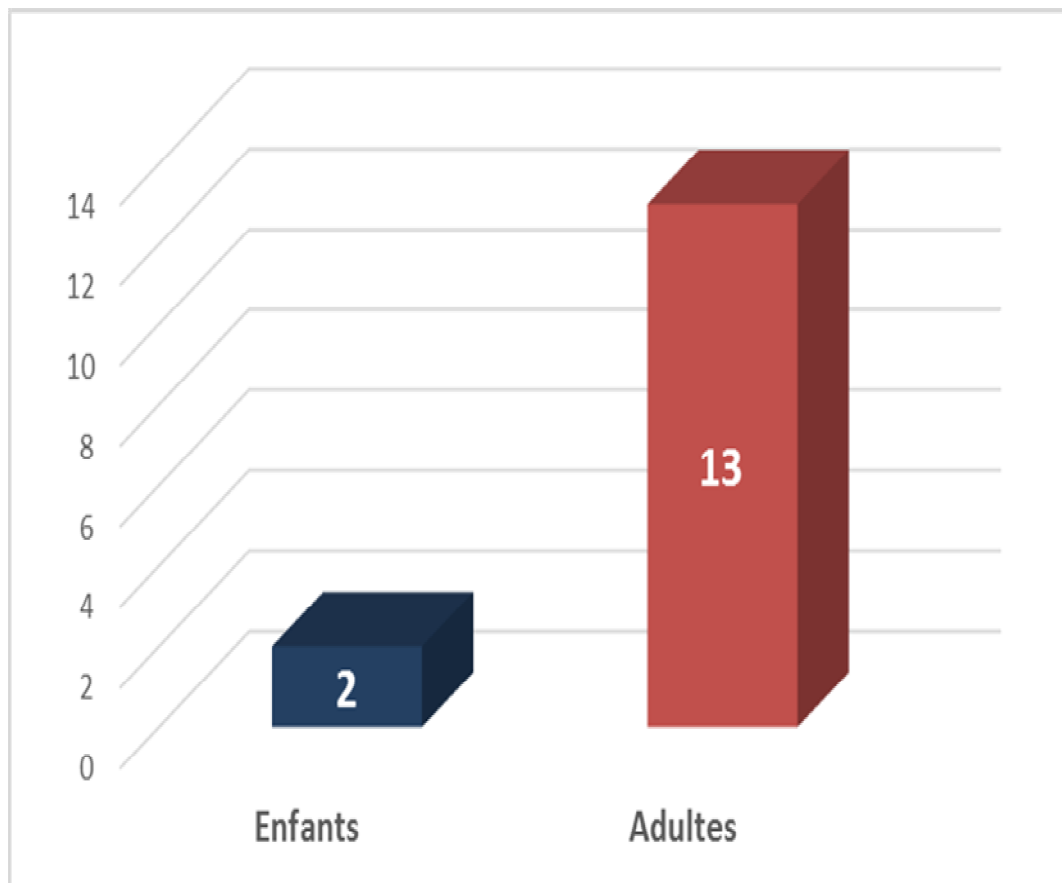
Nous avons dénombré 10 cas avec un âge moyen 45 ans et des âges extrêmes se situant entre 9 mois et 66 ans et un sex-ratio de 1.5.



*Figure 15: Repartitions des SMD selon l'âge*

### 3. Leucémie myéloïde chronique (LMC)

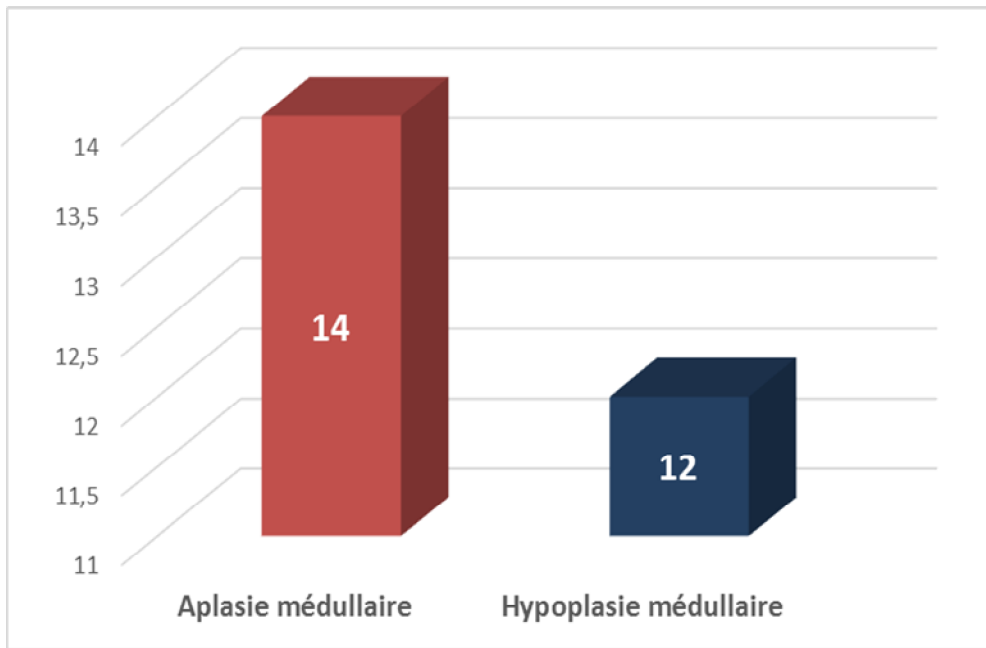
Dans notre étude nous avons recensé 15 cas de LMC dont 9 cas en phase chronique et 6 cas en phase d'accélération, avec un âge moyen 45 ans et des âges extrêmes se situant entre 14 ans et 58 ans et un sex-ratio de 2.



***Figure 16:** Repartitions des LMC selon l'âge*

#### 4. Aplasie médullaire

Dans notre série d'étude, nous avons répertorié 14 cas d'aplasie médullaire avec un âge moyen 17 ans et une prédominance masculine (sex-ratio de 6), et 12 cas d'hypoplasies médullaires avec un âge moyen de 36 ans et un sex-ratio de 2.



*Figure 17: Répartition des aplasies et hypoplasies médullaires*

#### 5. Leucémie lymphoïde chronique (LLC)

Dans notre série, la LLC a été diagnostiquée chez 7 patients dont 2/3 chez les sujets masculins, l'âge est entre 54 et 75 ans. Le tableau clinique était variable et l'indication du myélogramme chez les 7 malades était une bicytopénie associée à une hyperleucocytose majeure à prédominance lymphocytaire avec des adénopathies.

#### 6. Leucémie à Tricholeucocytes

Un seul cas de leucémie à tricholeucocytes, chez un homme de 56 ans qui présentait une splénomégalie et une thrombopénie profonde.

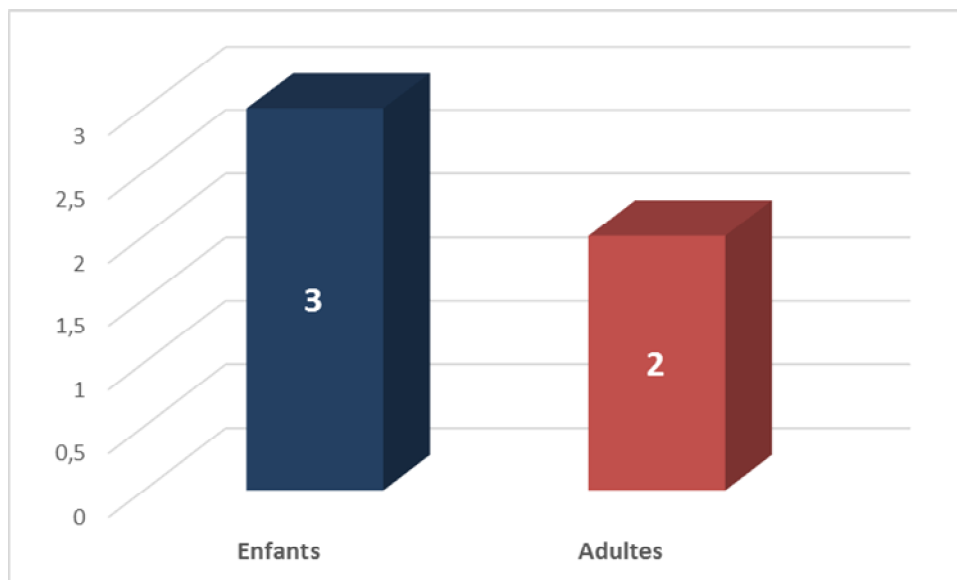
## 7. Lymphome à cellules du manteau

Un seul cas chez un homme âgé de 73 ans, qui présentait une hyperlymphocytose associée à une splénomégalie.

## 8. Lymphome de Burkitt

5 cas d'infiltration médullaire par un lymphome de Burkitt a été diagnostiqué dans cette série :

- 3 cas, sont tous de sexe masculin avec un âge moyen de 10ans et 8 mois  $\pm$  2ans, qui présentaient une hyperleucocytose associée à un syndrome anémique.
- Et 2 cas chez 2 veilles femmes avec un âge moyen 73 ans qui présentaient un syndrome anémique.



***Figure 18:** Répartition des lymphomes de Burkitt selon l'âge*

## 9. Les lésions inflammatoires et métaboliques

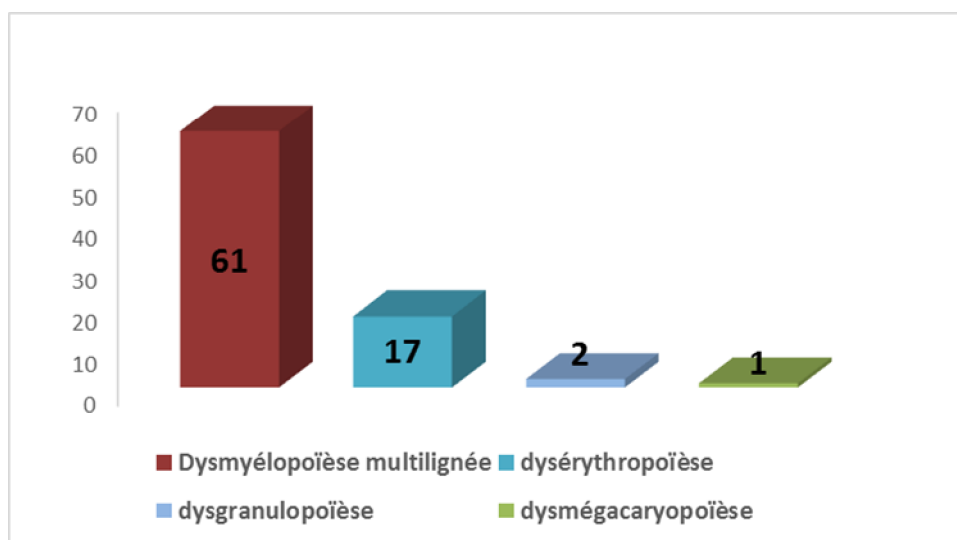
### a) Moelle réactionnelle :

D'après notre série d'étude, nous avons trouvé 41 cas dont l'âge moyen est 25 ans avec des âges extrêmes se situant entre 1 an et 75 ans et un sex-ratio de 0.95, dont les principales indications étaient les perturbations d'hémogramme.

### b) Modification des lignées de la MO :

#### (1) Dysmyélopoïèse

Nous avons répertorié 61 cas de dysmyélopoïèse multilignée avec un âge moyen 39 ans et un sex-ratio de 1.17, dont les indications étaient dominées par les perturbations de l'hémogramme.



*Figure 19: Répartition des dysmyélopoïèse*

#### (2) Érythroblastose

Nous avons diagnostiqué 20 cas avec un âge moyen 32 ans (âges extrêmes se situant entre 1 an et 70 ans), et un sex-ratio de 1.2, dont le motif de consultation était dominé par des perturbations de l'hémogramme.



### **(3) Mégalo blastose**

6 cas de Mégalo blastose avec un âge moyen 54 ans (âges extrêmes se situant entre 10 ans et 80 ans), étaient tous des femmes qui présentaient :

- Une anémie macrocytaire par carence vitaminique B12 avec 2 cas ;
- Une Anémie mégaloblastique avec 2 cas ;
- Une Anémie de Biermer avec un cas ;
- Une pancytopenie avec un cas.

### **(4) Syndrome d'activation macrophagique (SAM) :**

On a trouvé 10 cas de SAM chez 2 femmes et 8 hommes avec un âge moyen 18 ans (âges extrêmes se situant entre 10ans et 55ans), ces patients étaient admis pour des motifs variés :

- Perturbations de l'hémogramme : 5 cas présentaient une pancytopenie et 2 cas présentaient une bicytopenie ;
- HMG+SMG associé à un syndrome fébrile ;
- 2 cas chez lesquels ont suspecté SAM.

## **10. Les proliférations plasmocytaires :**

Dans notre série, nous avons identifié 42 cas de dyscrasies plasmocytaires avec un âge moyen 66 ans (âges extrêmes se situant entre 40ans et 80 ans) et un sex-ratio de 2.2.

Les indications du myélogramme ont été dominées par le syndrome osseux avec gammopathie chez 19 cas, 4 cas sont arrivés au stade d'insuffisance rénale, 3 cas s'est présenté pour une hypercalcémie, 3 cas s'est présenté dans un tableau ostéocytolyse et les autres cas ont été adressés pour des pancytopenies et bicytopenies.

## **11. Métastase médullaire**

### **a) Neuroblastome :**

Dans notre série, nous avons identifié 11 cas de métastase médullaire dont l'âge moyen  $4.85 \pm 4$ ans avec un sex-ratio de 1.2.



## *Discussion*

### **III. DISCUSSION**

#### **A. Rappels physiopathologiques :**

##### **1. Hématopoïèse**

###### **a) Définition de l'hématopoïèse :**

L'hématopoïèse représente l'ensemble des processus physiopathologiques qui concourent à la fabrication, maturation, libération dans le sang et donc au remplacement continu et régulé des différentes cellules sanguines.[1]

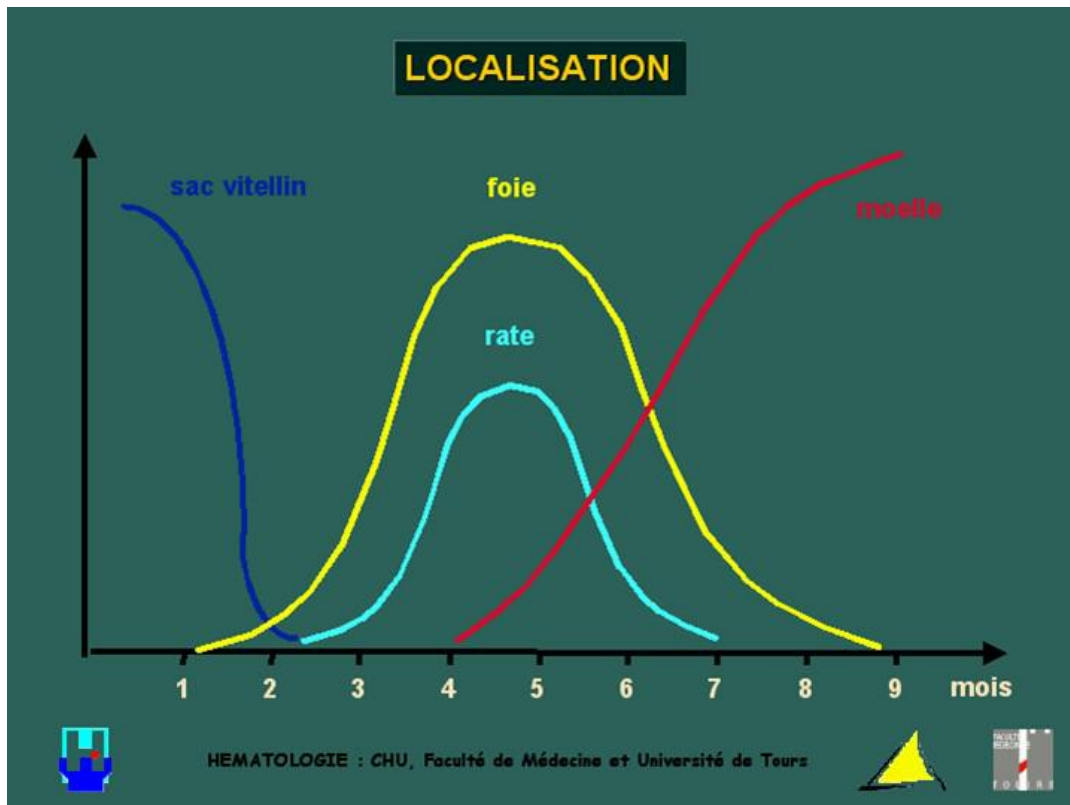
Toutes les cellules du sang dérivent de cellules souches hématopoïétiques(CSH), dites cellules souches totipotentes, ou cellules souches primitives, un contingent de cellules multipotentes situées dans la moelle osseuse chez l'adulte.

L'hématopoïèse est définie comme un système hiérarchique avec son sommet les cellules souches hématopoïétiques (CSH) qui engendrent successivement les progéniteurs puis les précurseurs.

###### **b) Lieux de l'hématopoïèse :**

L'hématopoïèse fœtale lors de la vie intra-utérine : S'effectue au niveau du tissu conjonctif embryonnaire jusqu'au 2<sup>ème</sup> mois, elle est hépatique et splénique du 2<sup>ème</sup> au 6<sup>ème</sup> mois et devient médullaire à partir du 4<sup>ème</sup> mois et coïncide avec le développement des ébauches osseuses.

Après la naissance, l'hématopoïèse normale est localisée exclusivement dans la moelle osseuse, jusqu'à l'âge de 5ans, tous les os ont une activité hématopoïétique, ensuite cette activité va progressivement se limiter au niveau des os courts et plats (Sternum, cotes, vertèbres et os iliaque) [1].



*Figure 20: Localisation de l'hématopoïèse de la fécondation à la naissance* [2]

### c) Cellules de l'hématopoïèse :

Constituées de deux principaux volets (Myélopoïèse et lymphopoïèse), elle peut schématiquement définir 4 compartiments cellulaires : [2]

#### ❖ Les cellules souches pluripotentes :

Ont deux propriétés essentielles : La capacité d'auto-renouvellement et la capacité de différenciation.

- L'autorenouvellement est une multiplication sans différenciation permettant de maintenir intact le pool de cellules souches primitives et donc le potentiel de l'hématopoïèse.
- La différenciation est la possibilité sous l'influence de facteurs de croissance, de se diviser en s'engageant de façon irréversible vers une ou plusieurs lignées. La cellule perd alors sa totipotence pour devenir une cellule souche engagée.

### ❖ **Les progéniteurs :**

Ce sont des cellules capables de se proliférer sans s'auto-renouveler et de se différencier, elles sont habituellement déterminées et déjà engagées vers une seule lignée cellulaire.

Elles ont la particularité de subir de nombreuses divisions entre la cellule souche qui leur a donné naissance et les cellules différenciées, et de subir une différenciation progressive, qui va permettre à partir d'une cellule souche totipotente de donner une cellule irréversiblement destinée à se différencier en :

- Cellule de lignée lymphoïde, qui possède la potentialité de différenciation vers les deux types de lymphocytes (T et B).
- Cellule de la lignée myéloïde (CFU-GEMM), qui va poursuivre son programme de différenciation et donner naissance à des progéniteurs encore plus engagés.

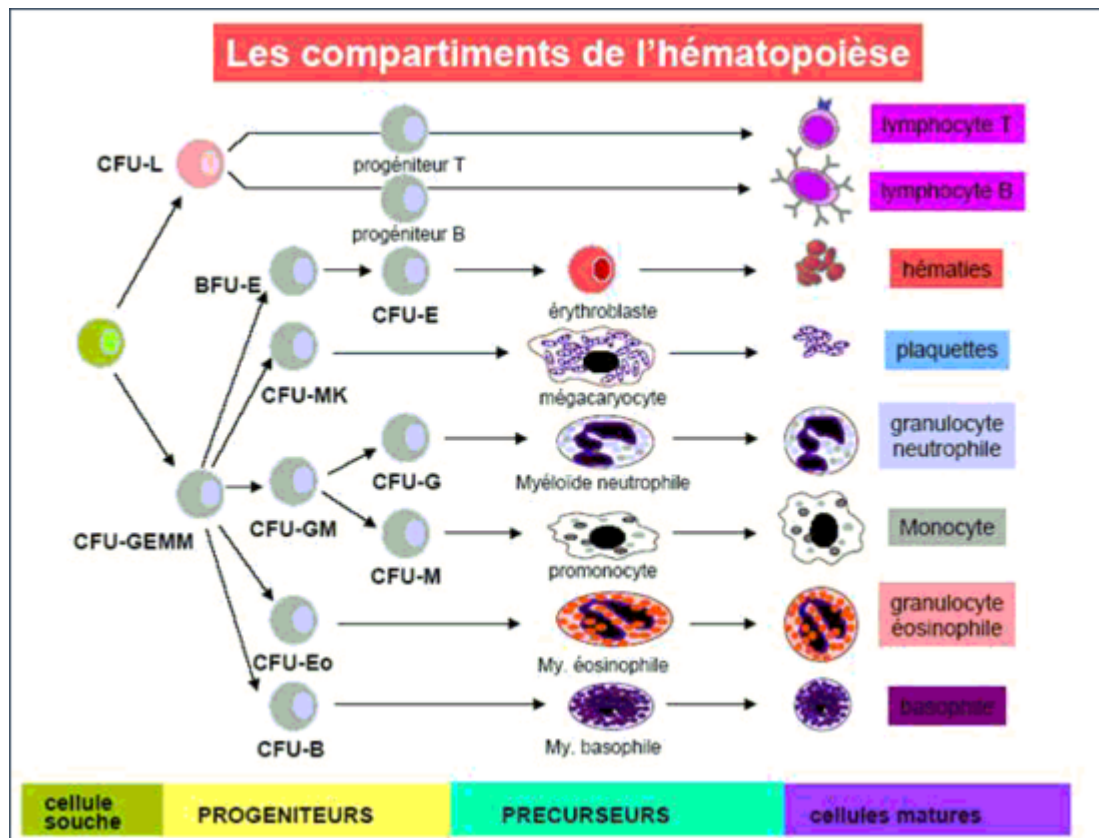
### ❖ **Les précurseurs :**

Sont les premières cellules morphologiquement identifiables de chaque lignée, ce ne sont plus des cellules souches car elles ont perdu toute capacité d'autorenouvellement, le compartiment des précurseurs a pour but la multiplication et la maturation cellulaire.

- Les myéloblastes (Futures polynucléaires) ;
- Les proérythroblastos (Futures hématies) ;
- Les mégacaryocytes (Futurs plaquettes) ;
- Les monoblastes (Futurs monocytes) ;
- Les lymphoblastes (Futurs lymphocytes).

### ❖ **Les cellules matures :**

Processus de maturation finale avec acquisition des éléments de spécificité, cellules terminales, matures et fonctionnelles.



**Figure 21:** Schéma général de la filiation des éléments des différents compartiments de l'hématopoïèse normal chez l'homme <sup>[2]</sup>

#### d) Les étapes de l'hématopoïèse :

L'ensemble de l'hématopoïèse a lieu dans la moelle osseuse, seules les cellules terminales vont passer dans le sang. [2]

##### ❖ Hématopoïèse primitive :

Début à j18 de la vie embryonnaire et dure jusqu'à la fin de la 8ème semaine, elle est d'abord mésodermique, avec formation d'îlot sanguin au niveau du sac vitellin extra embryonnaire.

Au sein des îlots sanguins les cellules centrales se différencient en érythrocytes nucléés et les cellules périphériques forment les premières cellules endothéliales.

Le facteur de transcription (FT) TAL-1 est exprimé à la fois dans les cellules endothéliales et hématopoïétiques, et les FT GATA-1 et rhombotome (RBTN-1) nécessaires à l'érythropoïèse primitive s'expriment également.

❖ **Hématopoïèse définitive :**

A partir de la 8ème semaine, d'abord localisée dans la région splanchnique, à cette étape l'hématopoïèse se poursuit :

- Soit par l'existence d'une cellule commune mésodermique appelée hémangioblaste, pouvant donner naissance à la fois aux cellules endothéliales et hématopoïétiques.
- Soit des cellules endothéliales deviendraient hématogènes et donneraient naissance aux cellules hématopoïétiques.

D'autres facteurs de transcription sont impliqués : GATA-2, c-MYB, AML-1, GATA-3. Les FT myéloïdes SCF (Stem cell factor ou SCF ou c-Kit Ligand) et son récepteur c-kit, ainsi que l'EPO et son récepteur apparaissent.

## **2. Définition du myélogramme :**

Le myélogramme est un examen hématologique ayant pour but l'étude de la cytologie médullaire, quantitative et qualitative, sur des frottis médullaires réalisés après ponction-aspiration de la moelle osseuse [3].

## **3. Principe de la technique du myélogramme**

Le myélogramme est un examen cytologique consistant à analyser de manière quantitative et qualitative les précurseurs hématopoïétiques médullaires.

Le myélogramme représente l'un des principaux outils de diagnostic de la plupart des hémopathies et permet la réalisation d'analyses complémentaires cytochimiques (coloration de Perls, myéloperoxydases, etc.) et immunocytochimiques. Cette analyse consiste à prélever par aspiration quelques gouttes de suc médullaire riche en cellules hématopoïétiques et de les étaler par frottis sur des lames de verre. Après coloration, les cellules sont analysées au microscope par un cytologiste expérimenté, qui fournit un décompte de la répartition des cellules ainsi qu'une appréciation qualitative de leurs éventuelles anomalies cytologiques.

Cet examen permet d'élaborer et/ou de contribuer au diagnostic de nombreuses hémopathies (leucémies aiguës, syndromes myélodysplasiques, syndromes myéloprolifératifs, myélome, lymphomes, etc.), à mettre en évidence un syndrome d'activation macrophagique, ainsi qu'à déceler la présence médullaire de cellules pathologiques non hématopoïétiques (cellules métastatiques médullaires par exemple) ou certains parasites (Leishmania).

Le myélogramme est généralement le premier des examens demandés en cas de suspicion d'hémopathie. Il permet non seulement d'établir certains diagnostics, mais aussi d'orienter les autres analyses complémentaires telles que la cytogénétique, l'analyse moléculaire ou encore l'immunophénotypage par cytométrie en flux [3].

#### **4. Indications :**

En règle générale, les indications du myélogramme sont conditionnées par la découverte d'anomalies de l'hémogramme (exploration d'une anémie arégénérative inexpliquée, d'une thrombopénie, leucopénie, bi ou pancytopénie, découverte de blastes circulants, etc.). Le myélogramme permet de détecter trois principales catégories d'anomalies :

- Présence de cellules anormales (leucémies, lymphomes par exemple) ;
- Anomalies quantitatives de répartition des lignées hématopoïétiques. Devant une cytopénie, le myélogramme permet de trancher entre une étiologie centrale ou périphérique, selon que la lignée concernée est quantitativement diminuée ou non dans la moelle ;
- Anomalies qualitatives concernant la morphologie cellulaire (syndromes myélodysplasiques, carences vitaminiques ou autres causes de mégalo blastose, par exemple).

En dehors d'anomalies de l'hémogramme, le myélogramme fait aussi partie du bilan d'autres anomalies telles qu'un pic monoclonal, une splénomégalie ou le bilan d'extension médullaire d'une tumeur solide. En ce qui concerne le bilan d'extension médullaire des lymphomes, notamment du lymphome de Hodgkin, la biopsie ostéomédullaire doit être préférée au myélogramme, car les cellules pathologiques risquent de ne pas être aspirées lors du prélèvement du myélogramme en raison d'une myélofibrose [3].



Dans notre série, Les anomalies de l'hémogramme ont représenté la 1ère indication du myélogramme et ceci dans 448 cas, soit 41.3%. Ces anomalies par ordre de fréquence sont :

- Les bicytopénies, les pancytopénies, les anémies normochromes normocytaires, les hyperleucocytoses, les thrombopénies, les anémies hypochromes microcytaires, les thrombocytoses.

Notre étude rejoint les données d'une étude ayant analysé l'apport diagnostique du myélogramme au laboratoire d'Hématologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech [4], et une autre étude de S. OUATTARA[5], concernant la fréquence des anomalies de l'hémogramme avec la prédominance des pancytopénies dans la série OUATTARA S, et des anémies macrocytaires dans la série de Marrakech.

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

- Dans le cadre du bilan des leucémies avec 317 cas soit 29.24%.
- Suivi des LA avec 168 cas (15.49%)
- Suspicion de LA avec 93 cas (8.57%)
- LMC avec 46 cas (4.24%)
- LLC avec 10 cas (1%)
  - SMG avec 109 cas (10%)
  - Syndrome hémorragique avec 105 cas (9.68%)
  - HMG avec 79 cas (7.28%)
  - Plasmocytome + MM avec 64 cas (5.90%)
  - Gammopathie + syndrome osseux avec 63 cas (5.81%)
  - Adénopathie avec 39 cas (3.59%)
  - Syndrome fébrile avec 26 cas (2.39%)

- Fièvre prolongée avec 21 cas (1.93%)
- PTI avec 16 cas (1.47%)
- Syndrome infectieux avec 14 cas (1.29%)
- SAM avec 13 cas (1.19%)
- SMD/SMP avec 11 cas (1.01%)
- Maladie de surcharge avec 10 cas (1%)
- Aplasie médullaire avec 10 cas (1%)
- AEG avec 10 cas (1%)
- Syndrome inflammatoire avec 10 cas (1%)
- Sarcome d'Ewing avec 9 cas (1%)

## **5. Contre-indications :**

Il existe peu de contre-indications absolues à la réalisation d'un prélèvement médullaire. On retiendra l'hémophilie et les troubles graves de la coagulation pour lesquels le prélèvement pourra être réalisé sous fractions coagulantes, plasma frais congelé ou concentrés plaquettaires selon la pathologie responsable. La thrombopénie, même sévère, sans thrombopathie avérée ne constitue pas une contre-indication absolue, c'est même au contraire une indication fréquente à la réalisation d'un myélogramme.

Quel que soit le trouble de l'hémostase, certaines précautions s'imposent : le territoire sternal est à privilégier en raison de sa situation superficielle, la compression du point de ponction doit être prolongée et une surveillance du patient après le geste permet de détecter un éventuel saignement différé. Un antécédent de radiothérapie localisée sur la zone de prélèvement doit faire modifier le choix du site, le geste est en effet inutile et risque d'aboutir à une aspiration non productive. De même, en cas de lésion cutanée au niveau du point de ponction, il est préférable, dans la mesure du possible, de changer de site de prélèvement en raison de l'augmentation du risque infectieux.

Enfin, si elle ne constitue pas forcément une contre-indication, toute pathologie entraînant une modification des rapports anatomiques normaux est à prendre en considération pour poser l'indication d'une ponction aspiration médullaire [6].

## **6. Réalisation du myélogramme :**

### **a) Indication et prise de rendez-vous**

Le médecin prescripteur responsable de la prise en charge du malade :

- Pose l'indication, en se référant éventuellement à l'avis d'un spécialiste en hématologie, clinicien ou biologiste.
- La prescription doit comporter au minimum le myélogramme et une numération formule plaquettes (NFP).
- Les analyses spécialisées complémentaires : immunophénotypage, cytogénétique, biologie moléculaire... doivent être précisées.
- Vérifie préalablement l'existence :
  - De troubles graves de la coagulation pouvant nécessiter une thérapeutique substitutive,
  - De traitement anticoagulant par AVK à adapter éventuellement pour obtenir un INR ne dépassant pas 2,5
  - De thrombopénie majeure ou de traitement antiagrégant plaquettaire qui ne contre indiquent cependant pas le geste
  - D'antécédents d'allergie à l'iode ou aux anesthésiques locaux, d'hématomes, d'hémorragies, de sternotomie
  - De radiothérapie localisée contre-indiquant le geste sur le site irradié
  - De lésions ou d'affections cutanées majeures
- Remplit un bon de prescription destiné à informer le préleveur :
  - De l'indication du myélogramme,

- Du contexte clinico- biologique de la prescription : signes cliniques tels que adénopathies, splénomégalie...
- Des antécédents hématologiques du patient. Ex : anémie, suivi d'hémopathies...
- Du résultat des explorations biologiques et/ou radiologiques pratiquées dans le cadre de cette indication, telles que NFP, réticulocytes, bilan du fer, électrophorèse des protéines, immunofixation, recherche de protéine de Bence-Jones...
- Des analyses complémentaires spécialisées souhaitées : myéloculture, immunophénotypage, caryotype, biologie moléculaire...

Le préleveur peut être un médecin clinicien, un biologiste médecin ou pharmacien possédant la qualification requise et la compétence légale.

*Il est impératif que la ponction médullaire se fasse dans un environnement médicalisé permettant une prise en charge rapide du patient en cas d'incident, et il n'est pas recommandé de la pratiquer dans un laboratoire non localisé dans un établissement de soins [7].*

## **b) Préparation du malade**

- Il est fondamental de bien expliquer la nature du geste au patient, les facteurs psychologiques jouant un grand rôle dans l'acceptation et la qualité de réalisation de cet acte.
- Il est nécessaire d'être assisté, de préférence par une IDE.
- Pour les patients anxieux, une prémédication, sur prescription médicale, peut être utilisée : par exemple Xanax® (0,25 mg, sublingual), 30 min avant le geste.

La préparation du malade est une phase importante du processus et plus particulièrement en pédiatrie où il implique les parents. Il faut donc :

- Informer l'enfant et ses parents : le geste est douloureux surtout au moment de l'aspiration. Il est important de ne pas cacher le fait que la ponction fait mal mais qu'il existe des moyens antalgiques adaptés. L'anesthésie générale ou la sédation profonde effectuées par un anesthésiste peuvent être recommandées en cas de gestes multiples, de phobie ou d'échec des antalgiques ;

- Veiller à trouver une position confortable pour l'enfant quel que soit le site de ponction.
- Il est important que l'opérateur soit au courant des indications cliniques de l'examen médullaire et des échantillons à prendre.
- L'opérateur doit également être conscient de la nécessité d'une sédation L'analgésie et des problèmes de sécurité en ce qui concerne la thrombocytopénie ou les risques coagulopathiques [7].

La réalisation du myélogramme nécessite une étape préparatoire qui consiste en un recueil des informations médicales suivantes (tableau 1).

**Tableau 1:** : *Informations médicale nécessaire avant la réalisation du myélogramme*

- 
- Nom, âge, sexe du patient.
  - Renseignement clinique.
  - Indication de l'examen de moelle osseuse.
  - Allergies (en particulier à la povidone iode et à la lidocaïne).
  - Chimiothérapie récente, radiothérapie, greffe de moelle osseuse.
  - Notion de prise médicamenteuse (fer, B12/B9, G-CSF, l'aspirine, héparine, antibiotiques, etc.).
  - Etudes particulières demandées : (analyse immunophénotypique, analyse cytogénétique, culture cellulaire, etc.).
  - Nom du médecin traitant.
- 

### **c) Matériels**

Le myélogramme est habituellement réalisé au lit du malade. Il nécessite l'équipement suivant (tableau 2) [7] :

**Tableau 2:** *Matériels nécessaire pour la réalisation du myélogramme*

- 
- Un antiseptique cutané.
  - Des compresses stériles.
  - Un rasoir pour un rasage si nécessaire.
-

- 
- Un anesthésique local.
  - Seringue.
  - Des gants stériles.
  - Un champ stérile troué.
  - Une casaque stérile.
  - Un trocart de Mallarmé avec une seringue adaptable de 20ml.
  - Des lames de verre dégraissées à l'éther et étiquetées au nom du patient.
  - Un haricot et un conteneur pour récolter les aiguilles et le matériel souillés.
- 

Un trocart de Mallarmé est utilisé de diamètre variable en fonction de l'âge du patient, et de longueur variable en fonction de l'épaisseur du pannicule adipeux lorsqu'on ponctionne l'épine iliaque postéro-supérieure (figure 22).

Habituellement chez l'adulte un trocart de 20/15 est utilisé (20 mm de long, 15 mm de diamètre) pour une ponction sternale, un trocart 25/15 pour une ponction iliaque, un trocart 50/15 pour une ponction iliaque postérieure chez un sujet obèse. Chez le petit enfant est utilisé un 10/10 ou 12/10 [6].



***Figure 22:** trocart de type Mallarmé classique <sup>[7]</sup>*

#### **d) Les conditions de prélèvement**

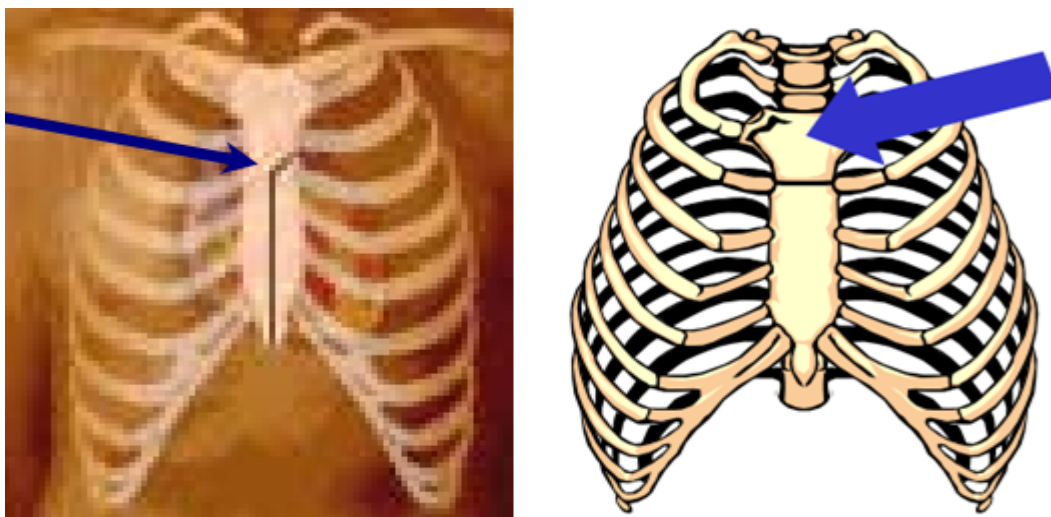
- Le clinicien prescripteur doit prévenir le biologiste en cas de contexte d'urgence médicale, et si nécessaire peut demander un avis hématologique spécialisé.
- Il est impératif que le myélogramme se fasse dans un environnement médicalisé permettant une prise en charge rapide du patient en cas d'incident. Le patient est informé par le médecin prescripteur de la nature de l'acte qui va être pratiqué, et doit être préparé au geste dès ce moment [8].

#### **e) Sièges de la ponction**

- Le patient se positionne en décubitus dorsal (ponction sternale) ou ventral (ponction iliaque).
- L'opérateur repère les points anatomiques en fonction du site choisi,
- Le site anatomique préféré pour l'aspiration et La biopsie est la crête iliaque postérieure
- La crête iliaque antérieure peut être utilisée si le patient est immobile.
- La surface médiane du tibia peut également être utilisée chez les nourrissons.
- Une aspiration sternale peut être appropriée dans certaines circonstances par exemple, Si le patient est immobile, a reçu une radiothérapie au bassin ou d'autres sites ont donné un « coup sec » ou si une biopsie trépanique n'est pas nécessaire [7].

##### **❖ Sternal**

Au niveau du manubrium, sur la ligne médiane, la fourchette sternale est repérée avec le médius, l'angle de Louis avec le pouce et le premier espace intercostal, site de prélèvement, avec l'index (*Figure 23*).



***Figure 23** : Prélèvement de MO au niveau du sternum.<sup>[9]</sup>*

### ❖ Crête iliaque

#### ➤ Epine iliaque postéro-supérieure

Le site iliaque peut être choisi d'emblée par le préleveur car cette localisation comporte, théoriquement, moins de risques, ou lors de contre-indication à la ponction sternale, notamment les antécédents d'irradiation, une sternotomie ou lorsqu'une aspiration et une biopsie médullaire sont programmées ensemble. Elle est cependant difficilement praticable chez le sujet obèse.

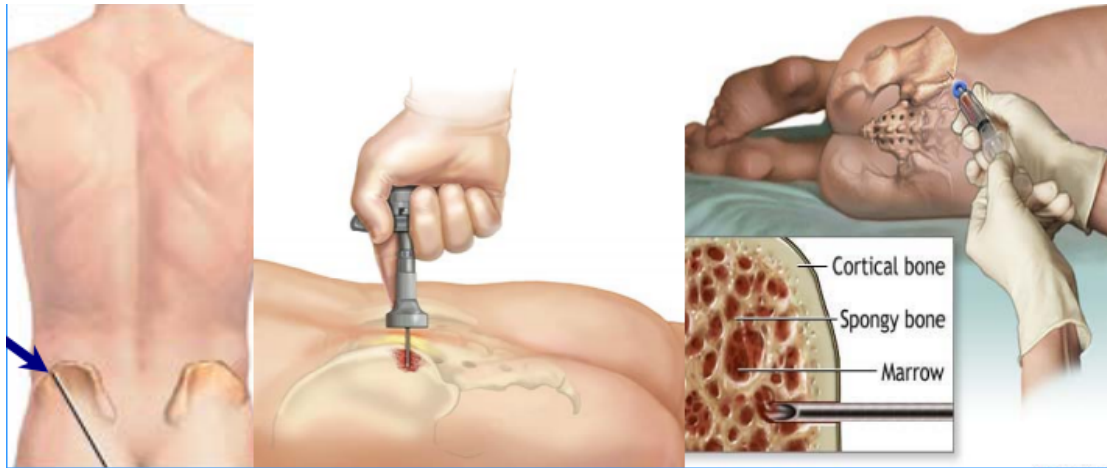
Le repérage de l'épine iliaque se fait en suivant l'aile iliaque d'avant en arrière et en s'aidant d'un repérage bilatéral.

#### ➤ Crête iliaque antéro-supérieure

Ce site est plus rarement choisi pour une ponction car non dénué de risques (perforation osseuse, hémorragie rétro péritonéale).

Il peut être cependant indiqué chez les patients immobilisés en décubitus dorsal. L'épine iliaque antéro-supérieure est repérée d'arrière en avant, puis maintenue entre le pouce et l'index durant la ponction.

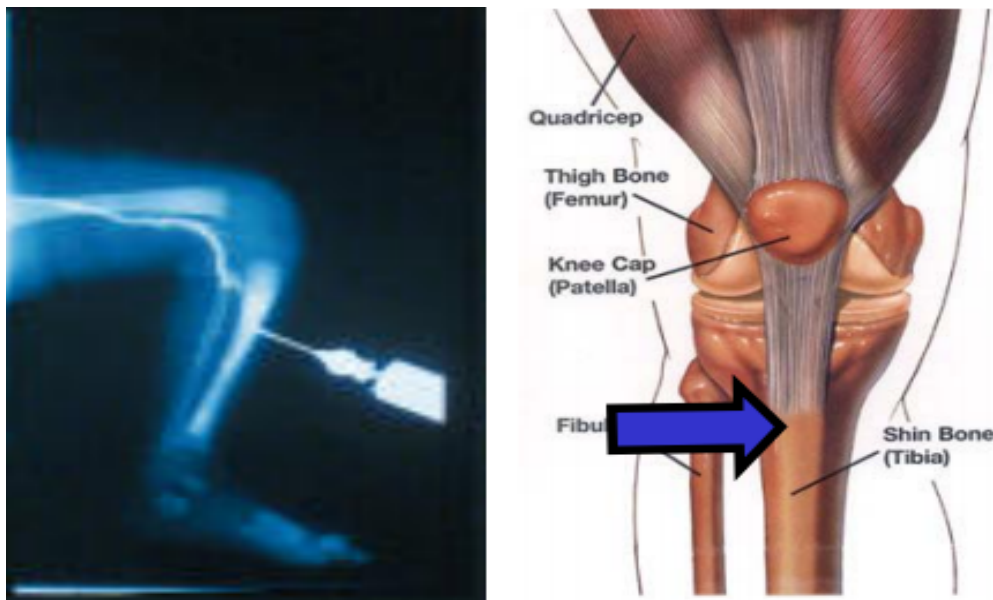




*Figure 24: Prélèvement de MO au niveau des crêtes iliaque [9]*

- ❖ **Chez l'enfant**, La ponction est localisée en iliaque postérieur ou antérieur, au niveau de l'apophyse épineuse vertébrale
- ❖ **Chez le bébé**, la ponction peut se faire en tibial, à l'extrémité proximale antérieure du tibia (mais elle n'est plus guère appliquée du fait de risques de nécrose).

La ponction sternale est peu pratiquée, considérée comme dangereuse et traumatisante chez l'enfant.



*Figure 25: : Prélèvement de MO au niveau du tibia. [9]*

## **f) Déroulement de la ponction aspiration :**

### **(1) Analgésie et antisepsie**

#### **❖ Analgésie locale :**

Plusieurs protocoles sont applicables, en sachant que le moment le plus douloureux, celui de l'aspiration, n'est jamais correctement couvert.

#### **1) 1ère solution :**

- Appliquer un patch d'EMLA au site de ponction, 1 h à 1 h 30 avant la ponction.
- Noter l'heure d'application directement sur le pansement.
- Enlever la crème anesthésiante avec une compresse sèche.
- Désinfecter suivant le protocole « acte invasif ».

#### **2) 2ème solution :**

- Désinfecter suivant le protocole « acte invasif » et procéder à l'anesthésie locale, plan par plan, avec la xylocaïne à 1 ou 2 % sans adrénaline, sans dépasser un volume de 5ml.
- Attendre l'effet de l'analgésie (environ 5 min).

#### **3) Possibilité de combiner 1) et 2)**

#### **4) Analgésie inhalatoire avec un mélange équimoléculaire oxygène-protoxyde d'azote (Kalinox ®- Entonox®) [7].**

Cette méthode fortement recommandée chez l'enfant et obligatoirement liée à une prescription médicale est pratiquée par un personnel médical ou paramédical spécifiquement formé. Se combine avec 1).

#### **❖ Antisepsie**

L'antisepsie doit relever d'un protocole « acte invasif » bien défini par la cellule d'hygiène de l'établissement de santé.

Les produits doivent relever de la même gamme, par exemple :

- Lavage antiseptique des mains de l'opérateur et de l'IDE (protocole hygiène),
- Port de gants,
- Détersion de la zone avec Bétadine scrub (si allergie, voir alternative avec la pharmacie),
- Rinçage avec compresses stériles imbibées d'eau stérile en partant du centre vers la périphérie,
- Séchage avec compresses stériles,
- Application de Bétadine dermique en partant du centre vers la périphérie,
- Respect d'un temps de séchage suffisant (2 à 3 min),
- Pose du champ stérile [10].

## **(2) Responsabilité**

Les indications du prélèvement sont posées par un médecin pour un patient dont il assure la prise en charge. La prescription des examens doit être réalisée sur une feuille spécifique et comporter, outre les examens à effectuer, les renseignements clinico-biologiques utiles à l'interprétation des résultats.

La vérification de l'absence de contre-indication à la réalisation du prélèvement de moelle incombe au médecin prescripteur responsable du patient. La vérification des paramètres hématologiques et du bilan de coagulation revient au médecin qui réalise le geste technique.

Les internes et étudiants en médecine sont autorisés à effectuer des prélèvements médullaires sous réserve d'avoir suivi la formation adaptée et de réaliser le geste sous la responsabilité d'un médecin senior [7].

### **(3) Ponction et étalement des frottis**

#### ***(a) Ponction***

##### ***(i) Au trocart***

- Vérifier la mobilité du mandrin du trocart et régler, le cas échéant, la garde mobile en fonction de la corpulence du patient.
- Traverser les tissus mous pour atteindre le plan osseux. Exercer une pression perpendiculaire maîtrisée par rapport à la table externe de l'os, jusqu'au passage de la corticale, avec rotations possibles en fonction de la dureté de l'os (sensation de ressaut caractéristique qui permet de s'arrêter entre les 2 tables de l'os).
- En site iliaque, la progression est arrêtée quand le trocart est bien fiché dans l'os.
- Retirer le mandrin [11][7].

##### ***(ii) A l'aiguille à PL***

- Saisir la partie en plastique de l'aiguille entre pouce et index et traverser la peau par piqûre franche ; on arrive sur le périoste où l'on arrête la pression.
- Placer alors le pouce en opposition de l'index et du majeur de la main gauche sur l'aiguille en dessous de la partie plastique pour servir de garde.
- Exercer alors une pression d'intensité progressivement croissante, tout en assurant des mouvements de vrille de l'aiguille jusqu'à sentir le franchissement de la corticale externe (environ 1 cm de progression dans l'os).
- Stopper alors la pression, lâcher l'aiguille. Elle doit tenir en place sans bouger.
- Enlever le guide [12].

A ce stade, quelle que soit la technique de ponction, l'aide fournit une seringue stérile de 20 cc préalablement purgée, à monter rapidement sur le trocart ou l'aiguille.

- Aspirer brièvement jusqu'à voir apparaître un peu de suc médullaire (maximum 0,5 cc de prélèvement pour ne pas hémodiluer) et retirer la seringue.
- Vérifier la qualité du sang médullaire en déposant une goutte de prélèvement (spots) sur 3 lames légèrement inclinées.
- Repositionner le mandrin et retirer le trocart ou l'aiguille en restant dans l'axe de pénétration et les éliminer dans le container à aiguilles souillées.
- Effectuer rapidement 5 à 10 frottis homogènes à partir des spots décantés (voir plus loin préparation des frottis) et/ou remplir un tube EDTA pédiatrique pour étalements différés.
- Réaliser une compression au point de ponction avec des compresses stériles, d'autant plus prolongée qu'il existe un risque hémorragique.

Après compression, nettoyer le produit iodé et poser un pansement compressif, si nécessaire. Evacuer le matériel et les déchets selon la procédure en vigueur dans l'établissement de soins.

**Cas particulier des analyses spécialisées associées** : après la première aspiration destinée à la confection des frottis, prendre une nouvelle seringue stérile pour aspirer le volume nécessaire à la réalisation de ces analyses (environ 1 ml par examen). Agiter les tubes par des mouvements lents de retournement pour éviter la coagulation du prélèvement.

#### **(4) Préparation des frottis**

Faire une séparation du suc médullaire et du sang en déposant quelques gouttes de prélèvement à partir de la seringue sur 3 lames préalablement inclinées légèrement puis préparer les frottis sur le champ non stérile.

Deux techniques d'étalement coexistent :[13]

##### **❖ Méthode par frottis de sang médullaire**

- Etaler des gouttes déposées sur les lames à l'aide d'une autre lame inclinée à 40° comme pour des frottis sanguins.
- Un frottis de bonne qualité n'atteint pas l'extrémité de lame et laisse quelques millimètres libres le long des bords latéraux.

### ❖ **Méthode dite d'écrasement des grumeaux**

- Prélever avec l'extrémité d'une lame un « grumeau » de suc médullaire et le placer au tiers supérieur d'une lame. Prendre une lame propre et la faire glisser parallèlement sur la première sans écraser trop fortement, jusqu'à l'autre extrémité de la lame.

Dans les deux cas, 5 à 10 lames doivent être préparées.

Elles sont séchées à l'air libre (sans ventilation ni agitation) et identifiées au lit du malade au CRAYON à PAPIER, avant d'être adressées au laboratoire, enveloppée dans un porte lame ou entourées de gazes et accompagnées du bon de prescription correctement rempli.

### **(5) Identification des échantillons**

- Identifier les tubes au chevet du malade avec les étiquettes comprenant nom, prénom, sexe, date de naissance du patient.
- Identifier de façon manuscrite les lames avec nom, prénom (crayon à papier)
- Placer les lames dans un porte lame ou entourées de gazes, joindre la prescription avant le transfert au laboratoire [7].

### **(6) Renseignements fournis avec la demande d'analyse**

La demande de myélogramme doit s'accompagner :

- D'une numération formule de moins de un mois (idéalement faite le jour même) avec un étalement de sang pour les prescripteurs des structures extérieures.
- Des informations relatives à l'interprétation biologique :
  - Le contexte clinique de la prescription et
  - Le ou les diagnostics envisagés [14].

## **7. Traçabilité**

Les frottis médullaires doivent être réalisés par une personne expérimentée afin d'étaler correctement les cellules. La date et l'identité du patient doivent être notées sur les lames et, une fois secs, les frottis sont transmis au laboratoire d'hématologie accompagnés d'un bon de demande mentionnant l'identité du patient et celle du préleveur, la date et l'heure, le territoire ponctionné ainsi que les renseignements cliniques et les éventuels incidents survenus au cours du geste (douleur, malaise, ponction blanche...).

Les renseignements concernant la dureté de l'os et une aspiration difficile doivent être mentionnés, car ils sont un argument diagnostique parfois très utile. En effet, l'os est souvent mou dans les myélomes, très dur en cas de myélofibrose primitive, et une aspiration difficile est évocatrice d'une myélofibrose.

Ce prélèvement permet également, si besoin, le recueil de moelle en milieu liquide pour des analyses complémentaires, comme un immunophénotypage, un caryotype ou une analyse de biologie moléculaire médullaire. Dans ce cas, il est nécessaire d'aspirer une plus importante quantité de suc médullaire, en réservant toutefois les premières gouttes au frottis médullaire [11].

### **(1) Surveillance du patient**

- Laisser le patient au repos avec surveillance du pansement pendant environ 15 min.
- Le patient peut reprendre une activité normale dans l'heure qui suit le prélèvement.
- Dans les cas usuels, aucune surveillance particulière ultérieure par un personnel soignant n'est nécessaire. Le pansement peut être enlevé par le malade après quelques heures.

## 8. Coloration des frottis

### (1) May-Grünwald-Giemsa [15]

La coloration de May-Grünwald-Giemsa (le « MGG ») est la coloration de référence de l'hématologie. Elle est devenue une coloration de base de la cytopathologie avec celle de Papanicolaou, applicable à la fois aux liquides biologiques (LCR, épanchements des séreuses) et aux ponctions à l'aiguille fine d'organes superficiels (thyroïde, glandes salivaires, sein ...) Ou profonds (poumon, médiastin, pancréas). Le grand mérite du MGG est de pouvoir être réalisé sur des préparations séchées à l'air. La coloration obtenue est polychrome : elle permet une analyse fine de la basophilie (témoignant de la richesse en ergastoplasme et/ou en ribosomes libres) et des granulations cytoplasmiques, en particulier celles des leucocytes.

#### (a) Principe

La coloration de MGG consiste à appliquer successivement deux colorants neutres (mélange de plusieurs composés dérivés du bleu de méthylène), en trois temps

- La solution alcoolique de May-Grünwald pure (1<sup>er</sup> temps : fixation)
- La solution alcoolique de May-Grünwald diluée à 50 % (v/v) dans l'eau tamponnée à pH 6,8 (2<sup>e</sup> temps : coloration)
- La solution alcoolique de Giemsa diluée à 10 % dans l'eau distillée ou tamponnée à pH 6,8 avant utilisation (3<sup>e</sup> temps : coloration)

La solution-mère alcoolique de May-Grünwald se compose généralement de bleu de méthylène non oxydé et d'éosine Y.

La solution-mère alcoolique de Giemsa se compose d'azur B et d'éosine Y. La coloration peut être faite manuellement (lames posées à plat ou en bac de coloration de type Coplin), mais il est recommandé de l'effectuer en automate ouvert ou fermé, ce qui en assure la standardisation et la reproductibilité.



***(b) Réactifs nécessaires***

Il est recommandé de n'utiliser que des produits certifiés par leur Colour Index (CI) et le numéro de référence unique de la base de données CAS (Chemical Abstract Service) Si une technique utilisant deux colorants est choisie (de type Wright, Wright-Giemsa ou Giemsa seul), il est recommandé de n'utiliser que des solutions-mères alcooliques contenant les produits certifiés suivants : azur B, CI 52010, CAS N° 531-55-5, de formule chimique  $C_{15}H_{16}ClN_3S$ , et éosine Y, CI 52010, CAS N° 72-87-1, de formule chimique  $C_{20}H_{16}Br_4Na_2O_5$ .

Si une technique utilisant trois colorants est choisie (de type MGG, contenant du bleu de méthylène comme source additionnelle d'azurs), il est recommandé de n'utiliser que des solutions-mères alcooliques contenant (en plus des deux produits certifiés précédemment cités) du bleu de méthylène certifié, CI 52015, CAS N° 61-73-4, de formule chimique  $C_{16}H_{18}ClN_3S$ .

***(c) Coloration de Perls :[16]***

La coloration de Perls s'effectue sur frottis médullaires dans le cadre principal de la classification des syndromes myélodysplasiques, cette coloration met en évidence les complexes cellulaires insolubles contenant du fer : hémossidérine, granules de Pappenheimer (fins granules riches en fer) = mitochondries surchargées en fer.

La ferritine et l'hémoglobine ne sont pas révélés par cette méthode. Cette technique permet d'apprécier :

- Le fer de réserve dans les macrophages
- Le fer insoluble présent éventuellement dans les érythroblastes (appelés alors sidéroblastes) et dans les hématies (appelées alors sidérocytes). La présence de très nombreux grains de fer insoluble dans les érythroblastes montre une difficulté cellulaire pour incorporer le fer dans l'hème.

**(d) Principe**

Le fer de réserve, sous forme d'hémosidérine, est libéré de la partie protéique par un milieu acide. Les ions ferriques réagissent avec un réactif contenant de l'hexacyanoferrate II de potassium (anciennement appelé ferrocyanure de potassium) pour donner un précipité coloré appelé Bleu de Prusse (hexacyanoferrate II de fer III) visible sous forme de grains bleu turquoise dans le cytoplasme des érythroblastes (sidéroblastes I : 1 à 2 grains, sidéroblastes II : couronne de grains), des érythrocytes (sidérocytes) et des macrophages.

**(e) Technique**

- Frottis de sang ou de moelle séchés à l'air
- Fixer 10 minutes avec du méthanol absolu, puis sécher à l'air sans rincer.
- Recouvrir les lames ou les immerger dans un mélange préparé extemporanément :
  - 10 mL HCl 1 mol/L, 40 mL eau distillée, 50 mL solution de ferrocyanure de potassium à 2%.
  - Incuber le flacon avec couvercle posé, non fermé, 20 minutes à 37°C
- Rincer à l'eau courante puis sécher à l'air
- Colorer éventuellement les noyaux avec de l'éosine diluée ou de l'hématoxyline (quelques minutes maximum), ou 20 minutes avec une solution de nuclear fast red (5 g sulfate d'alumine et 100 mL d'eau distillée ; après dissolution ajouter 0.2 g de nuclear fast red)
- Rincer à l'eau distillée et sécher à l'air. La coloration résiste à l'huile à immersion et aux solvants des résines de montage.

NB : toujours mettre dans le bain de coloration une lame témoin « positive ».

**(f) Résultats et interprétation**

Les granulations ferriques apparaissent en bleu-vert (Bleu de Prusse), les noyaux rouges sur fond rose.

- Observation à faible grossissement (X10) au niveau de grumeaux de moelle dans régions bien étalées des frottis : pour apprécier le fer des « réserves », dans les macrophages.
- Observation à fort grossissement (X100) : pour apprécier le fer dans les érythroblastes (et dans les hématies éventuellement).

## **(2) Coloration de myéloperoxydase :**

### **(a) Principe :**

La détermination de l'activité myéloperoxydasique est utilisée en routine pour le diagnostic des leucémies aiguës. Sa positivité représente un marqueur fort de différenciation myéloïde. Les granulations myéloperoxydasiques forment un complexe insoluble, rouge vif, avec la pyronine en présence d'alphanaphtol et de peroxyde d'hydrogène. Les noyaux des leucocytes sont colorés en bleu par l'hématoxyline de Mayer.

### **(b) Technique :**

- Fixer le frottis 1 minute avec la solution Formol/Ethanol, rincer à l'eau courante et laisser sécher à l'air.
- Préparation du colorant des peroxydases :
  - 1 ml d'alphanaphtol en solution
  - 4 ml de pyronine en solution aqueuse à 0.2%,
  - 1 goutte de peroxyde d'hydrogène.
- Colorer avec le colorant des peroxydases pendant 3 minutes, rincer à l'eau courante et laisser sécher à l'air.
- Couvrir avec l'hématoxyline de Mayer pendant 3 minutes, rincer à l'eau courante et recouvrir d'eau courante pendant 3 minutes (indispensable pour différencier l'hématoxyline). Et laisser sécher à l'air.

**(c) Résultats :**

- Granulations peroxydasiques : rouge vif
- Noyaux des leucocytes : bleu
- Hématies : beige clair

**(d) Conservation des frottis**

Les frottis non colorés peuvent être conservés plusieurs mois avant coloration. La coloration reste stable pendant plusieurs années. Après coloration, le lutage des lames à l'aide d'une lamelle et d'un liquide de montage manuel de type Eukitt® permet d'assurer une meilleure conservation de la coloration et d'éviter les rayures sur les frottis. Cette même technique de montage peut aussi être automatisée [6].

## **9. Complications, incidents et accidents**

Les incidents de ponction peuvent aller du simple effet indésirable transitoire et spontanément résolutif (comme la douleur résiduelle au point de ponction), jusqu'à l'accident mortel heureusement rarissime que peut occasionner une perforation cardiaque. Un bon apprentissage du geste technique et une bonne connaissance des repères anatomiques permettent de limiter les risques d'accident [6].

- Saignement local : un pansement compressif peut être nécessaire
- Douleur résiduelle : cède en général aux analgésiques de type paracétamol
- Infection : pour l'éviter, il faut respecter des conditions strictes d'asepsie
- Disjonction manubrio-corporéale : en cas de fragilité osseuse
- Tamponnade par hémopéricarde : rarement décrite lors des prélèvements au niveau du manubrium
- Pneumopéricarde
- Pneumothorax
- Rupture du trocart

## **10. Lecture des frottis :**

L'examen du frottis doit être fait après séchage et coloration au May Grunwald Giemsa. D'autres colorations seront peut-être nécessaires : Coloration de Perls ou Coloration de myéloperoxydases.

Il permet en quelques heures de donner des renseignements quantitatifs (richesse médullaire) et qualitatifs (répartition des différentes lignées hématopoïétiques).

L'examen ne donne aucun chiffre absolu mais des pourcentages traduisant les proportions relatives des diverses cellules nucléées médullaires normales.

L'examen des frottis de moelle doit toujours comporter à la fois :

- Un examen au faible grossissement (objectif 10) qui permet d'estimer la richesse globale en cellules et la richesse en mégacaryocytes.
- Un examen au fort grossissement (objectif 100) qui permet, en comptant au moins 200 cellules, d'établir le pourcentage respectif des différents précurseurs des lignées granuleuse, érythroblastique et lymphoïde et éventuellement déceler un envahissement par des blastes ou d'autres cellules extra hématopoïétiques.

Une conclusion clairement rédigée doit proposer des hypothèses diagnostiques et/ou suggérer des examens complémentaires [7].

## **11. Interprétation de myélogramme :**

### **a) Lecture du myélogramme au microscope**

La lecture du myélogramme doit être effectuée par un cytologiste expérimenté et disposant d'un microscope de bonne qualité (100 W) comportant au moins des objectifs  $\times 10$ ,  $\times 50$  (plan) et  $\times 100$  (plan). Un système de numérisation associé au microscope n'est pas indispensable, mais constitue un complément utile afin de conserver les images et les montrer pour confrontation.

Outre l'identité du patient, le cytologiste doit avoir connaissance des données d'un hémogramme avec formule manuelle de moins de 2 jours, ainsi que des renseignements biologiques et cliniques ayant conduit à effectuer cette analyse. En effet, le cytologiste se doit de posséder tous les éléments nécessaires, car la lecture d'un myélogramme est un acte biologique médical à la fin duquel le cytologiste est souvent amené à proposer un diagnostic [17].

### **(1) Examen du frottis avant le microscope**

Il est nécessaire de regarder l'aspect du frottis avant de déposer celui-ci sur le microscope. Ceci permet de repérer un frottis hétérogène (frottis d'aspect irrégulier, saccadé), trop épais, trop fin ou trop court. Ces anomalies doivent être prises en compte dans l'interprétation du myélogramme, et parfois signalées dans la conclusion, car elles peuvent être responsables d'une mauvaise représentativité de la répartition des cellules médullaires.

### **(2) Examen au faible grossissement**

L'observation est d'abord effectuée à un faible grossissement, de manière à dépister des éléments cellulaires anormaux et à apprécier la richesse cellulaire. Ce temps d'étude quantitative est important, car c'est en fonction de la richesse médullaire globale que sont interprétés les pourcentages respectifs de chaque lignée.

La moelle est « normalement riche » (normocellulaire) (*Figure 26*) lorsque les frottis montrent une surface d'hématies à peu près égale à celle recouverte par les cellules nucléées. Cette richesse peut être augmentée (*Figure 28*) en cas d'hyperplasie médullaire globale ou prédominant sur une lignée, ou très augmentée dans les proliférations médullaires, réalisant alors une nappe de cellules nucléées entre lesquelles il n'y a pas de place pour les hématies. Inversement, les frottis peuvent être hypocellulaires (*Figure 27*), un décompte devenant alors impossible à établir lorsqu'ils sont trop pauvres, voire désertiques. Dans ces derniers cas d'hypocellularité, le cytologiste doit éliminer la cause d'erreur la plus importante de l'appréciation de la richesse médullaire que représente la dilution du suc médullaire par des éléments d'origine sanguine (cellularité constituée par une majorité de polynucléaires et de lymphocytes).

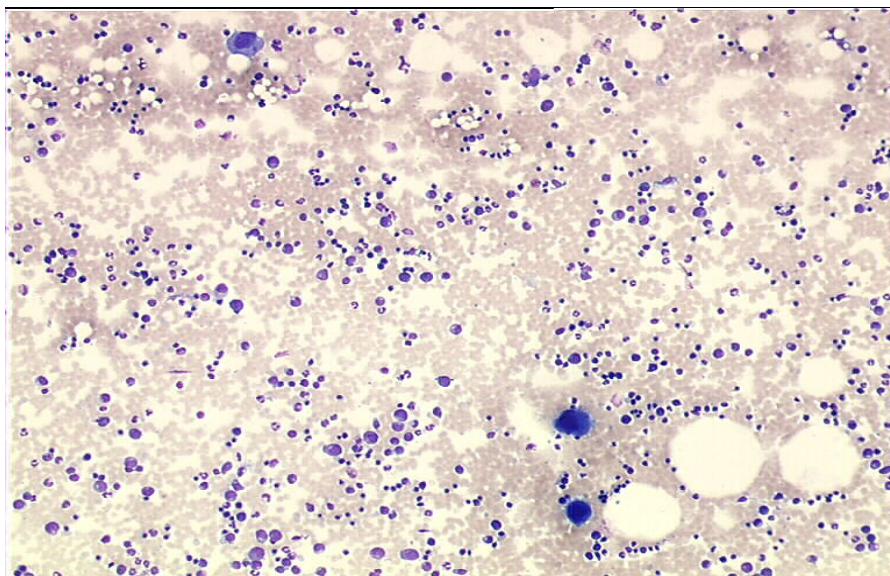
Toujours au faible grossissement, on apprécie la richesse des frottis en mégacaryocytes en les recherchant préférentiellement en queue de frottis (*Figure 29*). Nous en dénombrons à l'état normal 8 à 12 par lame. Ils peuvent être, selon l'activité de cette lignée, plus ou moins nombreux, voire absents. Ici encore, leur raréfaction n'est interprétable qu'en l'absence d'hémodilution. Les mégacaryocytes habituellement identifiés sont des mégacaryocytes granuleux (grandes cellules de 40-60  $\mu\text{m}$  à noyau multilobé et cytoplasme acidophile granulaire) (*Figure 30*) et des mégacaryocytes plaquettogènes (noyau pycnotique et cytoplasme intensément acidophile libérant des plaquettes). Occasionnellement, on peut identifier quelques mégacaryocytes basophiles, voire des mégacaryoblastes.

Cette appréciation de la richesse en mégacaryocytes est semi quantitative et ceux-ci sont qualifiés de « nombreux ou très nombreux », ou au contraire de « peu nombreux, rares ou très rares »

Le faible grossissement permet aussi de dépister des éléments normaux, mais présents en petit nombre et de grande taille : ostéoblastes, ostéoclastes, histiocytes-macrophages.

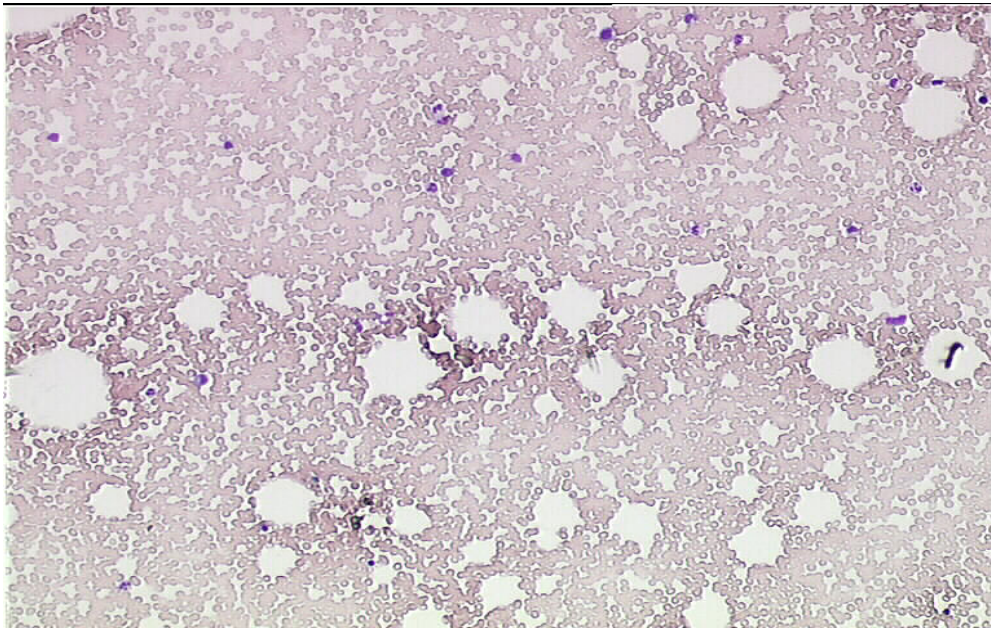
En pathologie, c'est au faible grossissement que sont décelés des groupements de cellules métastatiques ou de volumineuses cellules de surcharge.

Enfin le faible grossissement permet de choisir les zones les plus riches et les mieux étalées pour l'observation au fort grossissement [17].

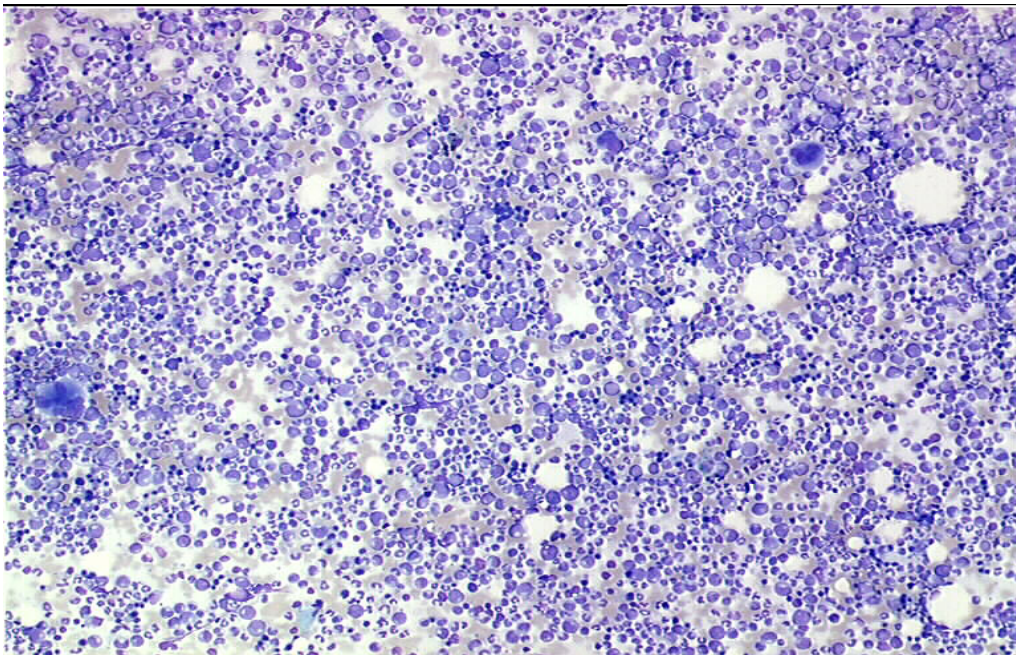


***Figure 26:*** Frottis médullaire de richesse normale ( $\times 10$ ). <sup>[18]</sup>



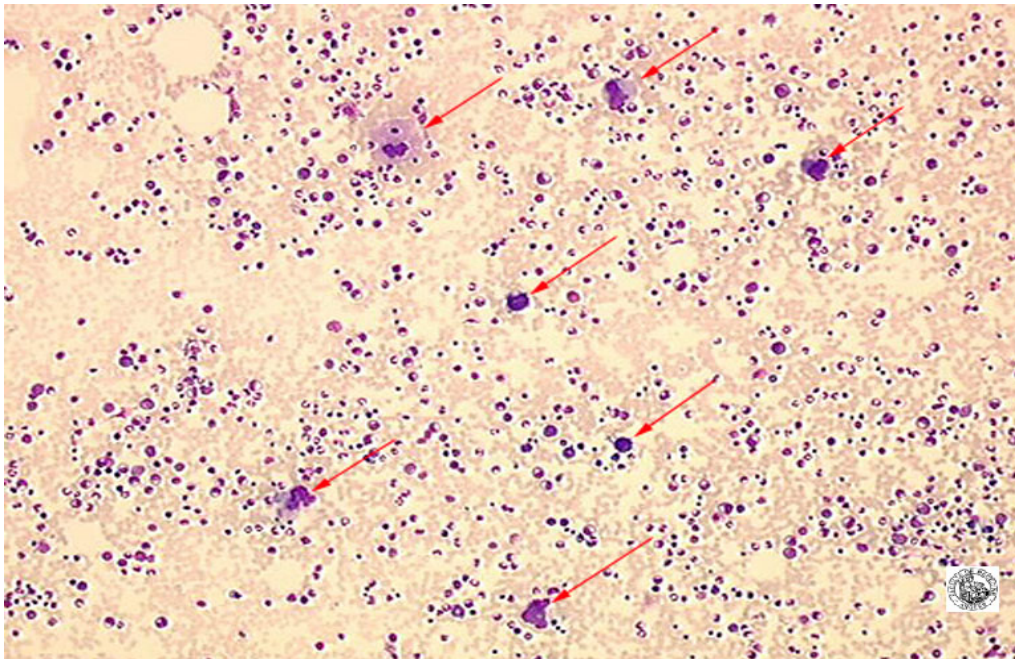


**Figure 27:** *Frottis médullaire de richesse diminuée ( $\times 10$ ).<sup>[18]</sup>*

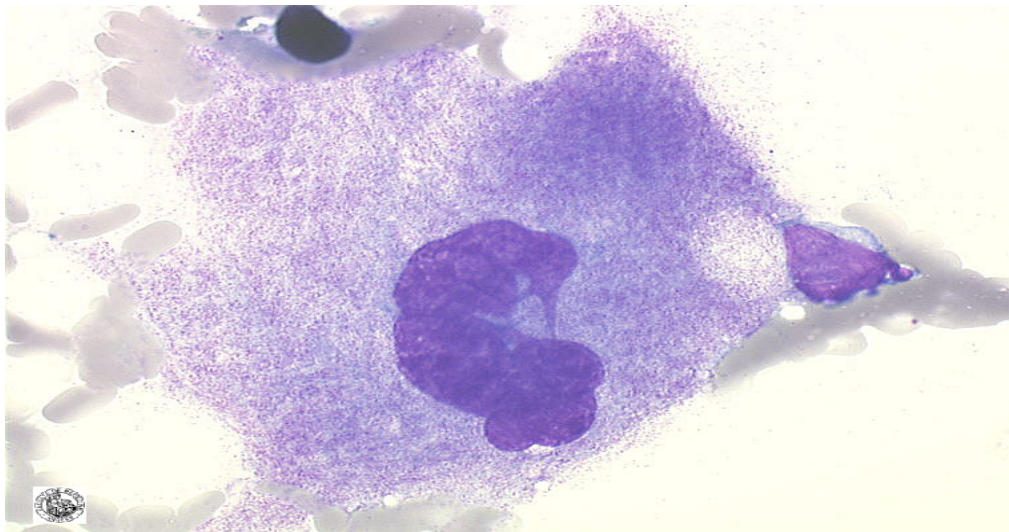


**Figure 28:** *Frottis médullaire de richesse augmentée ( $\times 10$ ).<sup>[18]</sup>*





**Figure 29:** *Mégacaryocytes sur frottis médullaire, au faible grossissement* <sup>[18]</sup>



**Figure 30:** *mégacaryocytes granuleux* <sup>[18]</sup>

### **(3) Examen au fort grossissement**

Le fort grossissement ( $\times 400$  à  $\times 1000$  immersion) permet d'abord une analyse cytologique, à la recherche d'anomalies morphologiques. La suite de l'examen établit le pourcentage des différents éléments de chaque lignée myéloïde (à l'exception de la lignée mégacaryocytaire) et lymphoïde. Le pourcentage est établi après décompte de 100 à 300 éléments distribués dans des champs contigus, en éliminant les cellules en mitose, les cellules écrasées, mal ou non identifiables.

Ce décompte de chaque catégorie cellulaire permet d'apprécier une maturation harmonieuse normale caractérisée par une distribution pyramidale avec peu de cellules jeunes et davantage de cellules matures.

Le pourcentage global de chaque lignée permet de mettre en évidence un éventuel déséquilibre dans leur répartition (hyper ou hypoplasie érythroblastique ou granuleuse, hyperlymphocytose, plasmocytose).

Une conclusion synthétique est donnée par le cytologiste, en fonction des données quantitatives et qualitatives, après avoir pris connaissance de l'âge du sujet et de sa présentation clinique et biologique.

### **(4) Artéfacts**

Certaines cellules, sans être écrasées, peuvent être aplaties : leur cytoplasme est déformé, déplacé à un pôle de la cellule, constituant des appendices, et leur noyau comporte une chromatine un peu « vermiculée ».

Certaines cellules peuvent être réduites à un aspect de noyaux nus avec la présence de quelques mottes basophiles correspondant à des fragments de cytoplasme.

Les lymphocytes sont des cellules très fragiles : leur cytoplasme et leur noyau peuvent être lésés, réduits à l'état d'ombre nucléaire.

Une épaisseur excessive des frottis entraîne une réduction de la taille des cellules qui sont alors très ramassées ; leur identification peut être erronée et ces zones épaisses sont à éviter.

La superposition de certains éléments peut donner de fausses images de phagocytose. Cependant, la présence d'éléments cellulaires dans le cytoplasme d'un mégacaryocyte peut correspondre à une image dynamique (phénomène d'empéripolèse).

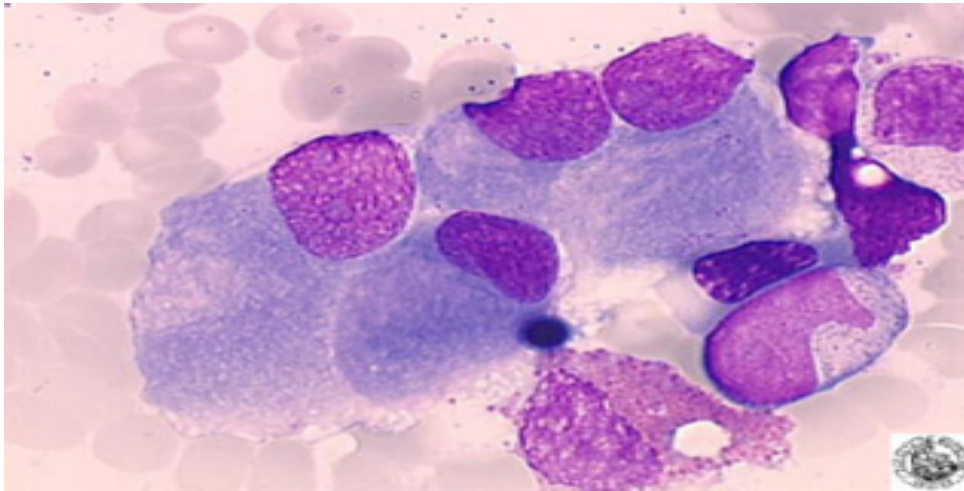
La présence de ponts intercellulaires ou inter chromatiniens dus à un rinçage trop énergique des frottis est un artefact éliminé par les colorateurs automatiques.

### **(5) Cellules extra hématopoïétiques**

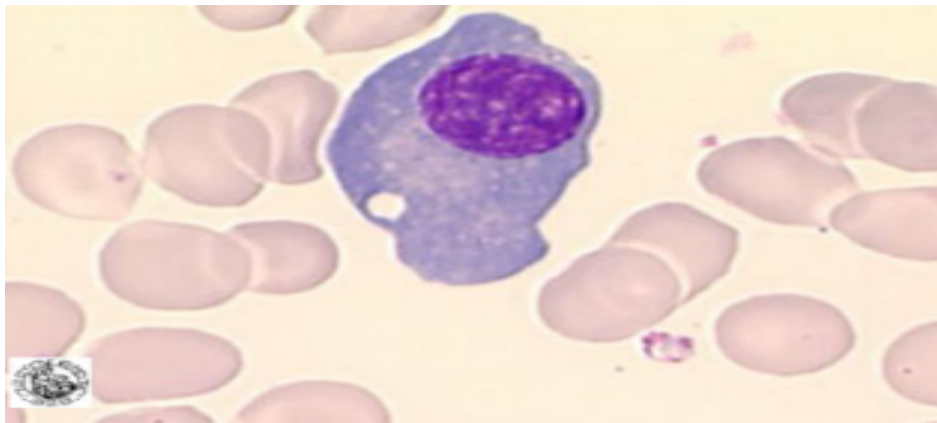
Il est possible de rencontrer sur les frottis de moelle normale des cellules appartenant aux plans cutanés et sous-cutanés : cellules épidermiques, cellules épithéliales des glandes sébacées et sudoripares, cellules graisseuses. Les cellules vasculaires endothéliales réalisent des axes ou des amas de cellules aplaties, fusiformes, à ne pas confondre avec des cellules étrangères tumorales ayant envahi la moelle.

Des cellules de grande taille de l'épithélium buccal contenant des bactéries peuvent souiller les frottis à la suite de projection de salive sur les lames.

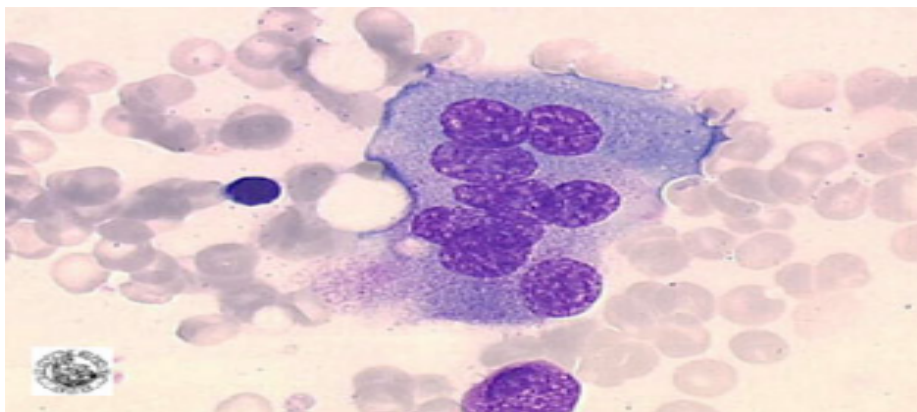
Des cellules proprement osseuses peuvent se rencontrer sur un myélogramme, surtout chez l'enfant ou chez les sujets porteurs de remaniements osseux pathologiques. Les ostéoblastes (*Figure 31*) sont des cellules ovoïdes, au cytoplasme abondant, basophile, comportant une zone claire éloignée du noyau, qui est excentré, à chromatine fine et nucléolée. Ils sont souvent groupés en petits îlots et sont à différencier des plasmocytes (*Figure 32*) et d'amas de cellules métastatiques. Les ostéoclastes (*Figure 33*), cellules géantes multinucléées, au cytoplasme étendu contenant des granulations, sont à différencier des mégacaryocytes.



**Figure 31:** *ostéoblastes* <sup>[18]</sup>



**Figure 32:** *plasmocyte* <sup>[18]</sup>



**Figure 33:** *Ostéoclastes* <sup>[18]</sup>

## b) Décompte d'un myélogramme normal

Après évaluation de la richesse médullaire et de la richesse en mégacaryocytes, les valeurs relatives de chaque lignée sont déterminées.

Chez l'adulte, la lignée granuleuse représente entre 60 % et 70 % des éléments nucléés, la lignée érythroblastique 15 % à 30 %, les lymphocytes 5% à 15%, les plasmocytes 0% à 3% et les monocytes 0% à 2%.

La maturation des précurseurs granuleux permet d'identifier quatre stades morphologiques (*Figure 34-35*) :

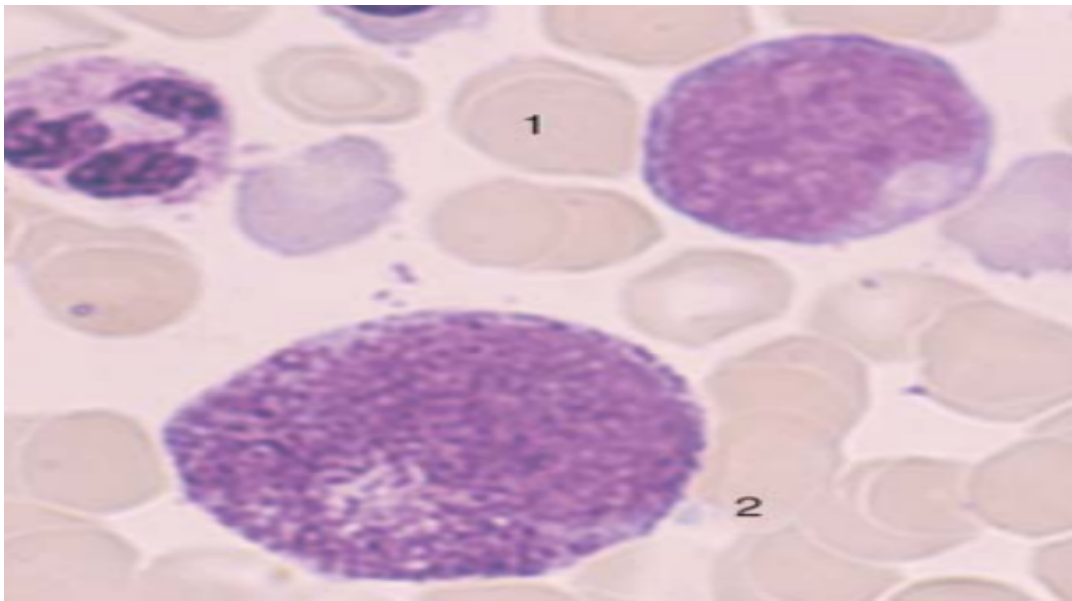
- **Le myéloblaste** (10 µm) a un volumineux noyau à chromatine fine et nucléolée, un cytoplasme réduit, basophile, avec quelques granulations azurophiles ;
- **Le promyélocyte** (15-20 µm) a un noyau excentré, à chromatine fine, mais sans nucléole, un cytoplasme étendu, basophile, contenant de nombreuses granulations azurophiles et une zone claire juxtanucléaire ;
- **Le myélocyte** est plus petit, à chromatine légèrement acidophile contenant quelques granulations azurophiles et surtout des granulations neutrophiles ;
- **Le métamyélocyte** a un noyau incurvé en fer-à-cheval et une chromatine plus condensée ; ce noyau se segmente en plusieurs lobes au stade de polynucléaire.

Quelques éosinophiles peuvent être identifiés à partir du stade de myélocyte.

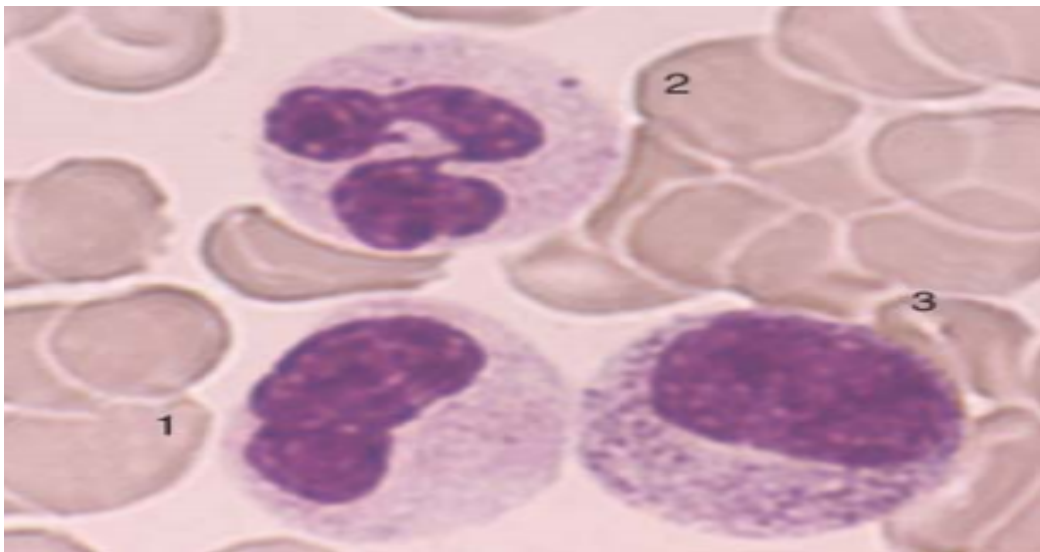
La maturation des précurseurs érythroblastiques permet de reconnaître quatre stades morphologiques (*Figure 36-39*) :

- **Le proérythroblaste** (20-25 µm) est une cellule arrondie à noyau volumineux et à chromatine fine, « perlée » comportant une ou deux nucléoles ; le cytoplasme, très basophile et dépourvu de granulations, entoure complètement le noyau ;
- **L'érythroblaste basophile** (15-18 µm) est aussi arrondi, mais son noyau est moins volumineux et sans nucléole ; le cytoplasme est toujours basophile, un peu plus étendu ;
- **L'érythroblaste polychromatophile** (12-15 µm) a un noyau plus petit et une chromatine épaisse ; le cytoplasme est violacé ;
- **L'érythroblaste acidophile** (9-10 µm) a un petit noyau très dense et un cytoplasme proche de celui du globule rouge.

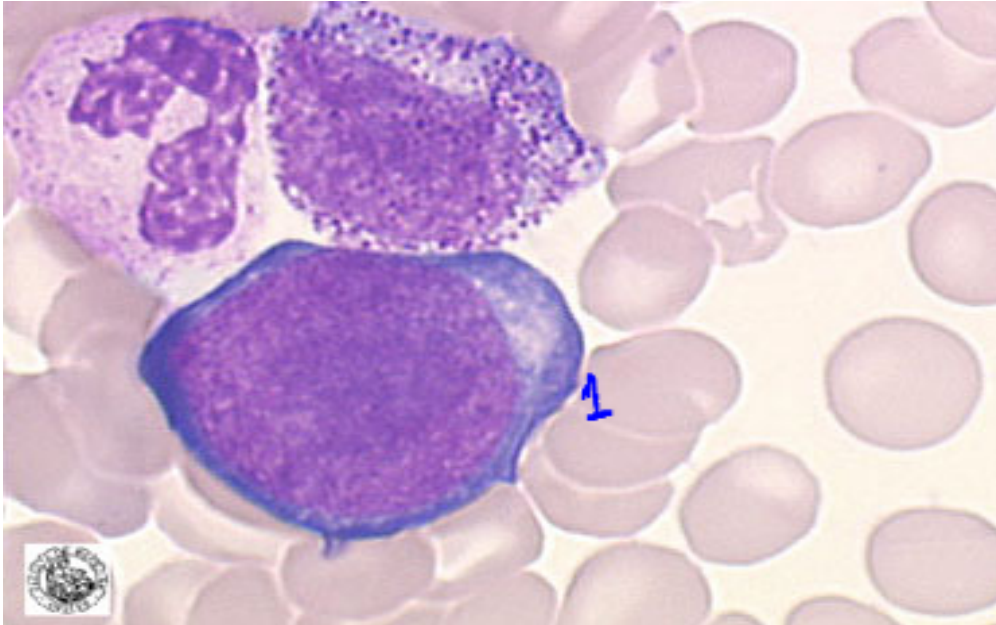




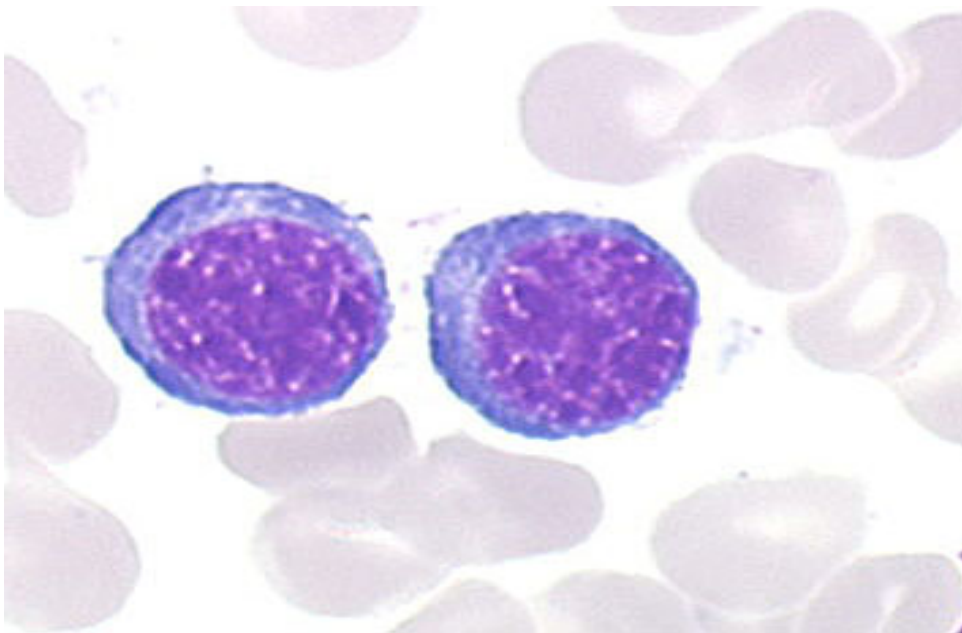
**Figure 34:** *Myéloblaste (1), promyélocyte (2).* <sup>[18]</sup>



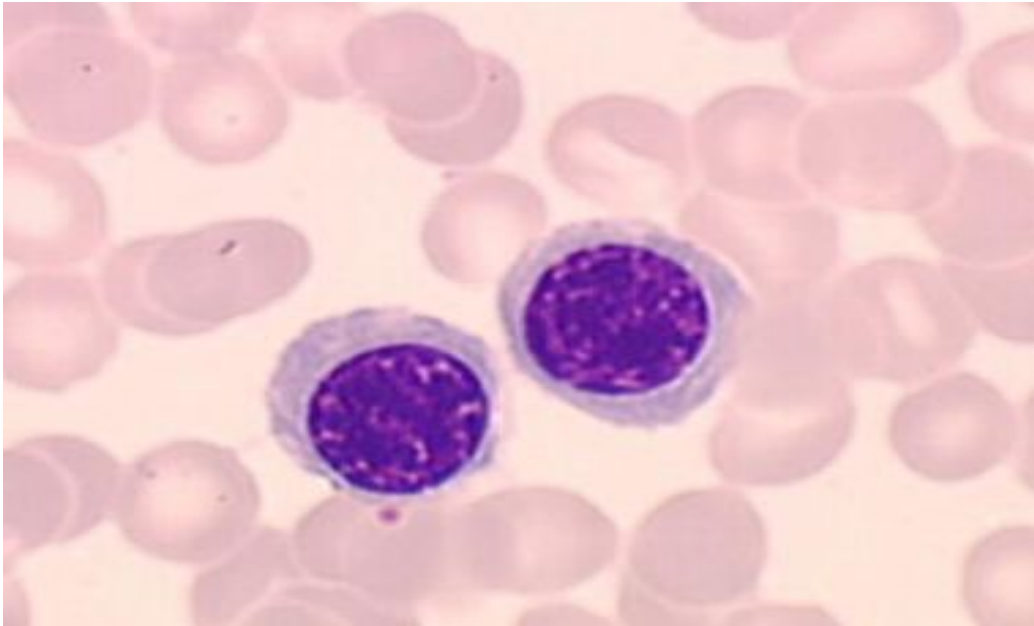
**Figure 35:** *Myélocyte (3), métamyélocyte (1), polynucléaire (2)* <sup>[18]</sup>



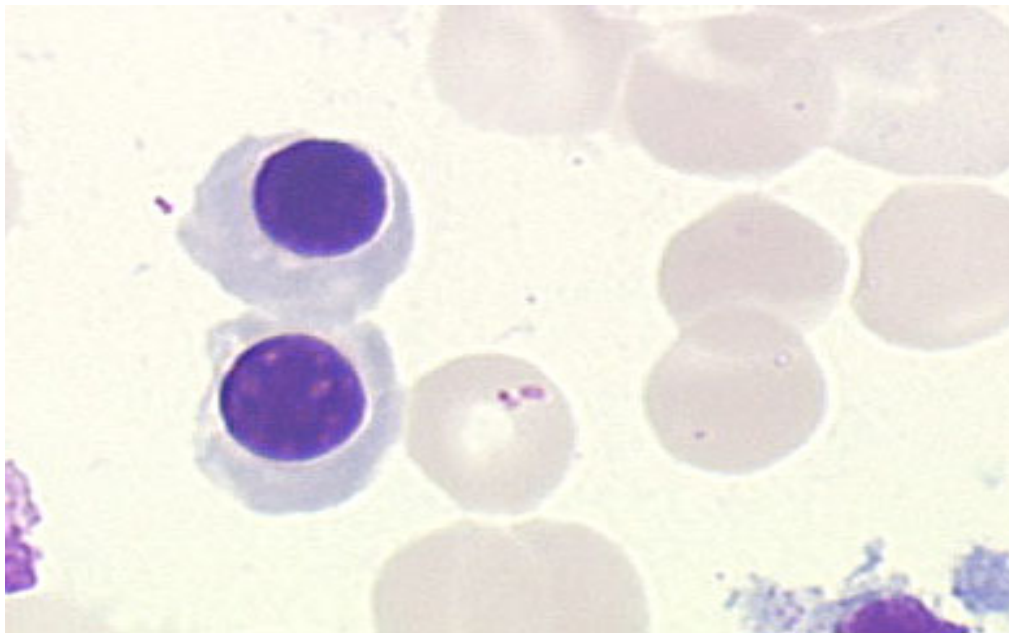
*Figure 36: Proérythroblaste (1). <sup>[18]</sup>*



*Figure 37: Érythroblaste basophile. <sup>[18]</sup>*



**Figure 38:** *Érythroblaste polychromatophile* <sup>[18]</sup>



**Figure 39:** *Erythroblaste acidophile.* <sup>[18]</sup>



### **c) Variations physiologiques :**

La richesse de la moelle et les pourcentages des différentes lignées varient entre la naissance et l'âge adulte. À la naissance, la moelle est très riche. Cette richesse diminue dès le septième jour pour se normaliser entre le premier et le troisième mois. À la naissance, il existe une hyperplasie physiologique de la lignée érythroblastique (de 30 à 45 %), suivie au huitième jour par une érythroblastopénie (de 8 à 12%).

La valeur adulte est atteinte vers 2 à 3 mois. Le pourcentage des lymphocytes médullaires est nettement augmenté chez le jeune enfant : de 20 à 30% dès le septième jour et jusqu'au sixième mois. Cette lymphocytose s'accompagne de précurseurs lymphoïdes (hématogones), en général inférieurs à 10% et variant selon les territoires médullaires examinés [19].

### **d) Réserves médullaires en fer :**

Une coloration de Perls (au bleu de Prusse) met en évidence 20 à 40% de sidéroblastes de type 1 sous forme d'érythroblastes contenant, dispersés dans leur cytoplasme, d'un à cinq grains de fer (ferritine et micelles d'hemosidérine), à la limite de la visibilité. Quelques grains de fer sont aussi visibles dans les macrophages.

La présence de sidéroblastes de type 2 (nombreux grains de fer très visibles) ou à fortiori de type 3 (sidéroblastes en couronnes), traduit une surcharge pathologique en fer des érythroblastes [19].

### **e) Rendu des résultats du myélogramme**

Le compte rendu des résultats du myélogramme reprend les éléments détaillés ci-dessus et doit comporter les éléments suivants :

- Nom, date de naissance et coordonnées du patient ;
- Identité du préleveur, date et heure du prélèvement ;
- Site de ponction médullaire, dureté de l'os, éventuelles difficultés d'aspiration ;
- Renseignements cliniques ;

- Richesse médullaire globale ;
- Richesse et aspect mégacaryocytaire ;
- Décompte des cellules observées en pourcentage ;

○ Commentaire libre. Ce dernier doit être clair et décrire les anomalies observées tant sur le plan quantitatif que qualitatif. Le commentaire doit répondre aux questions du clinicien prescripteur de l'analyse : ceci implique de préciser que certaines cellules sont normales ou absentes lorsque la question est posée (par exemple, si le myélogramme est réalisé dans le cadre d'un bilan d'extension médullaire de lymphome, il faut préciser que n'ont pas été observées de cellules de lymphome). L'interprétation des pourcentages respectifs de chaque lignée doit tenir compte de la richesse médullaire globale. Attention aux interprétations hâtives dans les cas de déséquilibre de répartition des lignées : l'augmentation de la proportion d'une lignée ne veut pas forcément dire que ces cellules sont produites en plus grand nombre, mais peut être liée à la diminution de la production des autres lignées. L'analyse de l'hémogramme, du contexte clinique sont, dans ce cas, indispensables. Si c'est possible, une phrase de conclusion énonce le ou les diagnostics évoqués et propose, le cas échéant, la réalisation d'analyses complémentaires.

Le délai de rendu d'un myélogramme est rapide : il peut être réalisé dans la demi-journée en l'absence de délai de transport et de difficultés de lecture. Plus la réponse du cytologiste est précise et rapide, plus le patient peut être rapidement orienté dans son parcours de soins.

#### **f) Difficultés d'interprétation**

La lecture d'un myélogramme peut présenter de multiples difficultés de lecture. Les principales sont la reconnaissance de cellules très dystrophiques ou de cellules que le cytologiste n'a jamais observées en raison de leur rareté. Une autre difficulté consiste à évaluer le caractère significatif ou non d'anomalies, comme les dystrophies dans les formes frustes de syndromes myélodysplasiques. Il ne faut pas hésiter, dans ce cas, à examiner plusieurs frottis, à en colorer de nouveaux, à demander l'avis de collègues cytologistes et à dialoguer avec le clinicien prescripteur. Les diagnostics d'hémopathies sont actuellement de plus en plus souvent posés et précisés à l'aide du résultat d'un ensemble d'examens complémentaires, dont le myélogramme est l'un des premiers éléments.

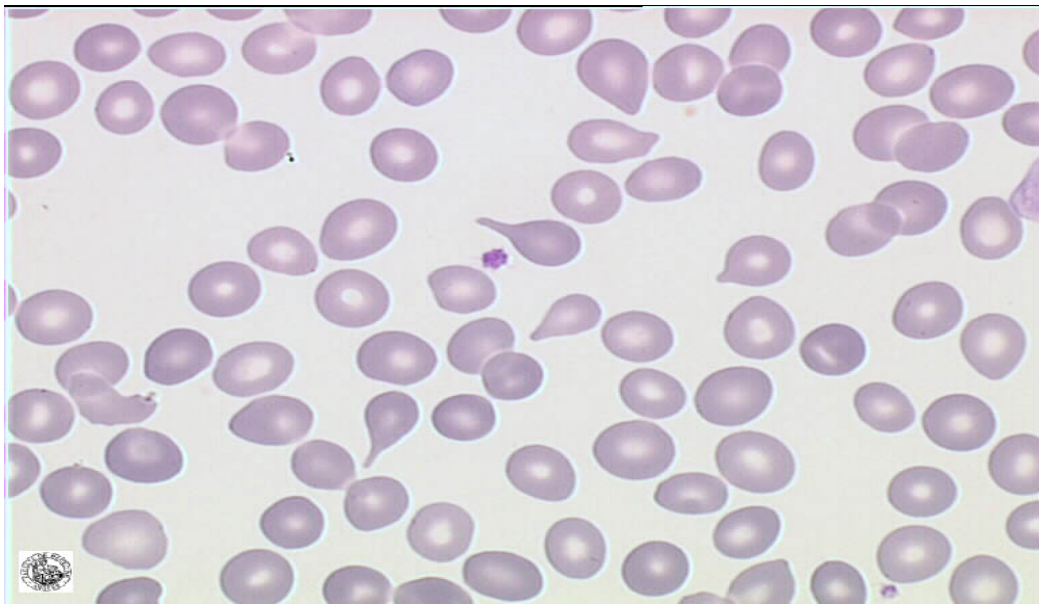
Outre ces difficultés, le cytologiste est assez souvent confronté à des frottis médullaires peu riches, pour lesquels il doit évoquer un prélèvement hémodilué, une présomption de myélofibrose ou une moelle aplasique. Cette distinction est importante, car elle doit inciter à renouveler le myélogramme en cas d'hémodilution et à effectuer une biopsie ostéomédullaire dans les cas de suspicion de myélofibrose ou d'aplasie afin d'établir le diagnostic de certitude, qui est histologique. Enfin, il faut décrire une autre difficulté d'interprétation du myélogramme, qui réside dans les cas où les frottis comportent de très nombreuses cellules altérées, ce qui risque de sous-estimer une population pathologique [7].

### **(1) Prélèvement hémodilué**

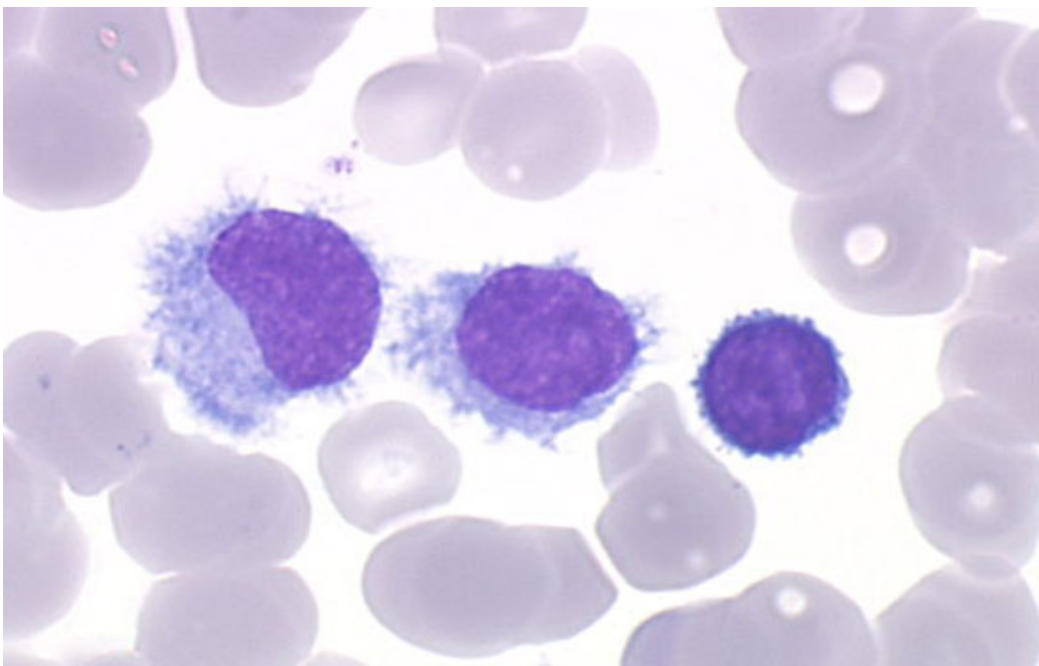
Il n'est pas rare que le prélèvement de suc médullaire soit dilué par du sang, surtout dans le cas où un volume trop important de suc médullaire a été aspiré. La dilution peut être totale (formule comparable à celle du sang) ou partielle. Dans tous les cas, le décompte des cellules n'est pas représentatif et le commentaire du myélogramme doit signaler que ce prélèvement n'est pas « contributif » et suggère, selon le contexte, de recommencer le prélèvement sur un autre site de ponction. L'hémodilution se traduit par un frottis peu dense, dans lequel les mégacaryocytes sont absents ou extrêmement rares (alors que l'hémogramme ne montre pas de thrombopénie), où les cellules matures (polynucléaires et lymphocytes) sont majoritaires (plus de 50 %) et dans lequel les macrophages sont absents. En cas de doute, il est toujours utile de comparer la formule obtenue à celle du sang du même jour.

### **(2) Myélofibrose**

La myélofibrose gêne l'aspiration médullaire, ce qui occasionne souvent une hémodilution se répétant à chaque prélèvement. La notion de difficulté d'aspiration est dans ce cas précieuse pour évoquer l'hypothèse d'une myélofibrose. D'autre part, la présence d'une cytopénie associée sur l'hémogramme ainsi que des hématies « en larme » (dacryocytes, Figure 40) sont également des arguments évocateurs de myélofibrose. Il faut particulièrement penser à rechercher des tricholeucocytes (Figure 41) sur les frottis, cellules rares mais associées aux fibroses médullaires. Il faut également rechercher des blastes afin de ne pas méconnaître une leucémie (en particulier les leucémies secondaires associées à une fibrose). En cas de suspicion de myélofibrose, la biopsie ostéomédullaire, examen qui respecte l'architecture médullaire, apporte le diagnostic de certitude et permet de classer celle-ci.



**Figure 40:** *Hématies en larme (dacryocytes)* <sup>[18]</sup>



**Figure 41:** *Tricholeucocytes (frottis médullaire ; MGG)* <sup>[18]</sup>

### **(3) Moelle hypo- ou aplasique**

Dans ce cas aussi, la moelle est pauvre, ce qui peut évoquer au premier abord une hémodilution. Il est parfois assez difficile de faire la distinction entre hémodilution et richesse réellement diminuée. Cependant, dans le cas d'une moelle hypoplasique, les précurseurs hématopoïétiques sont présents et il n'y a pas d'excès notable de polynucléaires et lymphocytes. Sont observés également quelques mégacaryocytes et macrophages. Enfin, le contexte clinique permet d'évoquer une aplasie médullaire secondaire (toxicité médullaire médicamenteuse par exemple).

Néanmoins, si le myélogramme émet l'hypothèse d'une aplasie médullaire, c'est l'examen histologique de la biopsie ostéomédullaire qui apporte le diagnostic de certitude.

### **(4) Frottis comportant de nombreuses cellules altérées**

Lorsque le frottis comporte de nombreuses cellules éclatées ou des cellules nécrosées, il devient impossible de reconnaître les cellules dont elles sont originaires. Ces cellules sont le plus souvent situées dans les franges du frottis. Elles peuvent être des cellules anormales plus fragiles, comme des blastes leucémiques, ce qui conduit à sous-estimer la proportion de cellules anormales observées. Il faut signaler cette éventualité dans le commentaire du myélogramme, surtout lorsque la suspicion clinique d'envahissement médullaire est forte malgré une faible proportion de cellules anormales intactes et reconnaissables. Il est, dans ce cas, fortement conseillé de renouveler le prélèvement dans un territoire différent.

## **B.Epidémiologie :**

### **1. Fréquence :**

Comparé à l'hémogramme, le myélogramme est un examen relativement peu fréquent, plus de 100000 hémogrammes par an sont réalisés par an contre 1100 myélogrammes par an au laboratoire central d'Hématologie de l'hôpital Ibn Sina de Rabat en 2016, ceci peut être expliqué par :

- Grâce aux automatisations, l'hémogramme est devenu un examen facilement et rapidement réalisé,
- Le myélogramme n'est pas un examen systématique, et qui nécessite un plateau technique,
- Les indications de cet examen sont peu nombreuses.

Cette fréquence reste élevée par rapport aux autres études, Selon S. OUATTARA[5] la fréquence de cet examen au CHU de Treichville est de 275 myélogrammes par an, et 33 myélogramme par an au laboratoire d'Hématologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech[4], ceci est raisonnable, car :

Le laboratoire d'Hématologie du Centre Hospitalier Ibn Sina (CHIS) de Rabat a fait l'objet de rénovations massives en 2010 dans le cadre de la politique de centralisation des laboratoires du CHIS, devenant ainsi et le laboratoire Central d'Hématologie (LCH) du CHIS de Rabat, Le laboratoire répond aux demandes d'analyses provenant des hôpitaux, mais aussi de demandeurs externes.

### **2. Age :**

Notre étude a été menée sur une population plus jeune, (âge moyen de 14 ans), alors que l'étude réalisée au laboratoire d'Hématologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech a montré un âge moyen de 50 ans, et celle de CHU de Treichville de 36 ans. Ceci est expliqué par la pourcentage de la population pédiatrique dans notre série, qui est de 61%. Les enfants ont représenté 14% de la série de S. OUATTARA et al, et 5% dans la série de Marrakech.

### **3. Sexe :**

Notre série rejoint celle menée au laboratoire d'Hématologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech avec une prédominance masculine avec des sex-ratios très rapprochés qui sont de l'ordre de 1,17, et 1,23 dans notre série.

### **4. Services :**

Concernant la provenance des prélèvements, 82% de myélogramme (900 cas) ont été réalisés chez des patients hospitalisés dans différents services et 18% (200 cas) des prélèvements réalisés chez les patients non hospitalisés (externes). Alors que dans la série faite au laboratoire d'Hématologie de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech 47% des demandes de myélogramme étaient réalisées chez des patients non hospitalisés.

La majorité est parvenue des services de pédiatrie 54.5% (606 cas), suivi 17.8% de service de Médecine A (291 cas), et 9% des autres services. Par contre dans la série menée à l'hôpital militaire de Marrakech 44% des demandes proviennent du service de Médecine Interne.

## **C.Principales pathologies :**

### **1. Leucémie aiguë :**

#### **a) Rappels physiopathologiques :**

La leucémie aiguë (LA) est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération monoclonale intra-médullaire de cellules hématopoïétiques anormales dont le processus de maturation est bloqué au stade de « blaste ».[20]

Il en résulte une accumulation de ces blastes dans la moelle, dans le sang, et éventuellement dans d'autres organes. Par ailleurs, il existe un déficit de production de cellules matures, d'où l'anémie, la neutropénie et la thrombopénie, et leurs conséquences cliniques. [21]

Elle représente un groupe hétérogène de maladies différant par leur présentation clinique, leur origine cellulaire et par les mécanismes moléculaires impliqués dans leur pathogénèse.

On distingue en fonction de la lignée atteinte et selon la classification Franco américano-britannique (FAB): [22]

- Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) (80 à 85% des cas de leucémie aiguë de l'enfant et 15 à 20% des cas de leucémie aiguë de l'adulte)
- Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) (15 à 20% des cas de leucémie aiguë de l'enfant et 80 à 85% des cas de leucémie aiguë de l'adulte)
- Exceptionnellement les cellules malignes peuvent exprimer les marqueurs des deux lignées, il s'agit des leucémies aiguës bi-phénotypique.

Les travaux biologiques effectués sur les leucémies aiguës, notamment en génétique moléculaire, ont permis ces dernières années de faire d'importants progrès dans la compréhension de la leucémogénèse.[23][24]

Si le traitement est du ressort des centres spécialisés, basé sur la chimiothérapie, parfois associée à la greffe de cellules souches hématopoïétiques, la place du biologiste de premier recours reste importante notamment pour ce qui concerne le diagnostic, la surveillance pendant le traitement puis le suivi après la rémission.[25]

### **(1) Hématopoïèse leucémique : notion de CSL**

L'hématopoïèse leucémique qui se développe en parallèle avec l'hématopoïèse normale, conserve des caractéristiques comparables à cette dernière, notamment au niveau de l'organisation hiérarchique du clone leucémique (CSL, CFU-L)[26].

Les CSL partagent beaucoup de similitudes avec les CSH normales, comme par exemple l'auto renouvellement, la quiescence, le potentiel différenciatif, la résistance à l'Apoptose induite par les agents de chimiothérapie, la relation privilégiée avec le microenvironnement ou encore la capacité à initier la maladie lors d'expériences de xéno transplantations en série dans des souris immunodéprimées (souris NOD-SCID) .[27][28]



## **(2) Leucémogénèse :**

Au cours de la leucémie aiguë, il y'a une transformation maligne d'une cellule devenue incapable de se différencier en réponse aux stimuli physiologiques normaux, et qui se multiplie indéfiniment donnant naissance à un clone leucémique, avec blocage de la différenciation cellulaire, source d'une accumulation de cellules blastiques dans la moelle osseuse entraînant ainsi une défaillance de l'hématopoïèse normale responsable du tableau clinique révélateur de leucémie aiguë.[29]

Ce phénomène de leucémisation peut survenir à n'importe quel stade de l'hématopoïèse, depuis la cellule souche pluripotente jusqu'aux précurseurs déjà bien engagés dans une lignée précise. Quel que soit le stade où survient la leucémisation on aura une prolifération de cellules monomorphes.

La leucémie se développe en règle dans la moelle osseuse, mais peut également s'étendre au sang (d'où la présence des blastes circulants dans certaines leucémies) ou à d'autres organes non hématopoïétiques (peau, gencives, système nerveux central...) ce qui est responsable du syndrome tumoral.

L'accumulation des cellules leucémiques ne provient pas seulement d'une prolifération importante, mais bien plus d'une perte de la capacité de la différenciation totale pour arriver à des cellules matures, ce qui donne aux cellules leucémiques un avantage de survie lié à un échappement aux règles de la mort cellulaire programmée appelée aussi : Apoptose. Une notion a été longtemps admise c'est qu'un événement majeur (le plus souvent une translocation chromosomique) pouvait à lui seul expliquer ce blocage de différenciation cellulaire.

La classification « OMS » a confirmé cette notion en intégrant parmi ces critères de typage des leucémies aiguës les principales translocations qui sont propres à certaines d'entre elles, par exemple t (8 ; 21) et leucémie M2, t (15 ; 17) et leucémie M3, etc.

Par la suite et grâce aux technologies de plus en plus fines de l'étude du génome, il est devenu possible de déceler la totalité des anomalies présentes dans le génome de cellules leucémiques et donc d'apprécier l'importance d'autres événements génétiques dans le processus leucémogénèse .[30]

❖ **Au cours de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) :**

A remarquer une région fréquemment amputée du bras court du chromosome 9, qui abrite le gène PAX5, un régulateur transcriptionnel de la différenciation lymphoïde B. Une autre étude a montré l'impact décisif de l'activation permanente de la calcineurine, une phosphatase « calcium dépendante », dans l'apparition des LAL-T.[31]

❖ **Au cours de la Leucémie aiguë myéloïde (LAM) :**

Etant donné qu'il existe de nombreuses similarités entre les CSH et les CSL, 3 scénarios sont avancés dans la littérature pour expliquer le processus de leucémogénèse [32][33]:

- La CSH est la cible de l'événement oncogénique pour deux raisons fondamentales :
  - Premièrement, comme les CSH possèdent la machinerie d'autorenouvellement naturellement activée, il est donc plus simple de maintenir cette capacité plutôt que de l'activer de manière ectopique.
  - Deuxièmement, le fait que les cellules souches persistent tout au long de la vie de l'individu augmente la probabilité d'accumulation de mutations supplémentaires, favorisant le passage d'un état pré CSL vers un état CSL.
- La mutation initiale survient dans la CSH, ce qui conduit à la différenciation vers un état progéniteur myéloïde pré leucémique qui subira des mutations secondaires pour aboutir à la genèse d'une CSL.
- Les progéniteurs plus matures subissent une mutation initiale (acquisition du potentiel d'autorenouvellement) suivie d'anomalies secondaires conduisant à la CSL.

## **b) Epidémiologie :**

La connaissance de l'épidémiologie des cancers revêt une importance cruciale pour l'identification des facteurs étiologiques et le développement de programmes de préventions, de diagnostics précoces ou de traitements adaptés .[34]

### **(1) Prévalence :**

Pendant notre période d'étude, 133 cas de leucémies aiguës ont été confirmées par le myélogramme, dont 77 cas de LAL et 56 cas de LAM, soit respectivement 58 % et 42%.

La répartition des LAL et LAM dans notre étude est presque superposable à celle de la littérature, en effet :

- En Europe et aux États-Unis, les leucémies aiguës représentent 30 à 40% des cancers de l'enfant, et 75 à 80% des leucémies sont de types lymphoïdes et 25% sont de type myéloïde. [35][36]
- Au Maroc en 2007, sur 814 cas, environ 67.3 % de cas de LAL ont été diagnostiqués chez les enfants et 29.5% de cas de LAM au Laboratoire d'Hématologie de l'Hôpital IBN ROCHD Casablanca. [37]

LAL représente environ moins de 1% des cancers de l'adulte, et 25% de tous les cancers de l'enfant avec une discrète augmentation dans les pays développés du fait de leur accessibilité géographique et financière. [38][39]

Bien que la LAM soit la leucémie la plus fréquente chez les adultes (25% de toutes les leucémies), elle reste une maladie infantile particulièrement rare. [40][41]

### **(2) Âge :**

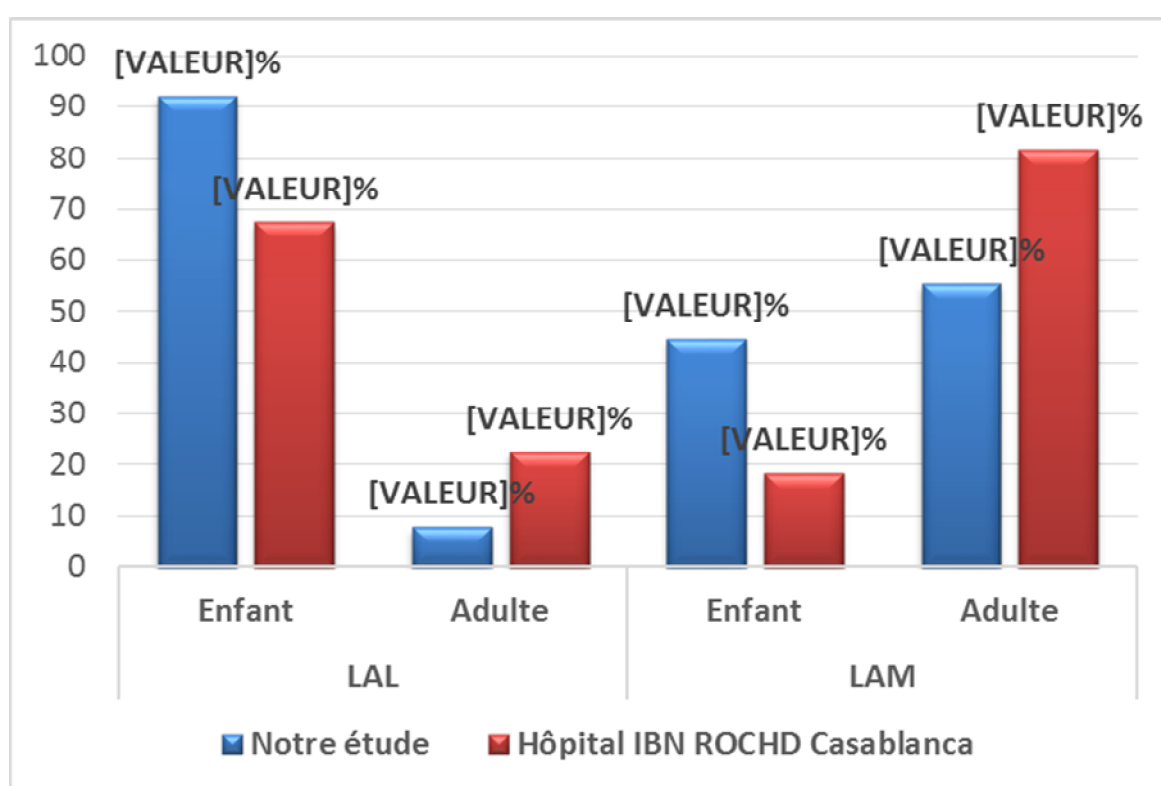
Nous savons que l'âge est un facteur pronostic important. Il est associé à une mauvaise évolution quand il est inférieur à un an et supérieur à 10 ans [42][43]

Dans notre série, l'âge moyen des patients atteints de LAM était de 25 ans avec la tranche d'âge (10-20 ans) était la plus représentée, et de 8 ans pour les LAL avec la tranche d'âge (3-6 ans) était la plus représentée.

Pour LAL les enfants étaient représentés avec 71 patients soit 92.20%, tandis que pour les LAM étaient représentés avec 25 patients soit 44.64%.

La LAL est essentiellement une pathologie de l'enfant : 75 % des cas surviennent chez les enfants âgés de moins de six ans, Les LAM par contre est une pathologie des adultes.

Pour LAL nos résultats sont semblables avec ceux de Laboratoire d'Hématologie de l'Hôpital IBN ROCHD Casablanca, mais ne rejoignent pas ceux de l'Europe et des États-Unis, Pour LAM l'âge moyen est de 25 ans, contre 65 ans en Europe [44] et 67 ans aux États-Unis[45], il peut être expliqué par le jeune âge de la population marocaine.



**Figure 42:** Répartition des LA chez les enfants et les adultes

### **(3) Sexe :**

Le sexe est également un facteur pronostic connu où le sexe masculin est associé à une mauvaise évolution.

Dans notre série :

- Pour les LAL, notre étude a montré une prédominance masculine. En effet, 42 de nos patients étaient de sexe masculin et 35 de sexe féminin soit respectivement 55% et 45% des cas avec un sex-ratio de 1.2.
- Pour les LAM, la population a montré une légère prédominance masculine. En effet, 29 de nos patients étaient de sexe masculin et 27 de sexe féminin, soit respectivement 52% et 48% des cas avec un sex-ratio de 1.07

La prédominance masculine observée dans notre série est également retrouvée dans la littérature.

En effet :

- En Europe, les taux d'incidence de la leucémie totale, dans une moindre mesure, pour les LAL, sont plus élevés chez les hommes que chez les femmes, avec un sexe ratio de 1.2 et cette différence entre les sexes est beaucoup plus prononcée chez les Blancs (70% de plus de leucémies chez les hommes et 60% de plus chez les femmes) que chez les Noirs (respectivement 30% et 15%) [46][47]
- Au Maroc, 67.3% de cas de LAL sont diagnostiqués chez les enfants avec un sex-ratio de 1.2 et 29.5% de LAM avec un sex-ratio de 1.05 [37]

Cela pourrait s'expliquer par certaines hypothèses de la protection du sexe féminin par le chromosome X formulées par certains auteurs anglo-saxons [48]

### **c) Signes cliniques :**

Les symptômes de la L.A résultent de l'infiltration de la moelle et des autres tissus et organes par des blastes dont la multiplication échappe au contrôle. Il arrive que la leucémie soit dépistée par hasard, lors d'une prise de sang faite pour d'autres raisons mais, souvent, il existe des symptômes [49].

Le diagnostic de L.A est classiquement évoqué devant la présence d'un tableau d'insuffisance médullaire associé ou non à un syndrome tumoral.

**(a) *Syndrome d'insuffisance médullaire :***

L'insuffisance médullaire est liée à l'accumulation des cellules blastiques au niveau de la moelle osseuse et/ou l'arrêt de différenciation des cellules qui peuvent être souches, ou progénitrice de la lignée lymphoïde dans la (LAL) ou de la lignée myéloïde dans la (LAM).

Les trois signes qui le constituent : Fièvre, Hémorragie et Pâleur sont le plus souvent le mode de révélation de la L.A et par conséquent le motif de consultation.

Ces trois signes peuvent être présents soit de façon isolée ou associée.

**(b) *Syndrome anémique :***

L'anémie peut s'exprimer par : [50]

- Une pâleur cutanéomuqueuse d'importance variable, d'apparition progressive ou brutale en cas d'hémorragie associée ;
- Une asthénie importante, assez fréquemment inaugurale ;
- Une dyspnée d'effort voire de repos ;
- Des vertiges, des palpitations, des crises d'angor ;
- Un souffle systolique fonctionnel à l'auscultation.

Trouvé dans 36% des cas de notre série, d'intensité variable en fonction de la précocité de la consultation et de l'importance de l'hémorragie qui peut s'y associer.

**(c) *Syndrome hémorragique :***

Il est surtout dû à une thrombopénie, mais peut-être dû aussi un trouble de la coagulation (CIVD) dans le cas de LAM3 (L.A promyélocytaire) ce qui met en jeu le pronostic vital. [51]

La thrombopénie peut être responsable en dessous d'un certain seuil, de purpura, d'ecchymoses (en particulier aux points de ponction veineuse), de saignements muqueux, d'épistaxis ou de gingivorragies.[52]

Il a été retrouvé chez 11 patients soit 20% pour les LAM et 16 patients soit 21% pour les LAL des malades de notre série. Il peut être le motif de consultation quand il s'agit de formes extériorisées.

***(d) Syndrome infectieux :***

Présent dans 50% des cas, se manifestant par une fièvre modérée (38.5°C) avec ou sans foyer cliniquement décelable. Les sites cliniques infectieux les plus fréquents sont la bouche (mucites), la sphère oto-rhino-laryngologique (angines parfois ulcéronécrotiques, otite), la peau (abcès), la région périnéale et le poumon...

Le fait caractéristique est la non-régression de ces manifestations sous antibiothérapie. [53]

Ces infections sont très fréquentes si la neutropénie est inférieure à 500/mm<sup>3</sup>. Parfois, la fièvre n'est pas de cause infectieuse, mais spécifique de l'hémopathie, on parle de fièvre leucémique qui disparaît après le début de traitement chimiothérapique. [52]

Dans notre série, la fièvre a été présente chez 5 patients soit 9% pour LAM et 11 patients soit 14% pour LAL dont elle a constitué le motif de consultation.

***(e) Syndrome tumoral :***

Il est le résultat de l'infiltration des différents organes hématopoïétiques ou même d'autres organes par des cellules blastiques. Il est plus fréquent dans les LAL que dans les LAM [54].

Il se traduit cliniquement par l'hypertrophie des organes concernés. La splénomégalie est la plus représentée chez les patients de notre série et a été de volume variable allant de modérée à volumineuse, rencontrée dans 42% des cas de LAL et dans 34% des cas de LAM, alors que dans la littérature on parle de 75% de LAL et 50% de LAM [54].

En général, l'augmentation du volume du foie est parallèle à celle de la rate, elle est rencontrée dans 50% des cas [54], retrouvée dans notre série dans 26% des cas de LAL et dans 17% des cas de LAM.

Alors, que les Adénopathies sont retrouvées dans notre série dans 40% des cas de LAL et dans 34% des cas de LAM.

L'atteinte osseuse peut se manifester par des douleurs osseuses spontanées, de siège extrêmement variable, dans notre série elle a été rencontrée chez 8 cas pour LAL et 2 cas pour LAM.

#### **d) Hémogramme :**

L'hémogramme permet très souvent d'évoquer d'emblée le diagnostic de leucémie aiguë, il est demandé en premier lieu devant des signes cliniques faisant suspecter une L.A.

L'hémogramme a montré des cellules blastiques dans 92 % des cas mais cela n'a pas été suffisant pour poser le diagnostic [55]. La détermination de la numération et formule sanguine a permis par ailleurs d'apprécier :

- Le degré de l'anémie : un chiffre normal d'hémoglobine traduit souvent une forme rapidement évolutive et de plus mauvais pronostic ;
- L'intensité de la thrombopénie et le risque hémorragique, Nos résultats ont montré une bicytopénie dans 20 % des cas ;
- La leucocytose qui constitue un facteur pronostique majeur. Le pronostic est plus favorable quand la leucocytose est inférieure à 100 000/mm<sup>3</sup>. Dans notre série, les L.A se présentaient fréquemment sous une forme hyperleucocytaire (29 % des cas). Des résultats similaires ont été déjà décrits et ont trouvé notamment une leucocytose supérieure à 100 000/mm<sup>3</sup> dans 5 à 10 % [55] ;
- Le degré de la neutropénie absolue prédit le risque infectieux, noté dans la plupart des cas voire une agranulocytose ;
- Les blastes peuvent être observés sur le frottis sanguin, leurs absences n'éliminent pas le diagnostic de LA.



**e) Classification des leucémies aiguës :**

**(1) Classification FAB : Cytomorphologique :**

Le diagnostic de L.A est fondé sur un pourcentage de blastes supérieur à 20 %, et la classification FAB qui différencie deux types de L.A avec une sous-classification fondée sur les caractéristiques cytologiques suivantes : aspect du noyau et du cytoplasme, l'existence des granulations cytoplasmiques et des corps d'Auer, l'existence de maturation granuleuse et de dystrophie.

La classification FAB distingue huit variétés de LAM, classées de M0 à M7 et 3 variétés de LAL : L1, L2 et L3.

**(a) *Les LAL***

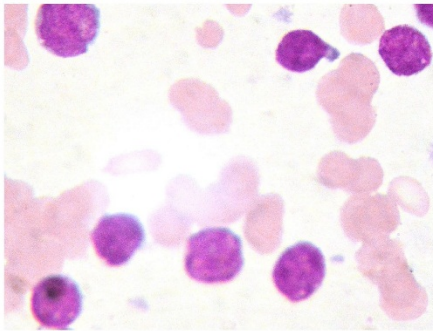
La classification morphologique FAB, initialement décrite par les auteurs français, américains et britanniques, est utilisée très largement. On distingue les formes L1, L2, L3 en fonction de l'aspect du noyau et des nucléoles, du rapport nucléocytoplasmique, de la basophilie du cytoplasme, de la présence de vacuoles cytoplasmiques.[56]

- Les LAL de type L1 sont constituées par une population homogène de blastes de forme et de petite taille de noyau régulier, peu ou pas nucléolé, au cytoplasme réduit à une couronne périnucléaire ;
- Les LAL de type L2 comportent une hétérogénéité de forme et taille des blastes, des noyaux nucléolés parfois irréguliers, un cytoplasme plus étendu ;
- Les LAL de type L3 (LAL de type Burkitt) ont une morphologie caractéristique. Ce sont des cellules régulières de taille moyenne, au cytoplasme très basophile, souvent criblé de vacuoles (*Figure 43*).

---

## FAB classification of lymphoblastic leukaemia

---



### L1 Lymphoblastic leukaemia with homogeneous structure

*Frequency:*

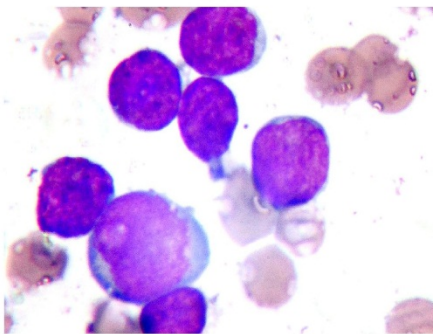
Between 25% and 30% of cases in adults, and 85% of cases in children.

*Morphology:*

Blasts are homogeneous, nucleus is regular, chromatin is homogeneous, small or no nucleoli, scanty cytoplasm, and mild to moderate basophilia.

*Immunophenotype*

|                                             |       |
|---------------------------------------------|-------|
| B:                                          | T:    |
| • CD19                                      | • CD3 |
| • CD22                                      | • CD7 |
| • CD79a                                     | • CD5 |
| • CD10                                      | • CD2 |
| • CD20                                      | • CD4 |
| • Cytoplasmic or superficial immunoglobulin |       |



### L2 Lymphoblastic leukaemia with varied structure

*Frequency:*

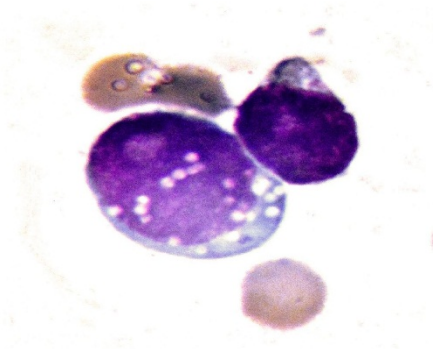
Accounts for 70% of cases in adults, and 14% in children.

*Morphology:*

Nucleus is irregular, heterogeneous chromatin structure, large nucleoli.

*Immunophenotype*

|                                             |       |
|---------------------------------------------|-------|
| B:                                          | T:    |
| • CD19                                      | • CD3 |
| • CD22                                      | • CD7 |
| • CD79a                                     | • CD5 |
| • CD10                                      | • CD2 |
| • CD20                                      | • CD4 |
| • Cytoplasmic or superficial immunoglobulin |       |



### L3 Burkitt's leukaemia

*Frequency:*

Rare subtype, accounting for less than 1% to 2% of cases.

*Morphology:*

Large blasts, prominent nucleoli, stippled homogeneous chromatin structure, abundant cytoplasm, abundant cytoplasmic vacuolation (bubble type) covering the nucleus.

*Immunophenotype*

|                                             |       |
|---------------------------------------------|-------|
| B:                                          | T:    |
| • CD19                                      | • CD3 |
| • CD22                                      | • CD7 |
| • CD79a                                     | • CD5 |
| • CD10                                      | • CD2 |
| • CD20                                      | • CD4 |
| • Cytoplasmic or superficial immunoglobulin |       |

**Figure 43:** French-American-British (FAB) classification of acute lymphoblastic leukaemia <sup>[56]</sup>

**(b) Les LAM : (annexe 2)**

La leucémie est classée selon l'une des catégories cytologiques décrites par le groupe FAB, en fonction du degré de différenciation, de l'implication d'un contingent monoblastique ou monocyttaire, de l'atteinte des lignées érythroblastiques ou mégacaryocytaires. La présence de granulations spécifiques sous forme d'un corps d'Auer et/ou la positivité de la réaction cytochimique identifiant une activité peroxydasique dans les myéloblastes permettent le diagnostic. (Figure 44-45) [56]

- **M0** : LAM avec différenciation granuleuse minime (plus de 90 % de blastes indifférenciés à cytoplasme basophile sans granulations ni corps d'Auer, la réaction de la myéloperoxydase est négative) ;
- **M1** : LAM sans maturation (plus de 90 % de blastes avec absence de maturation granuleuse ou maturation inférieure à 10 %, la réaction de la myéloperoxydase est positive dans plus de 3 % des blastes) ;
- **M2** : LAM avec maturation (les blastes représentent 20 à 90 % des cellules médullaires, souvent granuleux avec des corps d'Auer, une maturation granuleuse coexiste, représentant 10 à 70 % des éléments, la réaction de la myéloperoxydase est positive) ;
- **M3** : LA promyélocytaire (plus de 20 % de blastes ayant la morphologie de promyélocytes anormaux, avec de très nombreuses granulations et, souvent, de nombreux corps d'Auer, réalisant un aspect de corps d'Auer en fagots ; À côté de la forme classique de LAM3, il existe une forme variante ou LAM3v qui est au contraire microgranulaire ou hypogranulaire, avec des noyaux bilobés caractéristiques, la réaction de la myéloperoxydase est très positive dans les deux formes) ;

- **M4** : LA myélomonocytaire (ressemble à la LAM2 avec un contingent myéloblastique et un contingent monocytaire représentant 20 à 80 % des cellules médullaires, dont l'identification quelquefois difficile est confirmée par la réaction des estérases. La réaction de la myéloperoxydase est positive. Une variété dite à « différenciation éosinophile » est caractérisée par une maturation granuleuse comportant des éosinophiles anormaux) ;
- **M5** : LA monocytaire (plus de 90 % des cellules de la lignée monocytaire, soit peu différenciées : monoblastes, variété M5a, soit plus différenciées : promonocytes et monocytes, variété M5b. La réaction de la myéloperoxydase est négative mais l'acétate estérase et le butyrate estérase sont positives et spécifiquement inhibées par le fluorure de sodium) ;
- **M6** : érythroleucémie (hyperplasie érythroblastique représentant plus de 50 % des éléments médullaires avec parfois des dystrophies : mégalo blastose, fragmentation nucléaire, vacuolisation du cytoplasme, ponctuations basophiles. Un excès de myéloblastes représentant plus de 30 % des éléments et une maturation granuleuse avec des anomalies : dégranulation, hyposégmentation des polynucléaires) ;
- **M7** : LA à mégacaryoblastes (infiltration en général partielle, les blastes sont des cellules mégacaryocytaires plus ou moins différenciées représentant plus de 30 % des éléments médullaires. La réaction de la myéloperoxydase est négative).

## FAB classification of acute myeloblastic leukaemia



Photo courtesy of: Acute myeloid leukemia pathophysiology, 2012

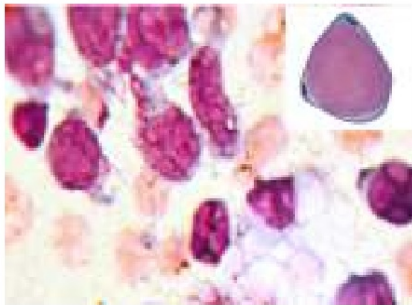
### M0 Acute myeloblastic leukaemia with minimal differentiation

#### Morphology:

Can resemble LLA-L2 blasts. Medium-sized blasts, rounded nucleus, fine chromatin, basophilic non-granular cytoplasm, prominent nucleoli.

#### Immunophenotype

•CD13 +  
•CD33 +  
•CD11b +  
•CD11c +  
•CD14 +  
•CD15 +



### M1 Acute myeloblastic leukaemia without maturation

#### Morphology:

Medium-sized blasts with high nucleocytoplasm (n:c) ratio, rounded nuclei with immature, dispersed chromatin with one or more prominent nucleoli. Blasts can show fine azurophilic granulation or isolated Auer rods in the cytoplasm in 5% to 10% of cases

#### Immunophenotype

•MPO +  
•CD13 +  
•CD33 +  
•CD117+  
•CD34 +/-



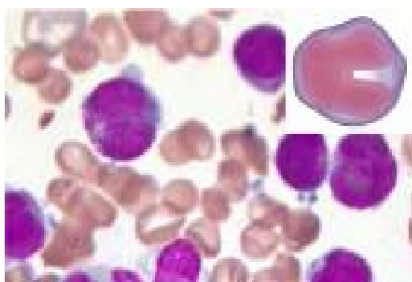
### M2 Acute myeloblastic leukaemia with maturation

#### Morphology:

Small to medium-sized blasts with high nucleocytoplasm (n:c) ratio and rounded nuclei sometimes located in a corner of the cytoplasm. The nucleus shows dispersed, immature chromatin with one or more nucleoli. The cytoplasm is basophilic and can contain traces of primary azurophilic granulation or isolated Auer rods.

#### Immunophenotype

•MPO +  
•CD34 +/-  
•CD13 +  
•CD15 +  
•HLA-DR +/-  
•Sudan black +  
•CD117 +/-



### M3 Promyelocytic leukaemia

#### Morphology:

Abundant, intensely azurophilic granulation. The nucleus is usually monocytic in appearance (reniform) and is either irregular or bilobed with a deep cleft. Scarcely basophilic cytoplasm due to the proliferation of azurophilic granulation. Some atypical promyelocytes also contain elongated or splinter-shaped crystalline cytoplasmic inclusions specific to this type of leukaemia. These usually form clumps,

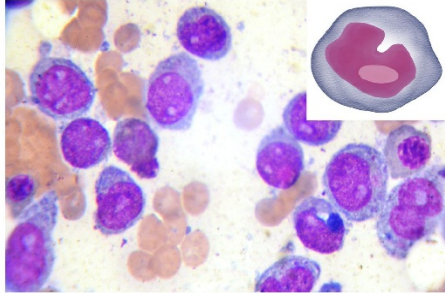
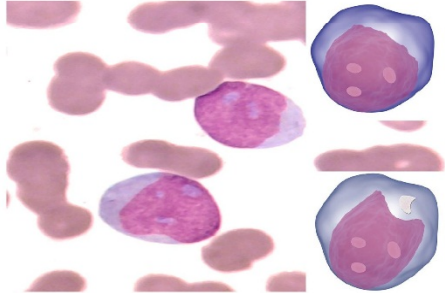
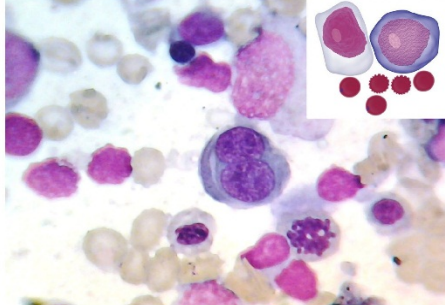
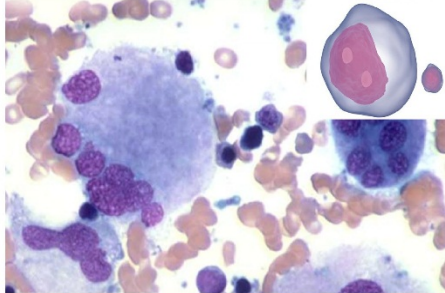
#### Immunophenotype

•CD13 +  
•CD33 +  
•HLA-DR -  
•CD34 -

**Figure 44:** French-American-British (FAB) classification of acute myeloblastic leukaemia<sup>[56]</sup>



## FAB classification of acute myeloblastic leukaemia

|                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                       |                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <b>M4</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>Acute myelomonocytic leukaemia</b> | <i>Immunophenotype</i>                                                                                                                                                            |
|                                                                                     | <i>Morphology:</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                       |                                                                                                                                                                                   |
|                                                                                     | Large blasts, moderate nucleocytoplasmic (n:c) ratio and variable basophilia. The nucleus may be rounded, kidney-shaped or irregular. Nucleoli are usually prominent.                                                                                                                                                                                                                   |                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>•CD13 +</li> <li>•CD15 +</li> <li>•CD33 +</li> <li>•CD11b +</li> <li>•CD11c +</li> <li>•CD14 +</li> <li>•CD64 +</li> <li>•CD4 +</li> </ul> |
|    | <b>M5</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>Acute monocytic leukaemia</b>      | <i>Immunophenotype</i>                                                                                                                                                            |
|                                                                                     | <i>M5a acute monoblastic leukaemia:</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                       |                                                                                                                                                                                   |
|                                                                                     | Large blasts with rounded nucleus and dispersed, immature chromatin (1-3 nucleoli) and moderately large and intensely basophilic cytoplasm. The cytoplasm may show some Auer rods and/or prolongations and granulations.                                                                                                                                                                |                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>•CD14 +</li> <li>•CD68 +</li> <li>•CD4 +</li> <li>•CD11c +</li> <li>•HLA-DR +</li> <li>•CD64 +</li> </ul>                                  |
|                                                                                     | <i>M5b acute monocytic leukaemia</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                       |                                                                                                                                                                                   |
|                                                                                     | Promonocytes have a rounded or kidney-shaped nucleus with a less basophilic cytoplasm that is more highly granulated than monoblasts and contains some vacuoles. A findings of erythrophagocytosis together with monocytic blasts suggests a t(8;16) translocation.                                                                                                                     |                                       |                                                                                                                                                                                   |
|  | <b>M6</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>Acute erythroid leukaemia</b>      | <i>Immunophenotype</i>                                                                                                                                                            |
|                                                                                     | <i>M6a erythroid leukaemia with proliferation of mixed blasts:</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                       |                                                                                                                                                                                   |
|                                                                                     | Over 50% erythroid precursors and around 30% myeloblasts. Morphology of erythrocytes in peripheral blood is greatly changed, with schistocytes, "pincerred" or mushroom-shaped cells, and spiculated echinocyte and acanthocyte cells.                                                                                                                                                  |                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>•CD13 +</li> <li>•CD33 +</li> <li>•CD15 +</li> <li>•Glycophorin A +</li> <li>•Glycophorin C +</li> </ul>                                   |
|                                                                                     | <i>M6b pure erythroid leukaemia:</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                       |                                                                                                                                                                                   |
|                                                                                     | Erythroids make up 80% of bone marrow cells, with less than 3% myeloid cells. Erythrocytes in peripheral blood consist of macrocytes, basophilic stippling, Howell-Jolly bodies or Cabot rings.                                                                                                                                                                                         |                                       |                                                                                                                                                                                   |
|  | <b>M7</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>Acute megakaryocytic leukaemia</b> | <i>Immunophenotype</i>                                                                                                                                                            |
|                                                                                     | <i>Morphology:</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                       |                                                                                                                                                                                   |
|                                                                                     | Highly immature, polymorphic blasts. The nucleus is eccentric with dispersed, reticulated chromatin and 1-3 prominent nucleoli. The cytoplasm is non-granular, basophilic, and very similar in appearance to platelets, with pseudopods or granulations. Micromegakaryocytes and fragments of megakarioblasts are seen in peripheral blood (giant platelets, some highly degranulated). |                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>•CD41 +</li> <li>•CD61 +</li> <li>•CD42 +</li> <li>•CD13 +</li> <li>•CD33 +</li> <li>•CD34 +</li> </ul>                                    |

**Figure 45:** French-American-British classification of acute myeloblastic Leukaemia. [56]

Nous avons réalisé une comparaison des différentes classes de LAM avec ceux de l'Europe, de la série Tunisienne et de la série du Laboratoire d'hématologie de l'Hôpital IBN ROCHD Casablanca (*Tableau 3*).

**Tableau 3:** *Fréquence des types de LAM en Europe et au Maghreb.*

|             | <b>Notre série %</b> | <b>Europe %<br/>[57]</b> | <b>Tunisie %<br/>[58]</b> | <b>CHU Casablanca<br/>% [37]</b> |
|-------------|----------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------------|
| <b>LAM0</b> | 3                    | 3                        | 0                         | 8                                |
| <b>LAM1</b> | 13                   | 15-20                    | 12                        | 31                               |
| <b>LAM2</b> | 30                   | 25-30                    | 17                        | 28                               |
| <b>LAM3</b> | 3                    | 5-10                     | 15                        | 6                                |
| <b>LAM4</b> | 21                   | 20                       | 16                        | 6                                |
| <b>LAM5</b> | 9                    | 2-9                      | 15                        | 5                                |
| <b>LAM6</b> | 8                    | 3-5                      | 7                         | 5                                |
| <b>LAM7</b> | 13                   | 3-12                     | 1                         | 1                                |

Les résultats de notre étude étaient comparables à ceux de la série Européenne. Cependant, il y a des différences statistiquement significatives pour LAM0 et LAM1 entre notre série et la série de CHU Casablanca que nous expliquons par les faibles effectifs de notre série. Par contre dans la série tunisienne, il y'avait aucun cas de LAM0.

## **2. Leucémie myéloïde chronique :**

### **a) Définition**

C'est un syndrome myéloprolifératif avec atteinte clonale de la cellule souche hématopoïétique, responsable d'une expansion myéloïde. La LMC possède une anomalie chromosomique acquise très caractéristique c'est la translocation t (9 ;22) [59]

La LMC est caractérisée par une prolifération prédominante de la lignée granuleuse et une évolution presque constante vers une leucémie aigüe. 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.[60]

### **b) Epidémiologie**

La fréquence en France est d'environ 1 cas pour 100 000 individus. La LMC peut se révéler à n'importe quel âge mais la moyenne d'âge au diagnostic est 50-60 ans, avec des rares cas chez l'enfant. Les LMC représentent environ 15 à 20% de toutes les leucémies [61].

La maladie évolue en 2 temps, la première est appelée phase chronique ; elle est caractérisée par la présence de cellules différenciées de la lignée granuleuse, la deuxième phase est dite phase aigüe ; elle est parfois précédée d'une phase dite d'accélération, caractérisée par le développement de cellules blastiques. (*Tableau 4*)



**Tableau 4:** Criteria for chronic, accelerated, and blast phases of CML <sup>[62]</sup>

| <b>CML-CP</b>                                                    | <b>CML-AP</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>CML-BC</b>                                                    |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| <i>Must meet all of the following criteria:</i>                  | <i>Must meet 1 or more of the following criteria:</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <i>Must meet 1 or more of the following criteria:</i>            |
| Documentation of t(9;22) or the Bcr-Abl fusion gene              | Blasts 10%-19% of peripheral blood white cells or bone marrow cells                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Blasts ≥20% of peripheral blood white cells or bone marrow cells |
| Bone marrow blasts <10%                                          | Peripheral blood basophils at least 20%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Extramedullary blast proliferation                               |
| Does not meet any criteria for accelerated phase or blast crisis | Persistent thrombocytopenia ( $100 \times 10^9/L$ ) unrelated to therapy, or persistent thrombocytosis ( $1000 \times 10^9/L$ ) unresponsive to therapy<br>Increasing spleen size and increasing WBC count unresponsive to therapy<br>Cytogenetic evidence of clonal evolution (ie, the appearance of an additional genetic abnormality that was not present in the initial specimen at the time of diagnosis of chronic phase CML)<br>Megakaryocytic proliferation in sizable sheets and clusters, associated with marked reticulin or collagen fibrosis, and/or severe granulocytic dysplasia, should be considered as suggestive of CML-AP; these findings have not yet been analyzed in large clinical studies; however, so it is not clear whether they are independent criteria for accelerated phase; they often occur simultaneously with one or more of the other features listed | Large foci or clusters of blasts in bone marrow biopsy           |

### c) Diagnostic

Le diagnostic de leucémie myéloïde chronique peut-être suspecter sur des arguments cliniques comme la présence d'une splénomégalie (présente dans 60-70% des cas), l'Altération de l'état général et les hématomes spontanés ou thromboses. Les éléments d'orientation sont surtout biologiques : [63]

- Une hyperleucocytose, d'importance variable avec une augmentation des 3 variétés de polynucléaires, Une myélémie composée de progéniteurs allant du métamyélocyte au promyélocyte voire au myéloblaste, Une thrombocytose fréquente, un taux d'hémoglobine normal ou une anémie très modérée, restant en règle supérieure à 10 g/dl.
- Le diagnostic sera confirmé par : à la phase chronique, une étude cytogénétique mettant en évidence le chromosome Ph1 résultant de la translocation t (9 ; 22), retrouvé dans 95% des cas ; la mise en évidence du transcrit BCR-ABL par RT-PCR (reverse transcriptase polymérase chain reaction) dans le sang ou dans la moelle ; une quantification du transcrit BCR-ABL doit être réalisée. Si la quantité du transcrit au diagnostic n'a pas de valeur pronostique, la cinétique de sa décroissance sous inhibiteurs de tyrosine kinase a par contre une valeur pronostique de la réponse au traitement à long terme. Le myélogramme n'est pas nécessaire au diagnostic positif, sauf quand la myélémie est de faible importance. S'il est réalisé, il montre une moelle riche avec une importante hyperplasie granuleuse, ainsi qu'une hyperplasie des mégacaryocytes. La biopsie de moelle est également inutile.

A la phase accélérée, le pourcentage de blastes dans le sang et dans la moelle est > 10% ; celui de cellules basophiles et éosinophiles > 10% ; la thrombopénie spontanée est < à 100000/L l'évolution clonale cytogénétique (chromosomes Ph1 surajoutés, survenue d'anomalies cytogénétiques supplémentaires : trisomie 8, monosomie partielle ou complète du chromosome 7) ; Parfois, une fièvre inexpiquée ou des douleurs osseuses.

A la phase aiguë, la présence d'au moins 20% de cellules blastiques dans la moelle ou dans le sang.

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)
- Réaliser le caryotype et l'étude moléculaire.
- Il est affirmé par l'examen cytogénétique et moléculaire.[64]

Dans notre étude nous avons recensé 15 cas de LMC dont 9 cas en phase chronique et 6 cas en phase d'accélération, avec un sex-ratio de 2 et un âge moyen 45 ans, 2 cas sont des enfants et 13 cas sont des adultes, ce qui concorde avec la littérature.

❖ 7 cas dont le myélogramme était réalisé dans le cadre du bilan d'extension et pour évaluer la réponse thérapeutique.

○ Un cas de LMC en phase chronique chez un homme dont l'âge n'était pas précisé qui présente une thrombocytose associée à une hyperleucocytose.

- Un cas de LMC en phase d'accélération chez un jeune homme de 17 ans.
- Un cas chez une femme de 58 ans qui présente une pancytopénie.
- 4 cas dont l'âge n'était pas indiqué qui présentaient une hyperleucocytose.

❖ 8 cas dont le myélogramme est fait dans le cadre de suspicion de LMC :

- 4 cas une femme de 35 ans et 3 hommes avec un âge moyen 42 ans, qui présentaient une splénomégalie associée à une bicytopenie + hyperleucocytose,
- 2 cas en phase chronique dont l'âge n'était pas indiqué qui présentaient une ANN associée à une hyperleucocytose,
- 2 cas un homme et une femme avec un âge moyen 55 ans qui présentaient un tableau typique, caractérisé par une altération de l'état général, une splénomégalie et une hyperleucocytose.

### **3. Syndromes myélodysplasiques :**

#### **a) Définition**

Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des hémopathies myéloïdes clonales caractérisées par une insuffisance médullaire due à des anomalies de la maturation des progéniteurs des trois lignées myéloïdes, responsable de cytopénies périphériques. Cette pathologie chronique de l'hématopoïèse se caractérise par sa progression constante vers la leucémie aiguë myéloïde, à la suite de l'apparition d'anomalies génétiques additionnelles. [65]

#### **b) Epidémiologie :**

Les syndromes myélodysplasiques sont les états pathologiques hématologiques les plus fréquents du sujet âgé : L'âge médian des patients suivis pour SMD est de l'ordre de 70 ans avec une légère prédominance masculine (sex-ratio 1.5 à 2) et environ 45% des patients ont plus de 70 ans [66]. Dans notre série, nous avons dénombré 10 cas de syndromes myélodysplasiques avec un âge moyen 45 ans et un sex-ratio de 1.5, ce qui concorde avec la littérature.

#### **c) Diagnostic : [67] [68]**

Le phénotype clinique des patients atteints de SMD est hétérogène de par le nombre et la profondeur des cytopénies, la cellularité et le taux de blastes médullaires.

##### **(1) Clinique :**

Dans la grande majorité des cas un SMD est découvert à l'occasion d'un hémogramme systématique, parfois indiqué devant des symptômes non spécifiques liés à l'anémie : asthénie et altération de l'état général. Dans notre série les 10 patients présentaient un syndrome anémique associé à un syndrome infectieux et/ou hémorragique.

L'interrogatoire et l'examen clinique évaluent le retentissement des cytopénies :

- Retentissement clinique de l'anémie par rapport au taux d'hémoglobine du patient, en tenant compte de son âge et des comorbidités fréquentes à cet âge (atteinte vasculaire, insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire).
- Antécédents infectieux et leur gravité en rapport avec la neutropénie.
- Antécédents et signes hémorragiques en rapport avec la thrombopénie.

On recherche également l'ancienneté des cytopénies pour apprécier l'évolutivité du SMD, des agents étiologiques (radiothérapie, chimiothérapie, immunosuppresseurs, exposition professionnelle au benzène et dérivés, cette dernière pouvant faire l'objet d'une déclaration comme maladie professionnelle indemnisable). Enfin, on peut retrouver des signes de pathologie dysimmunitaire associés, fréquents dans les SMD (arthropathie, polychondrite, vascularite, etc.).

## **(2) Biologique (*annexe 3*)**

Le diagnostic de SMD est avant tout cytologique et repose sur l'examen attentif des frottis de sang et de moelle.

### **❖ Cytopénies**

Sur une numération sanguine avec taux de réticulocytes et formule sanguine avec frottis, on établit :

- Une anémie, anomalie la plus fréquente (90 % des cas). Elle est typiquement normochrome, normo ou macrocytaire, arégénérative. Le seuil critique retenu en faveur d'un SMD est une hémoglobinémie inférieure à 10 g/dL. On peut observer sur le frottis des anomalies qualitatives des hématies : anisocytose, poïkilocytose, ponctuations basophiles, érythroblastes circulants.
- Une neutropénie, qui est isolée ou associée à l'anémie dans 20 à 30 % des cas. Le seuil critique retenu en faveur d'un SMD est inférieur à  $1,8 \times 10^9/L$  polynucléaires neutrophiles.

Ces derniers présentent souvent des anomalies morphologiques témoignant de la dysgranulopoïèse : dégranulation, hyposegmentation nucléaire (aspect de type Pseudo Pelger), ou hypersegmentation.

○ Une thrombopénie est observée dans 30 % des cas, souvent modérée (supérieur à  $50 \times 10^9/L$  plaquettes), isolée ou associée aux autres anomalies. Le seuil critique retenu en faveur d'un SMD est inférieur à  $100 \times 10^9/L$  plaquettes. On recherche sur le frottis des anomalies morphologiques : plaquettes géantes, microplaquettes, granulations anormales ou absentes, présence de micromégacaryocytes, témoins de la dysmégacaryopoïèse.

### ❖ **Cytologie médullaire**

Le myélogramme, après aspiration du suc médullaire par ponction sternale ou iliaque, est l'élément essentiel du diagnostic. La biopsie ostéo-médullaire n'est pas indiquée devant une suspicion de SMD sauf en cas d'hypocellularité du myélogramme rendant le diagnostic différentiel difficile entre une aplasie médullaire ou une myélofibrose et un véritable SMD à moelle pauvre.

Au myélogramme, trois constatations cytologiques sont essentielles au diagnostic de SMD :

#### **1) Une moelle de cellularité augmentée**

Cette richesse médullaire contraste avec les cytopénies périphériques et est le témoin d'une hématopoïèse inefficace.

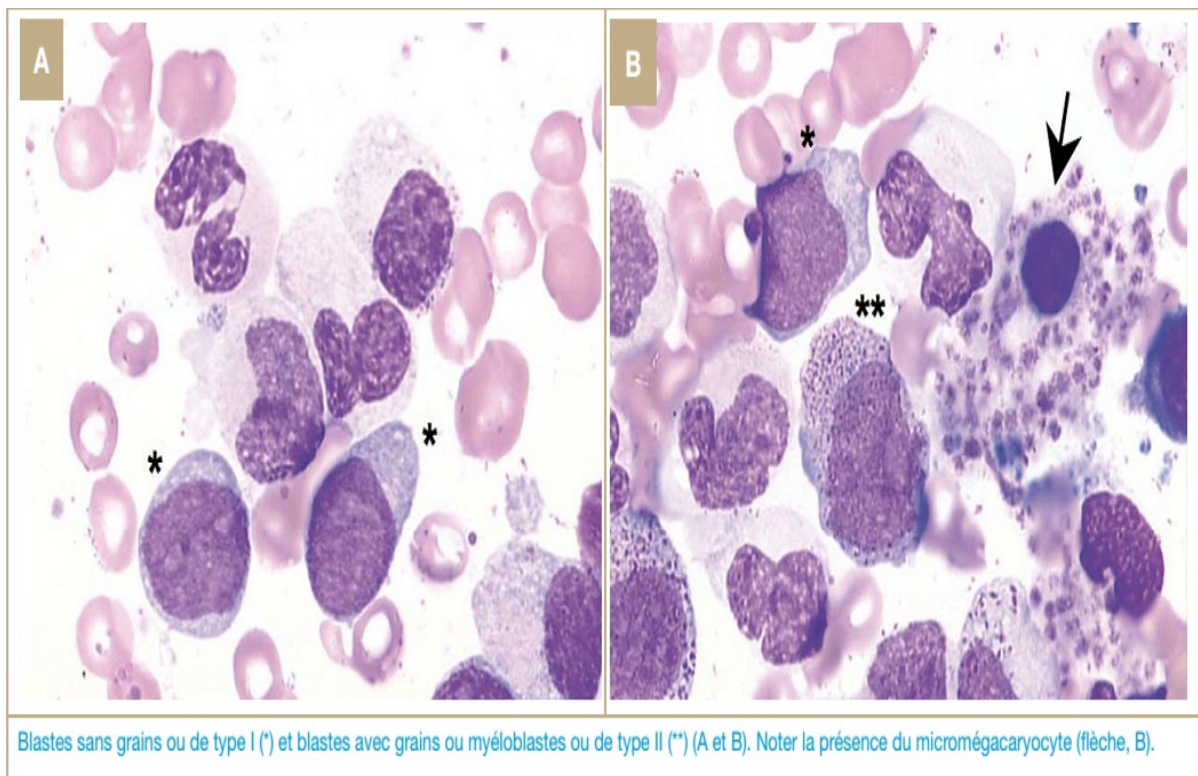
#### **2) Des anomalies qualitatives touchant une ou plusieurs lignées**

Le myélogramme est l'examen clé du diagnostic. Typiquement, il révèle deux anomalies : d'une part des signes de myélodysplasie avec des troubles de la maturation portant généralement sur les trois lignées granuleuse (dysgranulopoïèse), érythroblastique (dysérythropoïèse) et mégacaryocytaire (dysmégacaryopoïèse). (Cf. dysmyélopoïèse)

Ces signes de dysmyélopoïèse doivent être présents dans au moins 10 % des cellules d'une lignée pour avoir une significativité.

### 3) Un pourcentage de blastes médullaires variable

Elément fondamental dans la classification des SMD, le pourcentage de blastes médullaires, déterminera les SMD sans excès de blastes ( $< 5\%$ ), avec excès de blastes de type I ( $5$  à  $10\%$ ), avec excès de blastes de type II ( $10$  à  $20\%$ ). L'excès de blastes supérieur à  $20\%$  signe par définition la phase de leucémie aiguë. Les cellules blastiques des SMD sont typiquement des petits myéloblastes peu granuleux, au rapport nucléocytoplasmique élevé, de forme ronde (blaste type B1 de la classification FAB) (*figure 46*).



***Figure 46:*** : Blastes. Frottis de moelle osseuse (A et B, x63).<sup>[67]</sup>

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

### **a) Moelle réactionnelle**

Les aspects réactionnels de la moelle osseuse peuvent être non spécifiques. Ils ont été notés chez 41 patients de notre série. Les moelles dites réactionnelles sont caractérisées par l'hyperplasie bénigne des cellules granuleuses, de cellules lymphoïdes activées polymorphes, de plasmocytes normaux, de rares macrophages et monocytes et de polynucléaires éosinophiles et basophiles. Cette réaction médullaire n'est pas spécifique et s'observe dans un grand nombre d'états pathologiques (toxiques, viroses, parasitoses).

### **b) Modification des lignées de la MO :**

#### **(1) Dysmyélopoïèse**

##### ***(a) Définition***

Le terme de dysmyélopoïèse désigne les anomalies qualitatives pouvant atteindre chacune des trois lignées myéloïdes, érythroïde, granuleuse ou mégacaryocytaire, définissant respectivement la dysérythropoïèse, la dysgranulopoïèse et la dysmégacaryopoïèse. Il convient d'emblée de préciser que la dysmyélopoïèse est un symptôme cytologique et qu'elle n'est pas synonyme de myélodysplasie. La dysmyélopoïèse est ainsi un critère essentiel de diagnostic des syndromes myélodysplasiques mais peut être également observée dans d'autres pathologies [67].

##### ***(b) Diagnostic***

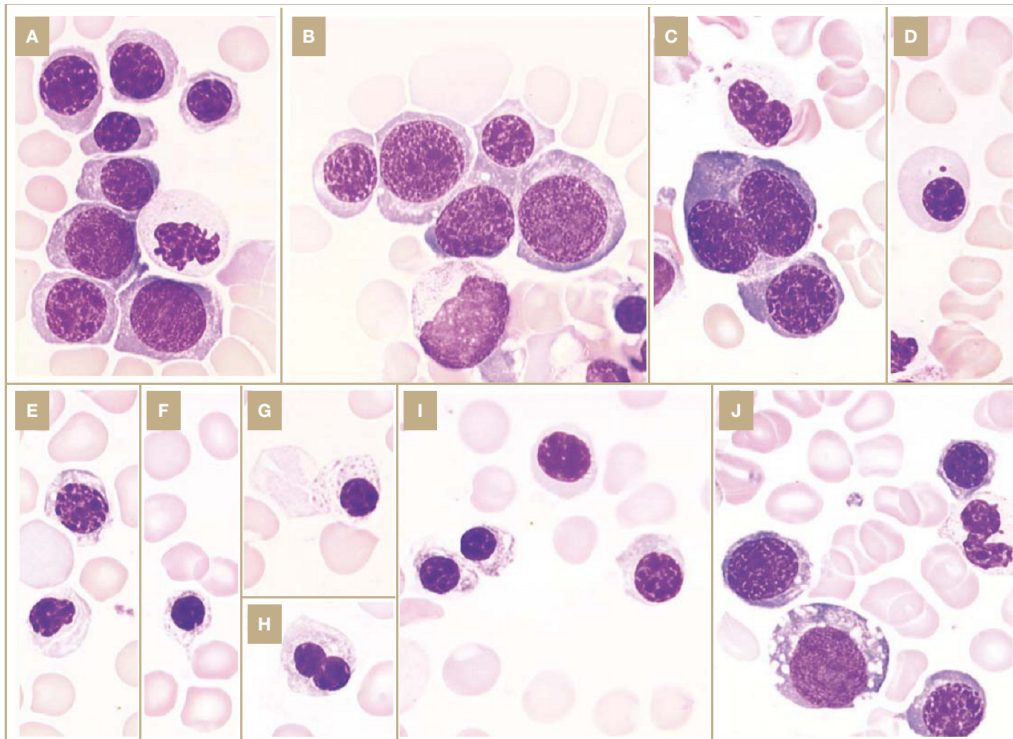
#### **▪ Anomalies qualitatives du frottis médullaire**

-La dysérythropoïèse est la dysplasie la plus fréquente mais est peu spécifique. On observe des anomalies nucléaires : caryorrhexis (fragmentation nucléaire), corps de Jolly ; des anomalies cytoplasmiques : aspect feuilleté du cytoplasme (anisochromie), asynchronisme de maturation nucléo-cytoplasmique, ponctuations basophiles, sidéroblastes en couronne mis en évidence par la coloration de Perls (*figure 47,48*).



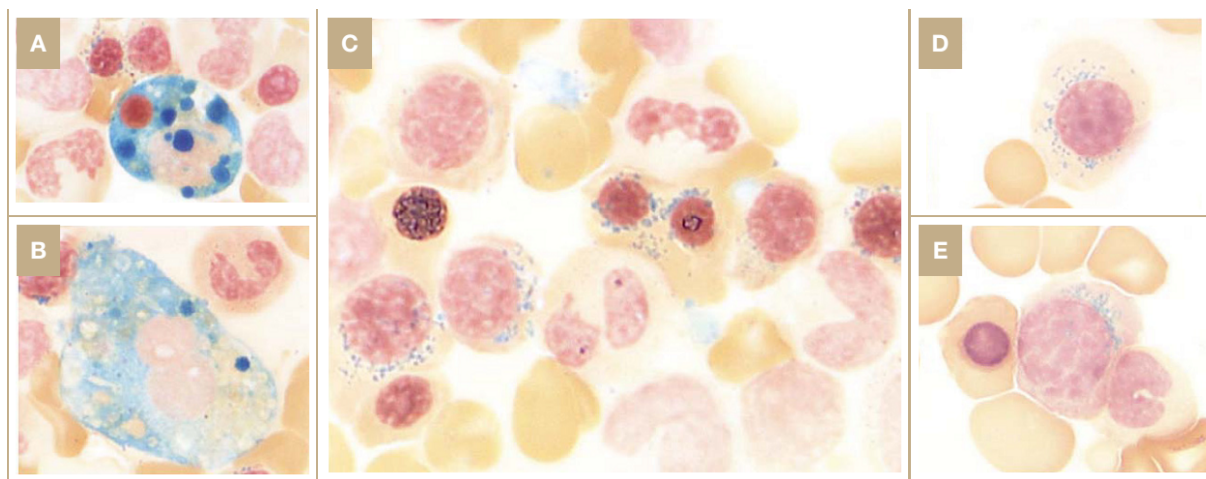
-La dysgranulopoïèse avec des anomalies nucléaires : hyposégmentation des polynucléaires neutrophiles (PNN) de type Pseudo-Pelger ou PNN hypersegmentés ; et des anomalies cytoplasmiques : hypogranulation de fin de lignée ou de la lignée dans son ensemble, asynchronisme de maturation nucléo-cytoplasmique avec persistance de la basophilie du cytoplasme des formes matures, corps de Döhle, présence de vacuoles cytoplasmiques et parfois présence de corps d'Auer (*figure 49*).

-La dysmégacaryopoïèse est souvent la plus informative pour un diagnostic de SMD, On recherchera des micromégacaryocytes au noyau petit et non lobé avec chromatine condensée, au cytoplasme réduit peu plaquetto-gène ; des mégacaryocytes à noyaux multiples et séparés ; des mégacaryocytes de type 5q-, petits, au noyau arrondi non lobé et excentré (*figure 50*).



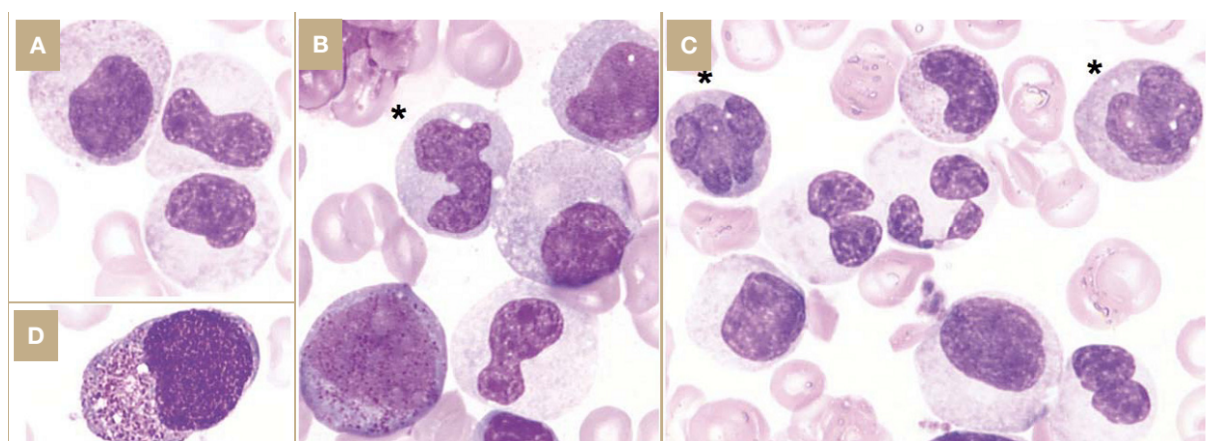
**Figure 47:** : Dysérythropoïèse. Frottis de moelle osseuse (A à J, x63). <sup>[67]</sup>

*Noter le gigantisme de certains érythroblastes (A, B) et l'asynchronisme de maturation nucléo-cytoplasmique (B). Noter également la binucléarité (C), les noyaux dystrophiques (E, H) et le corps de Jolly (D). Le cytoplasme est fréquemment feuilleté (E, F, G, H) avec des ponctuations basophiles (F, G, H, I) et parfois des vacuoles (J)*



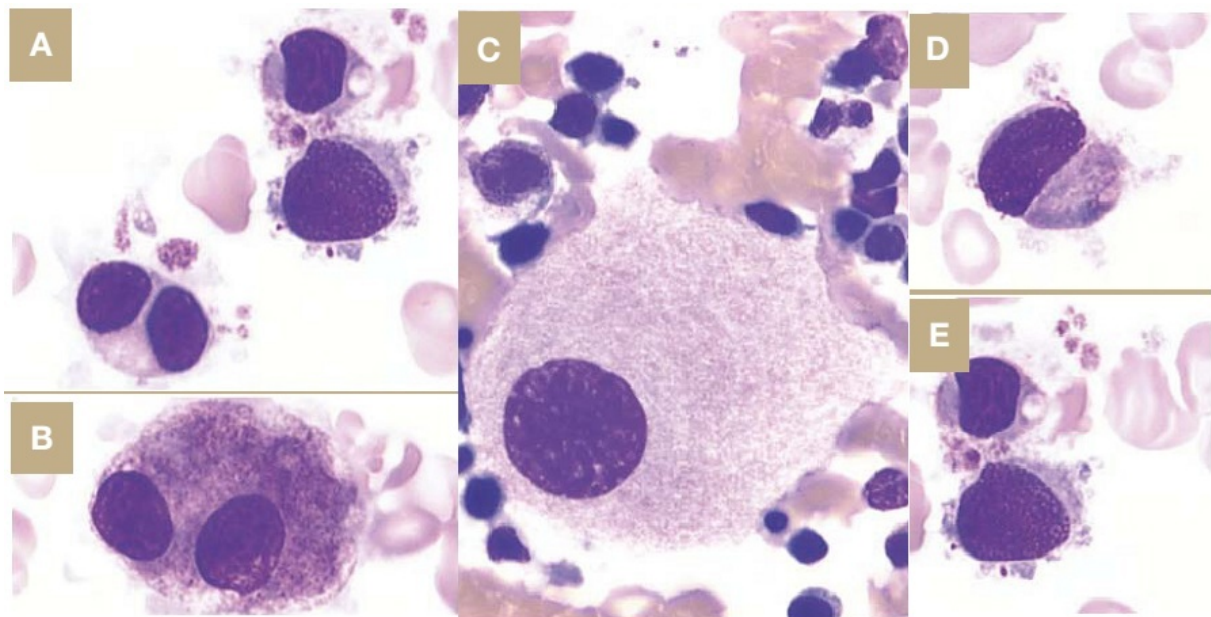
**Figure 48:** Dysérythropoïèse sur la coloration de Perls. Frottis de moelle osseuse (A, B, x40 ; C à E, x63). <sup>[67]</sup>

Présence de fer dans les macrophages (A, B). Exemples de sidéroblastes en couronne à différents stades de maturation des érythroblastes (C, D, E). Noter la présence de plus de 5 grains sur un tiers de la circonférence du noyau (E).



**Figure 49:** Dysgranulopoïèse. Frottis de moelle osseuse (A à D, x63). <sup>[67]</sup>

Noter l'hyposegmentation des polynucléaires neutrophiles (C) et la dégranulation des précurseurs neutrophiles (A, B, C), à ne pas confondre avec des monocytes (\*). Noter les corps de Döhle (C) et la présence de promyélocytes parfois dystrophiques (D).



**Figure 50:** *Dysmégacaryopoïèse Frottis de moelle osseuse* <sup>[67]</sup>

*Exemple de mégacaryocytes binucléés (A et B), Mégacaryocyte hypolobé de type 5q- (C)  
micromégacaryocytes (D et E)*

Nous avons répertorié 61 cas de dysmyélopoïèse multilignée avec un âge moyen 49 ans et un sex-ratio de 1.17, dont les indications étaient dominées par les perturbations de l'hémogramme. Qui nécessite d'autres examens biologiques pour affirmer le diagnostic des syndromes myélodysplasiques, caractérisés par une dysmyélopoïèse permanente et « réfractaire » aux traitements. Toutefois, une dysmyélopoïèse, le plus souvent réversible, peut s'observer dans d'autres pathologies et/ou contextes cliniques.

Parmi les examens obligatoires [69]:

- Le dosage sérique de l'EPO dans les SMD de faible risque ou intermédiaire car il s'agit d'un facteur pronostique important pour la réponse au traitement par EPO recombinante.
- La ferritinémie avant la mise en place d'un support transfusionnel chez les patients de risque faible ou intermédiaire, pour évaluer et suivre l'hémosidérose transfusionnelle.

- À visée de diagnostic différentiel, dans les formes sans excès de blastes, il faut éliminer une cause supplémentaire d'anémie par la sidérémie et la transferrinémie, le dosage des folates sériques et érythrocytaires et de la vitamine B12 sérique, la créatininémie, le bilan biologique hépatique, la recherche d'un syndrome inflammatoire, la bilirubinémie et l'haptoglobulinémie, le dosage de la TSH et les sérologies VIH, hépatites B et C.
- Le phénotypage érythrocytaire est indispensable chez tous les patients.
- Le typage HLA du patient âgé de moins de 65 ans et de sa fratrie doit être systématique si une allogreffe est une option thérapeutique envisagée à un moment ou un autre de l'évolution des SMD.

Dans le cas de critères insuffisants pour le diagnostic de SMD : caryotype normal, dysplasie médullaire inférieure à 10 % des cellules d'une lignée, cytopénies à la limite supérieure des seuils et en dehors de toute autre cause de cytopénie ; on définit les ICUS (Idiopathic Cytopenia of Undetermined Significance) ou en dehors de toute autre cause de dysplasie, les IDUS (Idiopathic Dysplasia of Undetermined Significance) [70]. Ces catégories « prémalignes » doivent être surveillées sur l'évolution de leur cytopénies et cytologie médullaire à la recherche d'un SMD.

## **(2) Mégaloblastose médullaire**

Les anémies macrocytaires carencielles regroupent les anémies dues à une carence en vitamine B<sub>12</sub> (cobalamine) et/ou en acide folique (vitamine B<sub>9</sub>). Classiquement, elles s'accompagnent d'une mégaloblastose médullaire [71]. Il est à noter que cette dernière peut également être observée en cas de carence en thiamine.

Dans notre série nous avons 6 cas de mégaloblastose médullaire ; les indications étaient réparties entre les anémies macrocytaires à l'hémogramme par carence vitaminique B<sub>12</sub> (2 cas), une anémie mégaloblastique, une Anémie de Biermer et une pancytopénie.

Dans notre étude, l'anémie mégaloblastique est prédominante chez le sexe féminin (sont toutes des femmes) avec un âge moyen de 54 ans. Une étude similaire a été menée dans la région de Marrakech concernant l'anémie par carence en cobalamine a retrouvé également une prédominance féminine avec un sexe-ratio de 1,3 et un âge moyen de 62 ans.[72]

**Tableau 5:** Éléments diagnostiques hématologiques de carence en vitamines B<sub>9</sub> et B<sub>12</sub> [73]

|                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Hémogramme</b>         | Anémie macrocytaire franche, normochrome et arégénérative ; leucopénie et thrombopénie modérées, en général associées. Rarement pancytopénie et exceptionnellement tableau de Pseudo microangiopathie thrombotique (associant anémie, thrombopénie et schizocytose)                                                                   |
| <b>Frottis sanguin</b>    | Hématies de grande taille, anisocytose, poïkilocytose, corps de Jolly, déformations globulaires sous forme d'ovocytes (macro ovalocytose), hématies en « poire », polychromasie ; granulocytes de grande taille avec noyaux hypersegmentés (déviation vers la droite de la formule d'Arneth)                                          |
| <b>Biologie</b>           | Élévation du taux de LDH et de bilirubine libre et diminution du taux d'haptoglobine (hémolyse par avortement intramédullaire)                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Frottis médullaire</b> | Moelle riche et bleue du fait de l'hyperbasophilie cytoplasmique ; érythroblastose médullaire accrue avec érythroblastes mégalo-blastiques. Tous les stades de maturation érythroblastique sont représentés mais l'asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique est marqué avec des noyaux jeunes et un cytoplasme déjà acidophile |

### (3) **Syndrome d'activation macrophagique (SAM)**

#### *(a) Définition*

Le SAM est une maladie multi systémique, liée à intense activation du système immunitaire, correspondant à une infiltration plus ou moins diffuse des tissus par des macrophages activés. Il appartient au groupe des histiocytoses non langerhansiennes et non malignes et défini par l'association de critères cliniques, biologiques et cyto-histologiques : [74]

-Les signes cliniques dont certains sont constants : la fièvre, l'altération profonde de l'état général, la splénomégalie et l'hépatomégalie, d'autres sont moins fréquents : les adénopathies profondes et périphériques, les signes cutanés ou neurologiques.



-Les signes biologiques représentés par un bi ou pancytopenie, hypofibrinogénémie, hypertriglycémie, hyperferritinémie, perturbation du bilan hépatique, troubles de la coagulation et une hyponatrémie.

- Les signes cyto-histologiques : Il s'agit d'une prolifération médullaire et systémique (foie, rate, ganglions, LCR) d'histiocytes activement bénins hémophagocytaires (l'hémophagocytose correspond à la phagocytose d'éléments figurés du sang : érythrocytes, leucocytes, plaquettes, de leurs précurseurs ainsi que de fragments cellulaires, par les cellules de la lignée monocyto-histiocytaire).

On distingue deux formes. Le SAM primaire, survenant dans le cadre d'une lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale et le SAM secondaire à une infection, un lymphome, une maladie inflammatoire ou auto-immune.

### ***(b) Epidémiologie***

C'est une maladie rare et sous-estimée. Toutes les tranches d'âge peuvent être atteintes, dans notre travail, l'âge de nos patients varie de 3 à 65 ans avec une moyenne d'âge de 18 ans.

Le sexe ratio est variable selon les auteurs. On note une prédominance masculine (sexe ratio entre 1,2 et 2) pour Reiner et Coll et féminine pour Albert et Coll[75]. Dans notre série nous retrouvons une prédominance masculine avec 8 hommes pour 2 femmes.

### ***(c) Diagnostic***

#### ***(i) Clinique***

Le SAM est un syndrome sévère caractérisé par la survenue généralement rapide, voire brutale, d'une fièvre intense, s'accompagnant d'une rapide altération de l'état général et d'une splénomégalie[76]. Il associe fréquemment un ictère, une hépatomégalie et des adénopathies. Une éruption cutanée morbilliforme ou des signes neurologiques sont plus rares[77]. Ces symptômes sont parfois précédés de poussées à minima spontanément résolutes.

## (ii) Cytologie

L'examen de référence pour le diagnostic de SAM est le myélogramme qui permet de confirmer le diagnostic et parfois faire suspecter ou confirmer l'étiologie de ce syndrome. Il objectivera l'hémophagocytose indispensable au diagnostic avec une moelle riche, infiltrée par des histiocytes macrophages « bénins », comme c'est le cas de nos patients. Le pourcentage de macrophages ( $> 3\%$  des cellules nucléées) est un critère diagnostique important pour certains auteurs[78] mais n'est pas retenu par tous. Ces macrophages sont de morphologie normale et montrent une activité phagocytaire des éléments des trois lignées hématopoïétiques, observés au sein de nombreuses vacuoles intra cytoplasmiques. Une érythroblastose réactionnelle est fréquente. Cependant, l'hémophagocytose cytologique peut être absente et le myélogramme doit alors être à nouveau réalisé (*Figure 51*).

Une hémophagocytose intra médullaire peut se rencontrer au cours d'autres affections hématologiques et apparaît donc nécessaire mais non suffisante au diagnostic de SAM et l'association aux signes cliniques et biologiques reste indispensable [77].

## (iii) Critères diagnostiques

**Tableau 6:** Critères diagnostiques de SAM Histiocyte Society 1991 (FHL Study group) <sup>[79]</sup>. (Tous les critères sont exigés).

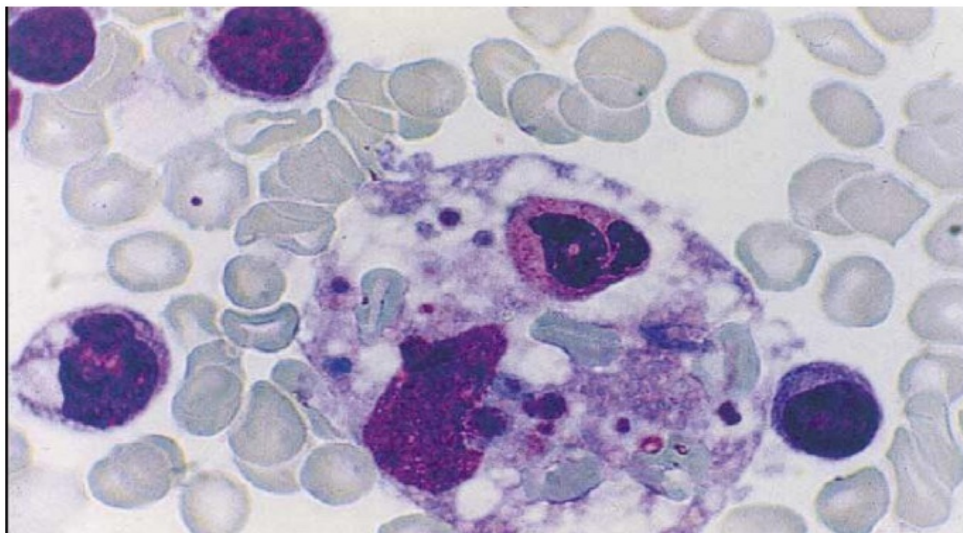
|                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Critères cliniques</b>     | -Fièvre $> 7$ jours, avec pics $> 38,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ .<br>-Splénomégalie.                                                                                                                                                                                                |
| <b>Critères biologiques</b>   | -Cytopénie sur 2 ou 3 lignées (Hb $< 9\text{ g/dl}$ ,<br>neutrophiles $< 100/\text{mm}^3$ , plaquettes $< 100000/\text{mm}^3$ ),<br>non expliquée par une moelle pauvre ou dysplasique.<br>-Hypertriglycérémie $> 2\text{ mmol/l}$ et/ou<br>hypofibrinogénémie $< 1,5\text{ g/l}$ . |
| <b>Critères histologiques</b> | -Hémophagocytose (médullaire, splénique ou ganglionnaire).<br>-Absence de signe de malignité.                                                                                                                                                                                       |

**Tableau 7:** Critères diagnostiques de SAM Tsuda 1997<sup>[80]</sup> (Tous les critères sont exigés)

|                               |                                                                                                                                          |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Critères cliniques</b>     | -Fièvre > 7 jours.                                                                                                                       |
| <b>Critères biologiques</b>   | -Cytopénie inexpliquée sur deux ou trois lignées.                                                                                        |
| <b>Critères histologiques</b> | -Hémophagocytose médullaire avec histiocytose > 3 % (ou > 2 500/ml) ou présence d'hémophagocytose hépatique, splénique ou ganglionnaire. |

**Tableau 8:** Critères diagnostiques de SAM Imashuki 1997<sup>[81]</sup> (tous les critères sont exigés).

|                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Critères cliniques</b>     | -Fièvre > 7 jours, avec pics > 38,5 °C.                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Critères biologiques</b>   | -Cytopénie sur 2 ou 3 lignées (Hb < 9 g/dl, neutrophiles < 100/mm <sup>3</sup> , plaquettes < 100 000/mm <sup>3</sup> ), non expliquée par une moelle pauvre ou dysplasique,<br>-Augmentation de la ferritine plasmatique (> 3DS ou > 1000 ng/ml) ;<br>-Augmentation de la LDH (> 3DS ou > 1000 UI/l). |
| <b>Critères histologiques</b> | -Hémophagocytose (médullaire, splénique ou ganglionnaire)                                                                                                                                                                                                                                              |



**Figure 51:** Aspect cytologique d'hémophagocytose dans un myélogramme. On aperçoit un macrophage phagocytant un polynucléaire neutrophile et plusieurs hématies<sup>[82]</sup>



#### (4) Erythroblastose médullaire

Le caractère morphologique de cette prolifération blastique et les données du myélogramme permettent de diagnostiquer une LAM érythroblastique selon la classification OMS.

Dans la classification OMS 2008, la LAM « érythroïde/myéloïde » est toujours définie par la présence de  $\geq 50$  % d'érythroblastes, ainsi que de blastes  $\geq 20$  % des cellules nucléées non-érythroblastiques, mais le caractère de prolifération doit porter majoritairement sur le compartiment érythroblastique, car les myéloblastes doivent être  $< 20$  % de la totalité des cellules nucléées médullaires. Si les blastes sont  $\geq 20$  % des cellules nucléées médullaires, l'association avec les signes de dysmyélopoïèse en font une « LAM avec signes de dysmyélopoïèse », qui remplace l'ancienne appellation de LAM avec « dysplasie multilignée ». Le tableau 9 reprend les nouveaux critères de classification en cas d'érythroblastose médullaire  $\geq 50$  %. [83]

**Tableau 9:** critères de classification des érythroblastoses médullaires  $\geq 50$  % selon l'OMS 2008<sup>[83]</sup>

| Érythro-blastes médullaires | Blastes                                                | Autres                                                             | Diagnostic                        |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| $\geq 50$ %                 | $\geq 20$ % dans sang et cellules nucléées médullaires | Signes de dysmyélopoïèse                                           | LAM avec signes de myélodysplasie |
| $\geq 80$ % (immaturité ++) | Quelques voire absence                                 | Compartiment granuleux pauvre                                      | LAM érythroïde pure               |
| $\geq 50$ %                 | $< 20$ % dans sang et cellules nucléées médullaires    | Blastes $\geq 20$ % des cellules médullaires non-érythroblastiques | LAM « érythroïde/myéloïde »       |
| $\geq 50$ %                 | $< 20$ % dans sang et cellules nucléées médullaires    | Blastes $< 20$ % des cellules médullaires non érythroblastiques    | Syndrome myélodysplasique         |

Nous avons diagnostiqué 20 cas avec un âge moyen 32 ans et un sex-ratio de 1.2, dont le motif de consultation était dominé par des perturbations de l'hémogramme.

La classification 2008 de l'OMS affine encore les choses en introduisant les marqueurs moléculaires, avec les mutations de NPM1 et de CEBPA. Elle a également revu la classification des hémopathies avec une érythroblastose médullaire  $\geq 50$  %. Ces modifications permettent de mieux individualiser certaines pathologies hématologiques, aboutissant à une meilleure caractérisation ainsi qu'à des catégorisations plus homogènes qui assureront, à terme, une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques et une meilleure prise en charge des patients.

## **5. Les aplasies médullaires :**

### **a) Définition :**

L'aplasie médullaire (AM) est un déficit de production des cellules sanguines responsable d'anémie arégénérative, de thrombopénie avec syndrome hémorragique cutanéomuqueux spontané et de leuconeutropénie à l'origine d'infections. Par définition, l'AM est liée à une insuffisance quantitative de l'hématopoïèse, ce qui implique une atteinte endogène ou exogène de la cellule-souche hématopoïétique. Répondent à cette définition des maladies constitutionnelles ou acquises[84] :

- Constitutionnelles : aplasies globales comme la maladie de Fanconi ou la dyskératose congénitale ou aplasies d'une seule lignée comme l'anémie de Blackfan-Diamond
- Acquises : qui peuvent être transitoires, récidivantes ou chroniques.

### **b) Epidémiologie :**

L'aplasie médullaire est une maladie rare, dont l'incidence est de dix cas par millions et par an, ce qui représente vingt fois moins que le myélome multiple et dix fois moins que les leucémies aiguës.

Actuellement L'incidence est de l'ordre de 2cas/millions d'habitants/an en Europe, elle atteint 6 en Thaïlande et 7,4 en chine tout âge confondu. [85]

L'incidence de l'AM décrit une courbe bimodale, avec un premier pic chez les sujets jeunes avant 20 ans, et un autre après 50 ans. [85]

Dans notre série l'âge moyen est de 17 ans, une prédominance masculine (sex-ratio de 6), ces résultats sont similaires à ceux de Najean[86], et Koffi [87], dont on a trouvé aussi une prédominance du sexe masculin.

### **c) Diagnostic :[88][89]**

#### **(1) Hémogramme**

- Le plus souvent, l'atteinte harmonieuse des trois lignées myéloïdes est présente au diagnostic. Au moins deux des valeurs suivantes doivent être présentes : Hémoglobine <10 g/dL, plaquettes <50 G/L, polynucléaires neutrophiles <1,5 G/L (International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study Group).
- L'anémie est typiquement normocytaire normochrome arégénérative. Une discrète macrocytose liée au ralentissement des mitoses est fréquente. La numération des réticulocytes est un critère important du diagnostic : ceux-ci sont inférieurs à 50 G/L.
- Au niveau de la formule leucocytaire, le signe le plus précoce est la diminution des polynucléaires, alors que le taux des lymphocytes est normal. La diminution des monocytes suit rapidement celle des polynucléaires (une monocytopenie marquée doit toutefois faire éliminer la leucémie à tricholeucocytes).
- La thrombopénie est franche, au-dessous de 50 G/L.
- L'examen du frottis sanguin doit s'assurer de l'absence de cellules anormales (blastes, tricholeucocytes) ou de neutrophiles dysplasiques.

#### **(2) Myélogramme**

L'étude de la moelle hématopoïétique est indispensable au diagnostic pour éliminer une pancytopenie périphérique par destruction des cellules matures au niveau du sang ou des tissus, ou une tumeur maligne (leucémie, métastase de cancer). Le frottis est typiquement désertique ou nettement appauvri, notamment en érythroblastes et précurseurs granulomonocytaires. Le nombre des mégacaryocytes est diminué. Tous les stades de maturation sont concernés et l'aspect cytologique des cellules résiduelles est normal. Il est possible d'observer un pourcentage augmenté de lymphocytes et/ou de plasmocytes matures, des cellules histiocytaires et des macrophages en excès. Toutefois, un myélogramme normal n'élimine pas le diagnostic d'AM car la seule aspiration médullaire reflète mal la richesse du tissu hématopoïétique. Elle doit donc toujours être complétée par une biopsie.[90]

### **(3) Biopsie médullaire**

Essentielle au diagnostic, elle montre un appauvrissement plus ou moins homogène en précurseurs hématopoïétiques au profit des cellules graisseuses. On peut mettre en évidence des suffusions hémorragiques et un degré variable d'œdème interstitiel. La biopsie permet de vérifier l'absence de cellules anormales, de signes d'inflammation spécifique et de fibrose médullaire.

### **(4) Critères de diagnostic**

Quatre scores pronostiques ont été publiés. Le plus utilisé est celui de Camitta fondé sur les taux sanguins au diagnostic. Une AM est dite sévère si deux des critères suivants sont présents : granulocytes inférieurs ou égaux à  $0,5 \cdot 10^9/L$ , plaquettes inférieures ou égales à  $20 \cdot 10^9/L$ , réticulocytes après correction inférieurs ou égaux à  $20 \cdot 10^9/L$  avec une moelle pauvre au myélogramme. L'indice de Camitta a une sensibilité voisine de 90 % lorsqu'il est testé sur la cohorte du registre français, mais sa spécificité est inférieure à 50 %, ce qui veut dire que certains patients à critères pronostiques péjoratifs ont néanmoins une survie prolongée. D'après le groupe européen European Group for Blood and Marrow Transplant (EBMT), une AM est dite très sévère si les granulocytes sont inférieurs ou égaux à  $0,2 \cdot 10^9/L$ . [91]

### **(5) Diagnostics différentiels**

Le diagnostic d'AM acquise est un diagnostic d'élimination, qui ne correspond qu'à 10 % des pancytopenies ou bicytopenies rencontrées. Les autres causes d'hypocellularité médullaire avec pancytopenie sont :

- Les syndromes myélodysplasiques et leucémies aigues à moelle hypoplasique,
- La leucémie à tricholeucocytes,
- Une infiltration par un lymphome non hodgkinien ou de Hodgkin,
- La myélofibrose primitive ou secondaire,
- Certaines infections graves (mycobactéries, leishmaniose viscérale, etc.),
- Autres causes rares.

## **6. Les lymphomes :**

Ce sont des néoplasies se développant à partir de cellules souches donnant les lignées B ou NK/T. Deux grands groupes sont distingués : les lymphomes (ou maladies) de Hodgkin et les lymphomes non hodgkiniens.

Les lymphomes sont actuellement classés selon la classification OMS 2016 qui reconnaît plus de 40 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 4*).

### **a) Les lymphomes non-hodgkiniens**

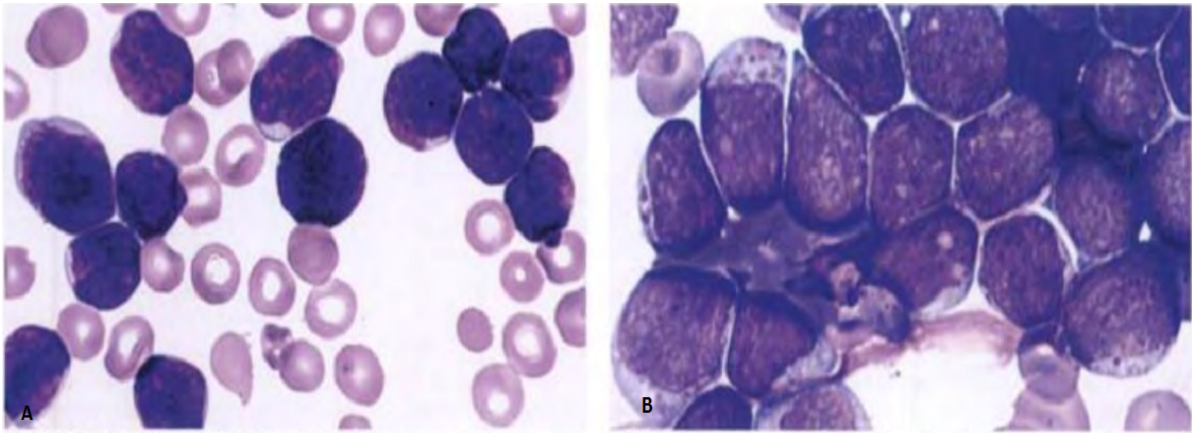
Ces néoplasies peuvent donner tantôt des leucémies, tantôt des tumeurs solides, les deux présentations pouvant coexister ou se succéder chez un même patient. Trois groupes de lymphomes sont à distinguer selon la morphologie des cellules néoplasiques, en particulier leur taille, et selon leur immunophénotype.

La taille des cellules comparée au noyau d'un macrophage permet de distinguer des lymphomes à petites cellules (plus petite que le noyau des macrophages), à cellules moyennes (taille identique ou un peu supérieure à ce noyau) et à grandes cellules (2 à 4 fois la taille de ce noyau).

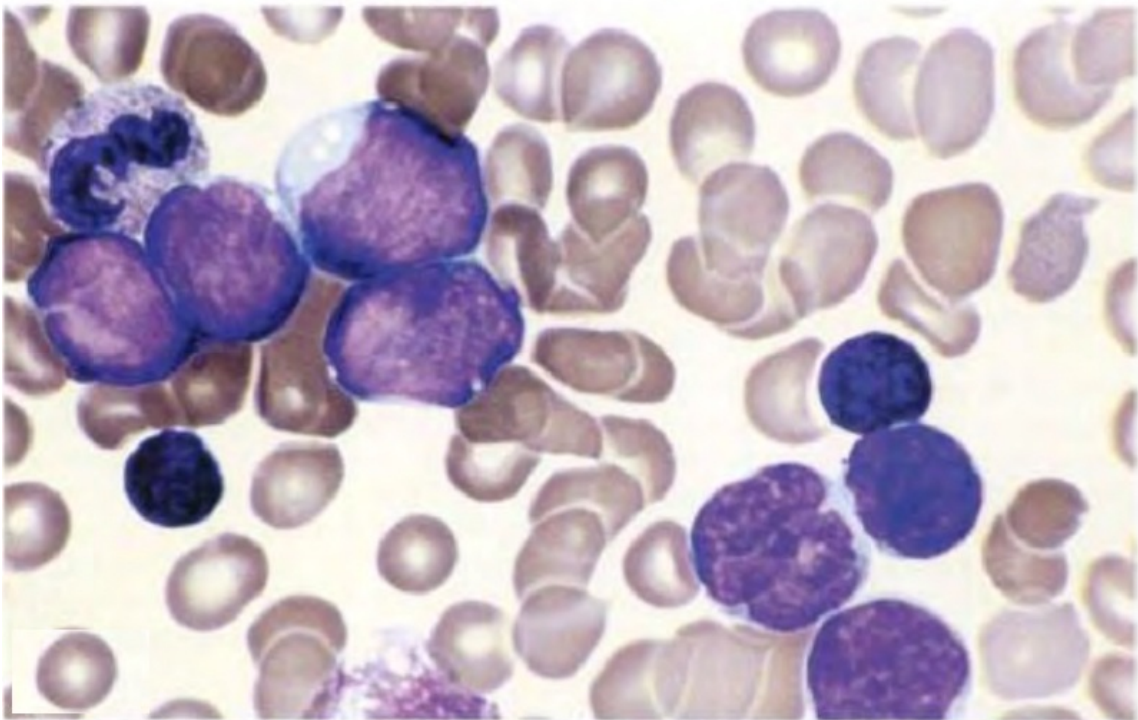
L'immunophénotype permet de distinguer trois groupes de lymphomes non-hodgkiniens.

#### **(1) Les lymphomes de type précurseur [92]**

Ils sont constitués de cellules moyennes, responsables de leucémies aiguës dites lymphoblastiques et parfois de tumeurs (lymphome lymphoblastique) survenant avec une plus grande fréquence chez le sujet jeune, mais avec un 2<sup>e</sup> pic après 60-70 ans. Leur phénotype peut ressembler à des éléments précurseurs soit présents au cours de la maturation B (L. lymphoblastique B) (*figure 52*), soit présents lors de la maturation des cellules T (L. lymphoblastique T) (*figure 53*). Ce sont des lymphomes proliférants rapidement, représentant une véritable urgence diagnostique pour mettre en œuvre rapidement un traitement adapté.



**Figure 52:** Precursor B lymphoblastic leukaemia. Bone marrow smear with several lymphoblasts with a high nuclear cytoplasmic ratio and variably condensed nuclear chromatin(A) with cytoplasmic granules(B).<sup>[92]</sup>



**Figure 53:** Precursor T lymphoblastic leukemia blood smear.<sup>[92]</sup>

## **b) Prolifération B matures périphériques**

### **(1) Leucémie lymphoïde chronique (LLC) :**

#### ***(a) Définition[93]***

La LLC est une hémopathie lymphoïde chronique définie par l'accumulation dans le sang, la moelle osseuse et les organes lymphoïdes secondaires (ganglions lymphatiques et rate), de petits lymphocytes B monoclonaux, de morphologie mature mais d'immunophénotype caractéristique. La LLC peut se transformer, dans 3 à 10 % des cas, en lymphome de haut grade de malignité : c'est le syndrome de Richter. Mais dans la majorité des cas, elle a une évolution chronique et un nombre important de patients ne seront pas traités, bénéficiant alors d'une simple surveillance.

#### ***(b) Épidémiologie***

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est la plus fréquente des leucémies de l'adulte en Occident. Avec un peu plus de 3 200 nouveaux cas en France en 2005, son incidence annuelle est estimée à 3,6/100 000 chez l'homme et 2/100 000 chez la femme. L'incidence augmente avec l'âge. L'âge moyen au diagnostic est de 70 ans pour les hommes et 72 ans pour les femmes. Elle est caractérisée par la prolifération et l'accumulation de lymphocytes d'aspect mature dans le sang, la moelle, les ganglions, la rate, le foie et d'autres organes .[94] Dans notre série, la LLC a été diagnostiquée chez 7 patients dont 2/3 chez les sujets masculins, l'âge est entre 54 et 75 ans.

Cette maladie est reconnue par son hétérogénéité clinique mais également pronostique. Elle a été récemment révélée grâce aux progrès significatifs dans le domaine de recherche biologique. Son étiopathogénie reste peu connue.[95]

Comme la plupart des syndromes lymphoprolifératifs, la LLC est considérée comme une maladie dite indolente : les patients sont initialement asymptomatiques et les symptômes apparaissent avec l'évolution de la maladie. Une fois le diagnostic de LLC est suspecté, le bilan comprendra comme première étape un hémogramme avec frottis sanguin qui va permettre de distinguer avec plus ou moins de certitude les LLC typiques des autres lymphoproliférations, et d'évoquer les diagnostics différentiels, notamment devant les aspects cytologiques atypiques. [96]

### (c) Diagnostic

En 1996, le « National Cancer Institute-sponsored Working Group » (NCI-WG) a publié des directives pour le diagnostic et le traitement de LLC. Les avancées de ces dernières années ont incité les experts internationaux à réviser les directives publiées par le NCIWG en 1996 à l'occasion de l'International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukaemia en 2008 (IWCLL). [97]

**Tableau 10:** Comparison of NCI-Working Group and IWCLL Guidelines for CLL [97]

| Variable                                    | NCI                                                    | IWCLL                                                                                     |
|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Diagnosis</b>                            |                                                        |                                                                                           |
| Lymphocytes ( $\times 10^9/L$ )             | $>5$ ; $\geq 1$ B-cell marker (CD19, CD20, CD23) + CD5 | $\geq 10$ + B-phenotype or bone marrow involved<br>$<10$ + both of above                  |
| Atypical cells (%) (eg, prolymphocytes)     | $<55$                                                  | Not stated                                                                                |
| Duration of lymphocytosis                   | None required                                          | Not stated                                                                                |
| Bone marrow lymphocytes (%)                 | $\geq 30$                                              | $>30$                                                                                     |
| <b>Staging</b>                              | Modified Rai, correlate with Binet                     | IWCLL                                                                                     |
| Eligibility for trials                      | Active disease (details in document)                   | A: lymphs $>50 \times 10^9/L$ doubling time $<12$ mo diffuse marrow<br>B, C: all patients |
| <b>Response criteria</b>                    |                                                        |                                                                                           |
| <b>CR</b>                                   |                                                        |                                                                                           |
| Physical exam                               | Normal                                                 | Normal                                                                                    |
| Symptoms                                    | None                                                   | None                                                                                      |
| Lymphocytes ( $\times 10^9/L$ )             | $\leq 4$                                               | $<4$                                                                                      |
| Neutrophils ( $\times 10^9/L$ )             | $\geq 1.5$                                             | $>1.5$                                                                                    |
| Platelets ( $\times 10^9/L$ )               | $>100$                                                 | $>100$                                                                                    |
| Hb (g/dL)                                   | $>11$ (untransfused)                                   | Not stated                                                                                |
| Bone marrow lymphs (%)                      | $<30$ ; no nodules                                     | Normal, allowing nodules or focal infiltrates                                             |
| <b>PR</b>                                   |                                                        |                                                                                           |
| Physical exam (nodes, and/or liver, spleen) | $\geq 50\%$ decrease                                   | Downshift in stage                                                                        |
| Plus $\geq 1$ of:                           |                                                        |                                                                                           |
| Neutrophils ( $\times 10^9/L$ )             | $\geq 1.5$                                             |                                                                                           |
| Platelets ( $\times 10^9/L$ )               | $>100$                                                 |                                                                                           |
| Hemoglobin (g/dL)                           | $>11$ or 50% improvement                               |                                                                                           |
| Duration of CR or PR                        | $\geq 2$ mo                                            | Not stated                                                                                |
| <b>Progressive disease</b>                  |                                                        | Upshift in stage                                                                          |
| Physical exam (nodes, liver, spleen)        | $\geq 50\%$ increase or new                            |                                                                                           |
| Circulating lymphocytes                     | $\geq 50\%$ increase                                   |                                                                                           |
| Other                                       | Richter's syndrome                                     |                                                                                           |
| <b>Stable disease</b>                       | All others                                             | No change in stage                                                                        |



Dans cette version révisée, les critères du diagnostic de la LLC se sont modifiés et nécessitent la présence combinée de trois critères :

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

C'est le plus souvent à l'occasion d'un examen sanguin systématique que la constatation d'une hyperlymphocytose à plus de  $4\,000/mm^3$  doit faire penser au diagnostic. Les contrôles ultérieurs de l'hémogramme devront montrer la persistance de cette anomalie. La maladie peut être découverte par la constatation (parfois par le patient lui-même) d'adénopathies superficielles. Moins souvent, c'est à l'occasion de complications (infectieuses ou hématologiques) que la maladie est diagnostiquée. Dans tous ces cas, l'examen clinique recherche des adénopathies superficielles, une splénomégalie, une hépatomégalie. L'existence de l'atteinte d'un autre organe, d'une altération de l'état général ou de fièvre devrait faire rechercher d'abord une complication, une forme d'emblée grave, une surinfection ou un diagnostic différentiel.[98]. Dans notre série Le tableau clinique était variable et l'indication du myélogramme chez les 7 patients était une bicytopénie associée à une hyperleucocytose majeure à prédominance lymphocytaire. Le myélogramme a montré une infiltration lymphocytaire supérieure à 30% constante.

La présence d'une lymphocytose  $> 4 \times 10^9/L$  et de marqueurs de surface caractéristiques sont nécessaires et suffisants pour porter le diagnostic de LLC.

° **Lymphocytose  $> 4 \times 10^9/L$**

Elle doit persister au-delà de trois mois. L'examen du frottis sanguin montre une prédominance de petits lymphocytes matures : un pourcentage de moins de 10% de prolymphocytes et /ou de lymphocytes clivés ne remet pas en cause le diagnostic.

○ **Immunophénotype des cellules lymphoïdes sanguines**

Il est réalisé par double marquage des cellules CD19 ou CD20 avec chacun des marqueurs listés dans le tableau ci-dessous. Il permet d'établir un score immunologique dénommé score de Matutes /Moreau ou score RMH (Royal Marsden Hospital), en fonction de la mise en évidence ou non de ces différents marqueurs membranaires. Dans le score de Moreau, le CD22 est remplacé par le CD79b.

**Tableau 11:** *Score immunologique de Matutes/Moreau* <sup>[99]</sup>

| <b>Cotation</b>                  | <b>1</b> | <b>0</b> |
|----------------------------------|----------|----------|
| <b>CD5</b>                       | +        | -        |
| <b>CD23</b>                      | +        | -        |
| <b>Expression Ig monotypique</b> | Faible   | Forte    |
| <b>FM7</b>                       | -        | +        |
| <b>Expression de CD79b/CD22</b>  | Faible   | Forte    |

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

La réalisation d'un myélogramme, d'une biopsie ostéomédullaire ou d'une biopsie ganglionnaire est inutile au diagnostic. Cependant, une lymphocytose médullaire à plus de 30 % serait mise en évidence et la biopsie médullaire retrouverait tous les stades entre une infiltration nodulaire focale et une infiltration diffuse signant une maladie plus évoluée. La biopsie ganglionnaire n'est pratiquée qu'en cas de doute diagnostique avec une autre lymphoprolifération.

## (2) Leucémie à tricholeucocytes

### (a) *Définition*

La leucémie à tricholeucocytes (HCL) est une hémopathie maligne rare. Il est habituel d'identifier trois formes de HCL, la leucémie à tricholeucocytes dans sa forme classique (HCL-C), la forme variante de leucémie à tricholeucocytes (HCL-V), et enfin la forme japonaise de la leucémie à tricholeucocytes (HCL-JV). La reconnaissance de la HCL n'est pas aisée, surtout dans les formes de HCL-C et de HCL-JV, et pose le problème du diagnostic différentiel avec la leucémie à prolymphocytes B (PLL-B) et le lymphome splénique de la zone marginale (SMZL).[100]

**Tableau 12:** *Clinicopathologic features of hairy cell leukemia (HCL) and HCL-like disorders* [97]

| Findings                | HCL                                                                                            | HCLv                                                                         | SLVL                                                                                      |
|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Morphology              | 1–2 times the size of lymphocyte; indistinct nucleoli; fine hair-like projections <sup>a</sup> | Morphologic intermediate between hairy cells and prolymphocytes <sup>b</sup> | Smaller than hairy cells; less abundant hairy projections, largely confined to cell poles |
| WBC count               | Usually low                                                                                    | Usually high                                                                 | Usually normal or slightly raised                                                         |
| Splenomegaly            | Prominent                                                                                      | Prominent                                                                    | Prominent                                                                                 |
| Lymphadenopathy         | Absent                                                                                         | Absent                                                                       | Variable                                                                                  |
| Ig spike                | No                                                                                             | No                                                                           | IgM (60%)                                                                                 |
| Response to IFN or PA   | Excellent                                                                                      | Poor/no response                                                             | Scarce                                                                                    |
| TRAP                    | Present in most cases                                                                          | Absent or weak                                                               | Present, but usually weak                                                                 |
| CD20                    | +                                                                                              | +                                                                            | +                                                                                         |
| CD103                   | +                                                                                              | –/+                                                                          | –/+                                                                                       |
| CD25                    | +                                                                                              | –/+                                                                          | –/+                                                                                       |
| Annexin A1 <sup>c</sup> | +                                                                                              | –                                                                            | –                                                                                         |

<sup>a</sup>Resembling ruffles; <sup>b</sup>unlike typical HCL, leukemic cells show evident nucleoli; <sup>c</sup>identified in fixed tissues/cytospins.

+, positive; –/+, usually negative; –, negative.

HCLv, hairy cell leukemia variant; SLVL, splenic lymphoma with villous lymphocytes; WBC, white blood cell; Ig, immunoglobulin; IFN, interferon; PA, purine analogs; TRAP, tartrate-resistant acid phosphatase.

### (b) *Épidémiologie*

La leucémie à tricholeucocytes 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 .[101]

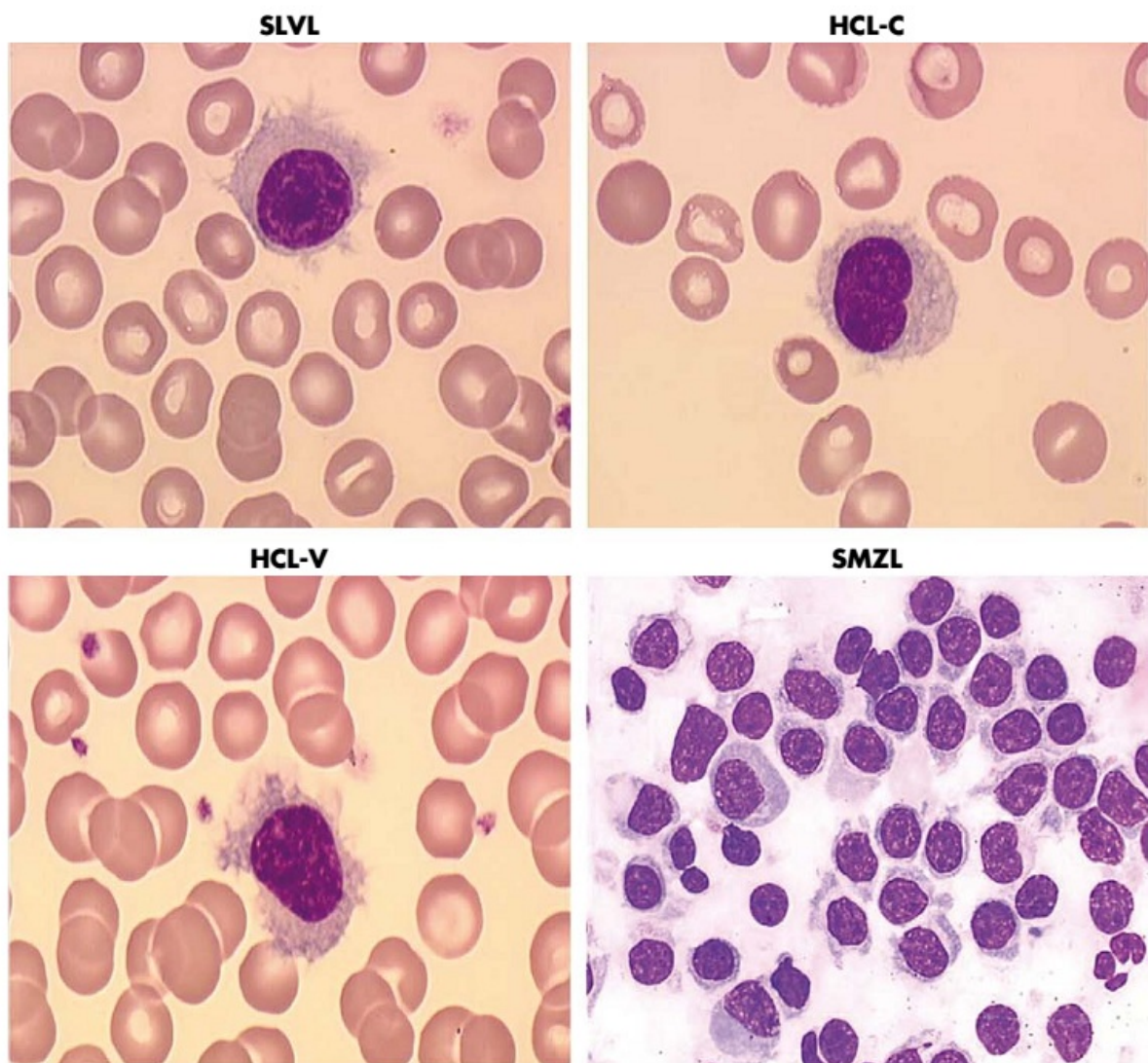
Elle survient généralement entre 40 et 60 ans (médiane : 50ans) avec une prédominance masculine (80% des cas), dans notre étude, nous avons retrouvé un seul cas de leucémie à tricholeucocytes, chez un homme de 56 ans.

L'étiologie de la leucémie à tricholeucocytes 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 .[102]

### ***(c) Diagnostic***

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, dans cette étude notre patient présente une splénomégalie et une thrombopénie profonde.

Les études morphologiques et histologiques sont nécessaires pour affirmer le diagnostic. L'hémogramme et l'examen du frottis sanguin par le cytologiste sont indispensables. La monocytopenie observée sur les frottis contraste avec l'analyse des automates, qui identifient les tricholeucocytes comme des monocytes. L'hémogramme révèle une pancytopenie, parfois seulement une neutropénie, une monocytopenie, une thrombopénie ou une anémie légèrement macrocytaire. L'examen du frottis identifie les cellules lymphoïdes tumorales chevelues anormales appelées tricholeucocytes (*Figure 54*), même si leur nombre est réduit. De grande taille, ces cellules ont un cytoplasme étendu, faiblement et irrégulièrement basophile, avec de fines projections cytoplasmiques. Des inclusions cytoplasmiques « granulolamellaires » ayant l'aspect de bâtonnets discrètement basophiles à zone centrale claire sont parfois détectées. Le rapport nucléocytoplasmique est bas, et le noyau souvent excentré. Ovale ou arrondi, il peut être parfois réniforme. La chromatine nucléaire a un aspect finement dispersé, et le nucléole peu ou pas visible est de petite taille et souvent unique. [100]



**Figure 54:** : Aspects morphologiques des syndromes lymphoprolifératifs chroniques  
*HCL-C : leucémie à tricholeucocytes ; HCL-V : forme variante de la leucémie à tricholeucocytes ;  
 SMZL : lymphome splénique de la zone marginale [100]*

Du fait de l'existence d'une fibrose réticulinique, la moelle est souvent difficile à aspirer. La biopsie de moelle est utile pour démontrer l'infiltration tumorale, avec sur coupe des cellules identifiables par leur forme nucléaire ovale ou réniforme, l'aspect chromatinien et l'importance de la zone claire qui sépare chaque noyau, conséquence de la grande taille des cytoplasmes, peu visibles ou rétractés sur coupe. L'identification des tricholeucocytes peut être facilitée par la mise en évidence d'une activité phosphatase acide tartrate résistante (TRAP) non spécifique mais caractéristique de la leucémie à tricholeucocytes. [100]

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. On doit donc procéder à une analyse comparative entre le CD20 et l'annexine A1 pour évaluer les tricholeucocytes sur la moelle osseuse. [101]

### **(3) Lymphome à cellules du manteau**

#### ***(a) Définition***

Le lymphome à cellules du manteau (LCM) est une entité rare dérivant d'une sous population de cellules B naïves du manteau folliculaire, CD5+ CD23-, et représentant 5 à 6 % de l'ensemble des lymphomes. Maladie du sujet de plus de 60 ans, ce lymphome est dans la plupart des cas d'emblée généralisé, avec des adénopathies disséminées, une splénomégalie fréquente et des signes généraux.[103]

L'atteinte médullaire est habituelle (80 % des cas) et la diffusion sanguine fréquente (35 à 80 % selon les séries), une hyperlymphocytose étant présente au diagnostic chez au moins 25 % des patients.

#### ***(b) Diagnostic :***

Le diagnostic de lymphome du manteau repose sur une combinaison de critères morphologiques, immunophénotypiques et cytogénétiques. En raison des variantes possibles

de la maladie, le diagnostic nécessite des critères définis de façon précise pour permettre de distinguer un LCM d'une autre entité de lymphome :[104]

- L'analyse histologique et cytologique doit comporter une description morphologique de l'aspect des cellules lymphomateuses et de l'architecture ganglionnaire ;
- L'immunophénotypage, réalisé sur le matériel histologique et/ou sur les cellules lymphomateuses circulantes ou obtenues par aspiration médullaire, doit inclure l'étude de nombreux antigènes (CD3, CD5, CD10, CD19, CD20, CD23, et les chaînes lourdes et légères des immunoglobulines) ;
- Les anomalies cytogénétiques, détectées par étude classique du caryotype, doivent être identifiées selon la nomenclature internationale.

❖ **Cytologie :[105]**

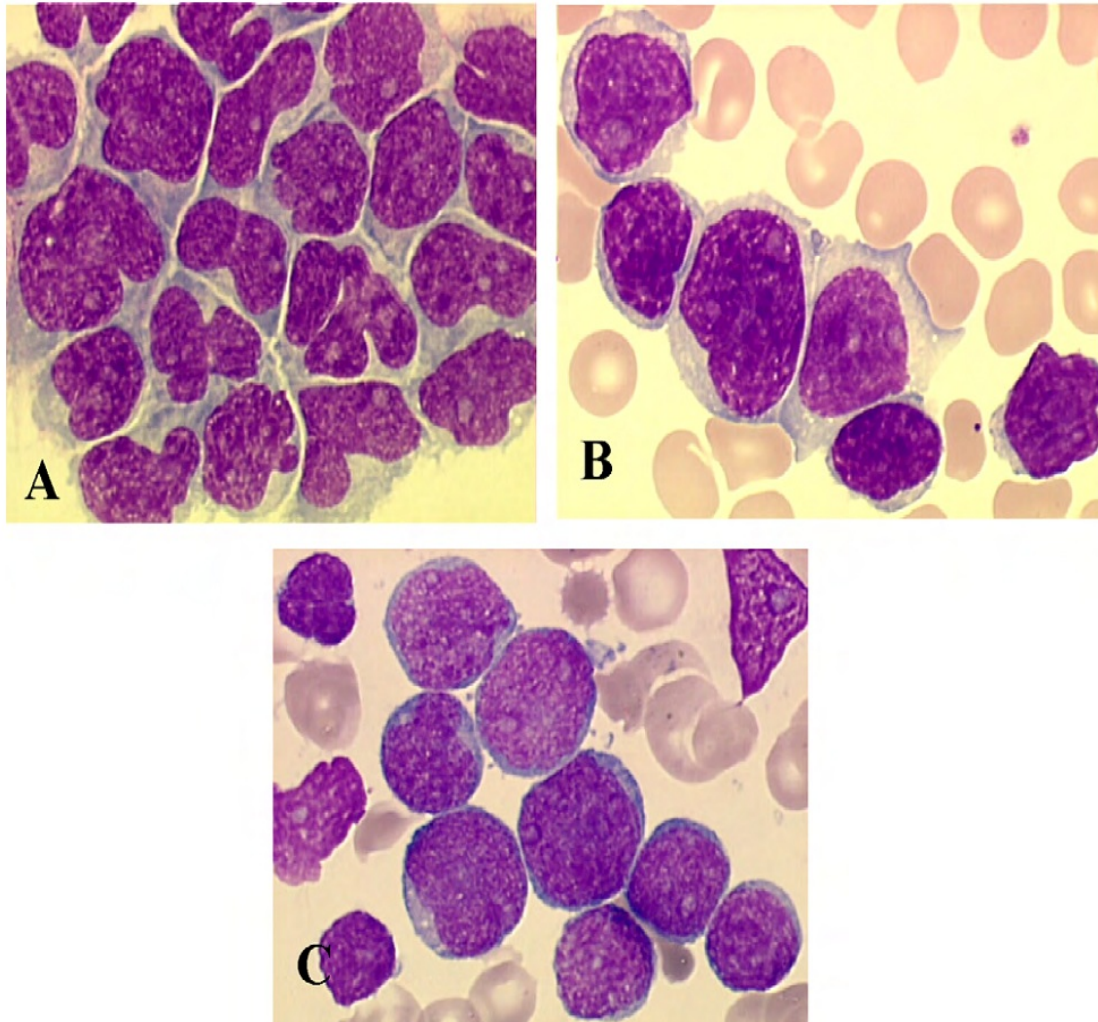
Dans la forme typique, les cellules assez homogènes sont de taille petite à moyenne mais de toute façon un peu plus grande que le lymphocyte normal, avec des noyaux irréguliers, une chromatine lâche, un nucléole de petite taille bien visible, un cytoplasme faiblement basophile et peu étendu. Le spectre morphologique de cette entité est en fait très large et le diagnostic est parfois difficile, en raison des grandes variations possibles de forme et de taille cellulaire. Au niveau du sang périphérique, on peut rencontrer quatre formes variantes :

- Une forme à noyaux ronds nucléoles évoquant des prolymphocytes, à l'exception de la basophilie faible, une forme à grandes cellules à chromatine parfois très compacte, plus rarement une forme à noyau très irrégulier ou une forme blastique à chromatine fine. Une même population cellulaire peut présenter un certain polymorphisme en taille et en forme mais garde en règle les mêmes caractéristiques chromatinienne et cytoplasmiques.

Le diagnostic différentiel peut être parfois difficile sur la seule morphologie avec une LLC atypique, ou un lymphome des cellules marginales, les formes à grandes cellules étant en revanche en elles-mêmes évocatrices du diagnostic puisque les lymphomes diffus à grandes cellules B sont exceptionnellement leucémiques d'emblée.



Certains aspects cellulaires à noyau irrégulier, chromatine fine peuvent orienter à tort vers une hémopathie aigue, plutôt myéloïde que lymphoïde en cytologie, mais la discrétion habituelle des cytopénies doit faire envisager l'hypothèse du lymphome.



**Figure 55:** Aspect cytologique des lymphomes à cellules du manteau.

*A (apposition de ganglion) et B (frottis sanguin), forme classique : cellules lymphoïdes, détail très hétérogène, à cytoplasme parfois abondant, peu basophile, à noyau souvent irrégulier, avec une chromatine lâche et des nucléoles nets. C (frottis sanguin), forme blastique : chromatine homogène, fine. <sup>[103]</sup>*



**Tableau 13:** *Phénotype des lymphomes à cellules du manteau* <sup>[103]</sup>

| <b>LMNH</b>                               | <b>CD20</b> | <b>CD5</b> | <b>CD10</b> | <b>CD23</b> | <b>CD43</b> | <b>Ig de membrane</b> | <b>Bcl-2</b> | <b>Génétique</b>  |
|-------------------------------------------|-------------|------------|-------------|-------------|-------------|-----------------------|--------------|-------------------|
| <b>LCM</b>                                | +++         | +          | -           | -           | +           | M ou D                | +            | t(11;14)(q13;q32) |
| <b>Lymphome folliculaire</b>              | ++          | -          | +           | ±           | -           | G ou M                | +            | t(14;18)(q32;q21) |
| <b>LLC</b>                                | +           | +          | -           | +           | +           | M ou D                | +            | t(11;18)(q21;q21) |
| <b>Lymphome de la zone marginale/MALT</b> | +           | -          | -           | ±           | +           | M                     | -            | t(1;14)(p22;q32)  |

1 cas d'infiltration médullaire par un Lymphome à cellules du manteau a été diagnostiqué dans cette série chez un homme âgé de 73 ans qui présentait une hyperlymphocytose et une splénomégalie, ce qui concorde avec la littérature.

#### **(4) Lymphome de Burkitt**

##### ***(a) Définition***

Le lymphome de Burkitt est un lymphome très agressif se présentant souvent sur des sites extra nodaux ou sous forme de leucémie aiguë. Composé de cellules B monomorphes de taille moyenne avec un cytoplasme basophile. La translocation impliquant MYC est une caractéristique génétique constante. Le virus d'Epstein Barr (EBV) se trouve dans une proportion variable des cas. [111]

Le lymphome de Burkitt est une entité maintenant bien caractérisée tant sur le plan biologique que clinique [106]. Son association avec l'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 .[107]

##### ***(b) Épidémiologie***

La prévalence de la maladie est de 3 cas par an, résultat comparable à ceux des auteurs africains [108]. La prédominance masculine rapportée par la majorité des auteurs [108] est retrouvée aussi dans cette série. L'âge moyen est 10 ans et 8 mois des patients de cette étude trouvée aussi dans des études similaires. Chez l'adulte reste des cas sporadique ou associé au VIH [107], trouvé chez 2 femmes dont l'âge moyen est de 73 ans.

**Tableau 14:** Principales caractéristiques des lymphomes de Burkitt <sup>[107]</sup>

|                                     | Forme endémique                              | Forme sporadique                                 | Forme associée au VIH                                                      |
|-------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| <b>Incidence</b>                    | 5–15 pour 10 <sup>5</sup><br>Sujets/an       | 2–3 pour 10 <sup>6</sup><br>Sujets/an            | 25–35 % des LNH<br>associés au VIH, CD4 <sup>+</sup><br>> 200 µl           |
| <b>Âge</b>                          | Enfant > > adulte                            | Enfant > > adulte                                | Adulte                                                                     |
| <b>Localisation</b>                 | Extra ganglionnaire<br><br>Mâchoire> abdomen | Extra ganglionnaire<br><br>Abdomen>>mâchoire     | Souvent extra<br>ganglionnaire<br>(Tube digestif, foie,<br>moelle osseuse) |
| <b>Envahissement<br/>médullaire</b> | 10 %                                         | 30 %                                             | 30 %                                                                       |
| <b>Envahissement SNC</b>            | 20–30 %                                      | 20–30 %                                          | 20–30 %                                                                    |
| <b>Présence de l'EBV</b>            | > 90 %                                       | 10–30 %                                          | 20–40 %                                                                    |
| <b>Anomalie de c-myc</b>            | Dans les trois types<br>identique            | 80 % t(8 ;14),<br>15 % t (2 ;8),<br>5 % t (8;22) |                                                                            |

**(c) Diagnostic :**

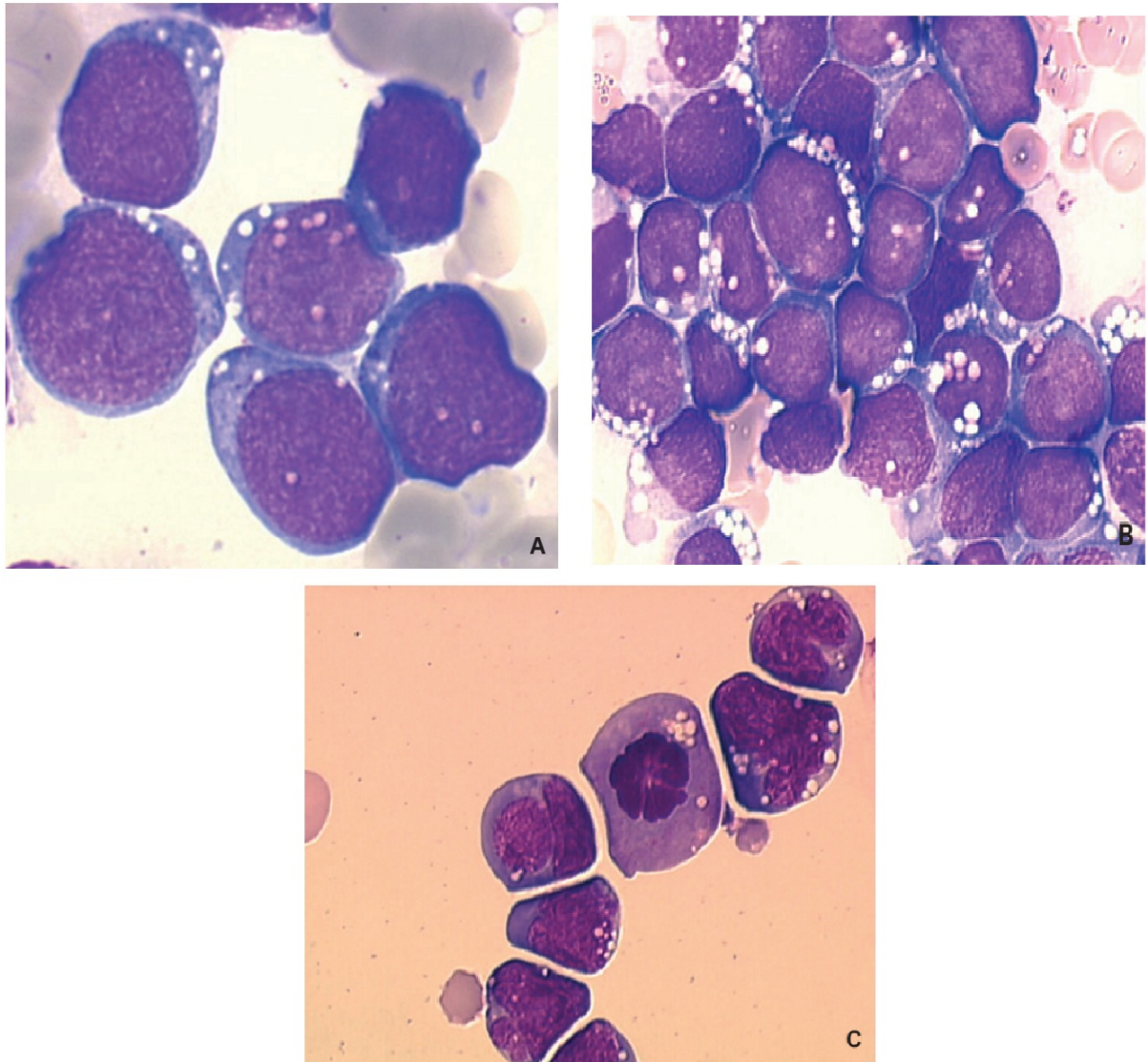
Le diagnostic suit les mêmes règles que pour toutes les proliférations lymphomateuses ou leucémiques. Il repose sur l'histologie et/ou la cytologie. Le phénotype est essentiel ainsi que la recherche d'un réarrangement de c-myc en cytogénétique ou biologie moléculaire (difficile, étant donné les points de cassure de c-myc). Actuellement, des techniques d'hybridation fluorescente in situ (FISH) sur tissu en paraffine sont en cours de

développement et pourraient permettre de détecter les anomalies moléculaires sans avoir besoin de prélèvements de cellules congelées ou fraîches [109]

Dans la classification révisée 2016, l'accent est clairement mis sur l'identification d'une entité provisoire qui pose la question de l'existence de vrais lymphomes de Burkitt sans translocation de MYC : le lymphome de type Burkitt-like comportant des aberrations du 11q avec des gains proximaux et des pertes télomériques, sans réarrangement de MYC. En effet, la morphologie n'est pas toujours typique du lymphome de Burkitt, plus pléomorphe, avec focalement une architecture folliculaire possible et fréquemment une présentation ganglionnaire. Le caryotype est le plus souvent complexe et l'expression de MYC est plus faible[110]

- **Cytologie : [105]**

Le lymphome de Burkitt est formé d'une prolifération cellulaire diffuse monotone, constituée d'éléments cellulaires lymphoïdes de taille moyenne, présentant un aspect souvent cohésif. De nombreux macrophages réactionnels à corps tingibles sont retrouvés au sein de cette prolifération cellulaire lui conférant un aspect en « ciel étoilé ». Les cellules tumorales sont de taille moyenne avec un noyau arrondi ou ovalaire, à contours réguliers. La chromatine apparaît réticulée, avec plusieurs nucléoles de taille moyenne, localisés dans la partie centrale du noyau. Le cytoplasme de ces cellules, moyennement abondant, apparaît basophile, avec parfois quelques vacuoles lipidiques visualisées plus aisément sur les empreintes cytologiques (*Figure 56*). Cette prolifération cellulaire présente un index mitotique élevé. Des images d'apoptose sont retrouvées le plus souvent au sein de cette prolifération cellulaire.



**Figure 56:** Aspect cytologique typique de cellules de lymphome de Burkitt avec un aspect vacuolé net du cytoplasme des cellules tumorales (A à C).<sup>[107]</sup>

○ **Caractéristiques immunophénotypiques :**

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%. La molécule CD21, récepteur pour la fraction CD3d du complément, peut être exprimée de façon variable au sein de cette prolifération cellulaire. Les cellules tumorales expriment une immunoglobuline M membranaire avec restriction pour une chaîne légère.

**c) Les lymphomes périphériques à cellules NK/T**

**(1) La leucémie prolymphocytaire T**

***(a) Définition :[111]***

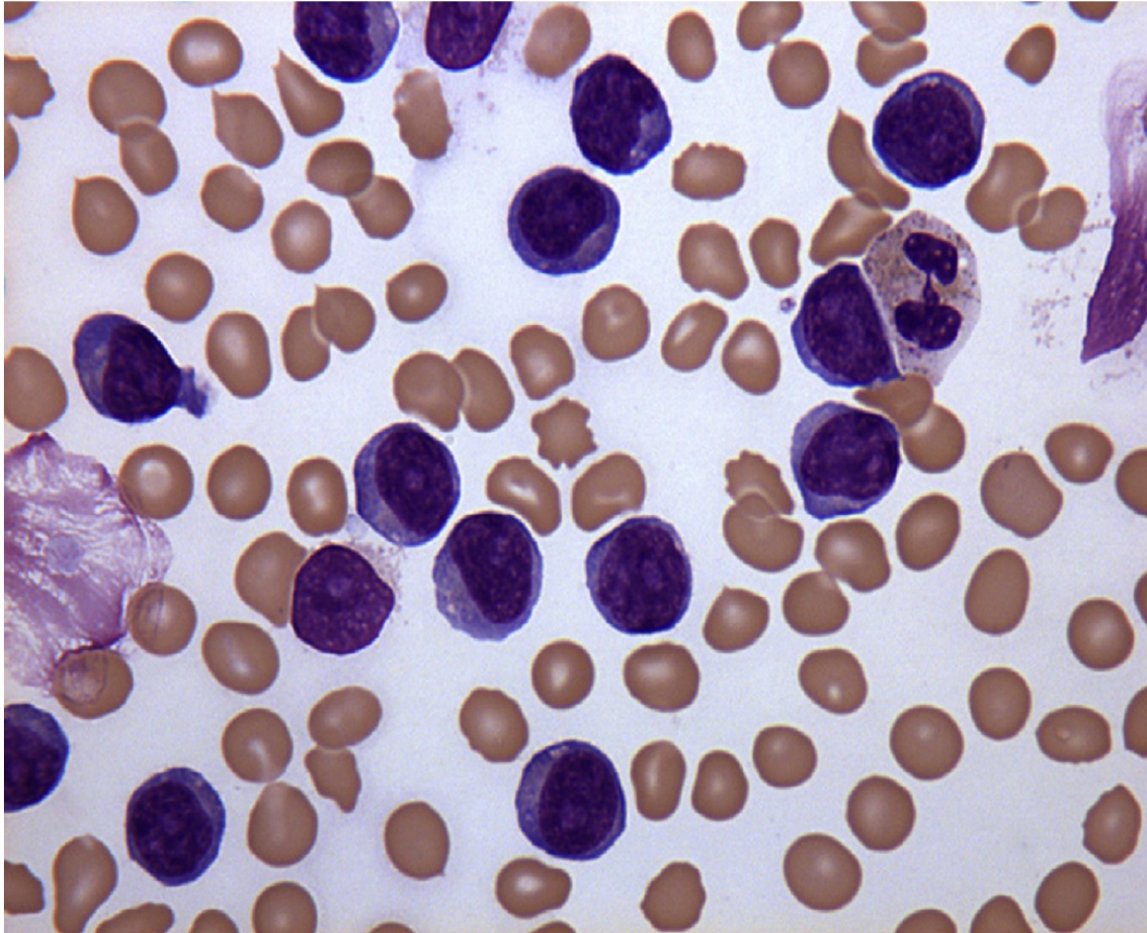
La leucémie prolymphocytaire T est une leucémie agressive de cellules T caractérisée par la prolifération de prolymphocytes de taille petite à moyenne avec un phénotype mature de cellules T post-thymiques impliquant le sang, la moelle osseuse, les ganglions lymphatiques, le foie, la rate et la peau.

***(b) Clinique :***

Les patients présentent une hyperleucocytose le plus souvent marquée, supérieure à  $100 \times 10^9/L$ , associée à une splénomégalie et dans 50 % des cas à des adénopathies. Une atteinte cutanée est signalée dans 20 % des cas, représente seulement 2% de toutes les leucémies lymphocytaires matures chez les adultes de plus de 30 ans. Il s'agit d'une affection de mauvais pronostic.

***(c) Cytologie [112]***

Dans les formes typiques évocatrices du diagnostic, les prolymphocytes T se présentent comme des cellules de taille moyenne avec condensation partielle de la chromatine, nucléole visible et ronde ou noyau ovale (*figure 57*), Un léger cytoplasme basophile est présent, souvent avec des extensions cytoplasmiques et une absence de granulés.



**Figure 57 :** *Peripheral blood smear from a patient with T-prolymphocytic leukemia*

*Figure: Peripheral blood smear from a patient with T-prolymphocytic leukemia demonstrating a 'typical' morphology. The T-prolymphocytic leukemia cells are medium sized lymphoid cells with partial chromatin condensation and a visible nucleolus. The cytoplasm is basophilic with protrusions and an absence of granules. <sup>[112]</sup>*



***(d) Immunophénotype***

Les cellules T sont le plus souvent CD2+, CD3+, CD5+, CD7+, CD4+, CD25-, parfois CD4+ et CD8+, rarement CD8+ seul.

***(2) Leucémie à grands lymphocytes granuleux (LGL)***

***(a) Définition : [113]***

La Leucémie à grands lymphocytes granuleux (LGL) est un trouble hétérogène caractérisé par une augmentation persistante (>6mois) du nombre de lymphocytes granulaires de sang périphérique, habituellement compris entre  $2-20 \times 10^9 / l$ , sans cause clairement identifiée.

***(b) Clinique :***

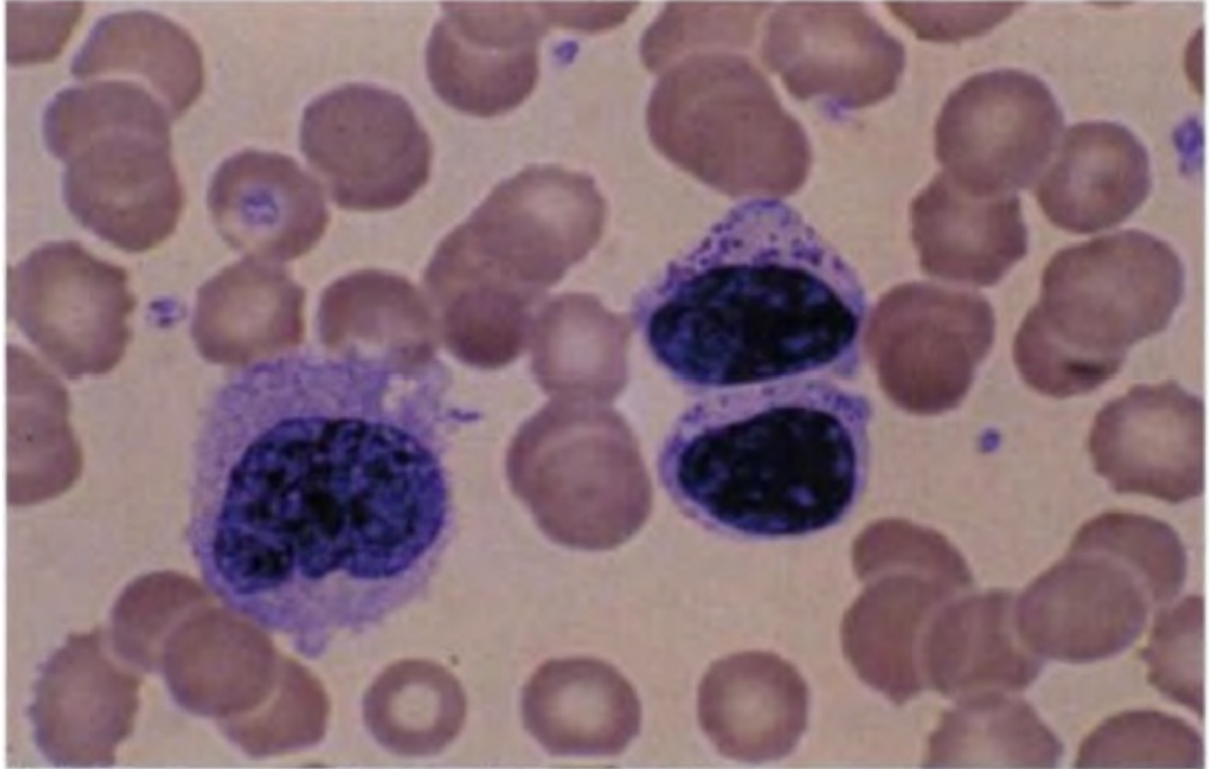
La plupart des cas ont une clinique indolente, une neutropénie sévère avec / sans anémie est une caractéristique fréquente de la maladie, 60% des patients sont symptomatiques lors de la présentation. La lymphocytose est généralement entre  $2-20 \times 10^9 / l$ , une anémie grave due à une hypoplasie des globules rouges a été signalée en association avec la leucémie T-LGL.

La splénomégalie modérée est la principale constatation physique, la polyarthrite rhumatoïde, la présence d'autoanticorps, des complexes immuns circulants et une hypogammaglobulinémie est également fréquente.

***(c) Cytologie : [105]***

La population cellulaire circulante est assez uniforme, avec un noyau ovale ou arrondi à chromatine modérément condensée où le nucléole est rarement visible. Le cytoplasme est abondant, faiblement basophile et contient des granulations azurophiles variables en nombre et en taille, parfois fines et à la limite de la visibilité.





**Figure 58:** *T-cell large granular lymphocyte leukemia.  
two LGLs with prominent granules are seen<sup>[92]</sup>*

***(d) Immunophénotypage :***

Les cellules lymphoïdes sont CD19+, CD5±, CD23-, CD43-, FMC7+ et CD79b+ avec expression monotypique modérée à forte des Ig de surface kappa ou lambda. A noter la positivité du CD10 dans 25 à 50 % des cas.

### **(3) Le syndrome de Sézary**

#### ***(a) Définition : [105]***

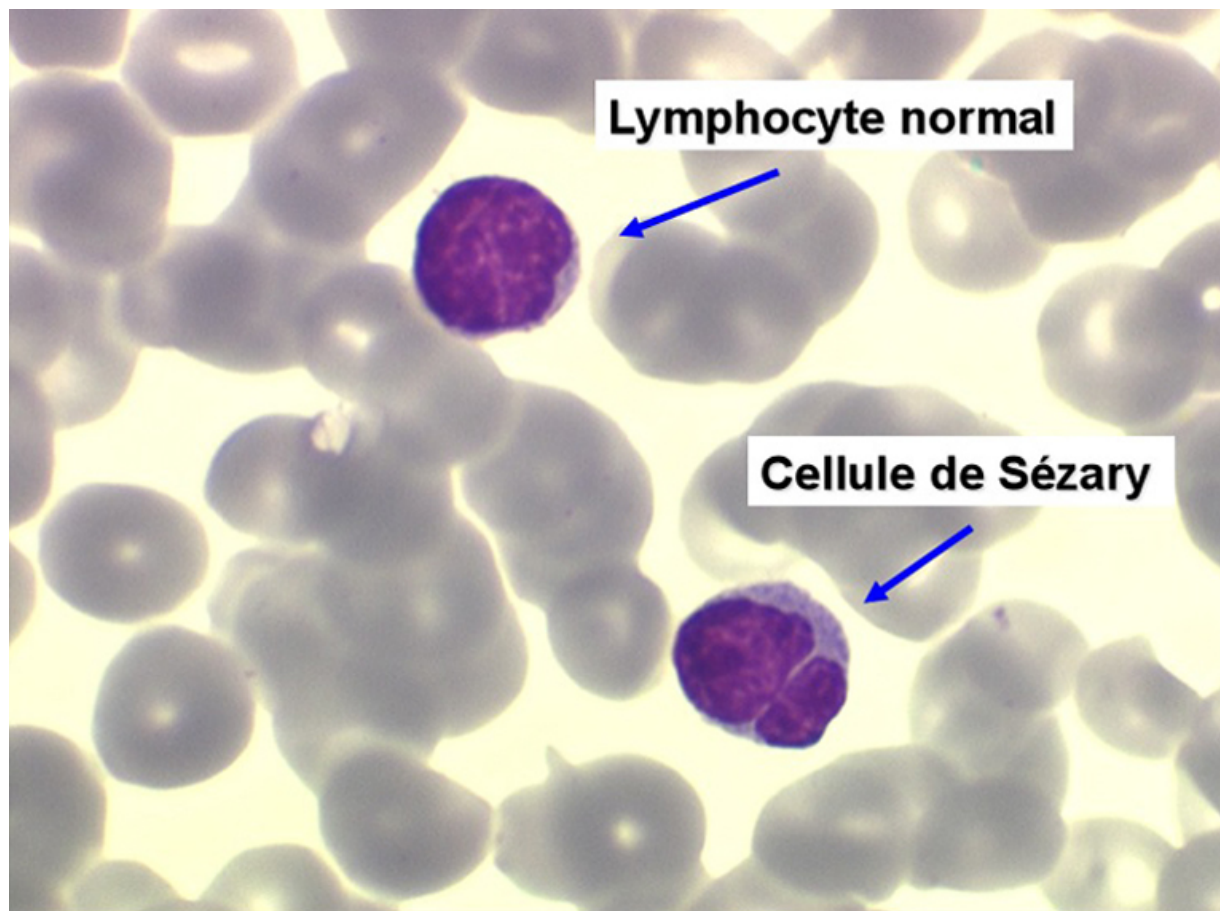
Il correspond à la dissémination sanguine d'un lymphome cutané ayant un tropisme particulier pour la jonction dermo- épidermique (mycosis fongoïde). Les patients sont des adultes qui se présentent avec des nodules ou des plaques cutanées multiples ou avec une érythrodermie généralisée. Le sang périphérique contient au moins 10 % de cellules anormales caractéristiques, petites ou grandes cellules de Sezary.

#### ***(b) Clinique :[114]***

Les patients présents avec l'érythroderme et l'élargissement général des ganglions lymphatiques. D'autres caractéristiques sont le prurit, l'alopecie, l'hyperkératose palmaire ou plantaire et l'onychodystrophie.

#### ***(c) Cytologie :***

L'hémogramme est le plus souvent normal, sans hyperlymphocytose. Devant toute lésion cutanée « suspecte », un frottis sanguin devra être réalisé pour mettre en évidence des cellules de petite taille ou de grande taille, au noyau « cérébriforme » avec incisures en « coup d'ongles », à la chromatine dense, sans nucléole. La moelle est le plus souvent exempte d'infiltration.



**Figure 59:** Cellule de Sezary : frottis sanguin. <sup>[110]</sup>

***(d) Immunophénotypage :***

Le profil observé est de type T CD2+, CD3+, le plus souvent CD4+(rarement CD8+), CD5+, CD7 ± (perte d'expression totale ou partielle) et TCR  $\alpha\beta$ +

#### **(4) Leucémie / lymphome T de l'adulte lié à l'HTLV-1**

##### ***(a) Définition [115]***

Il s'agit d'une prolifération clonale de cellules lymphoïdes T matures dont l'agent étiologique est le rétrovirus humain HTLV-1 (Human T-cell Leukaemia virus type 1). Elle se rencontre dans les zones de forte endémie virale (îles du sud-ouest du Japon, la région Caraïbes et l'Afrique intertropicale) et reste exceptionnelle dans les autres contrées.

En raison d'une longue période de latence chez les personnes infectées par le virus, l'âge médian est élevé (58 ans) avec une variabilité importante (20-80 ans).

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

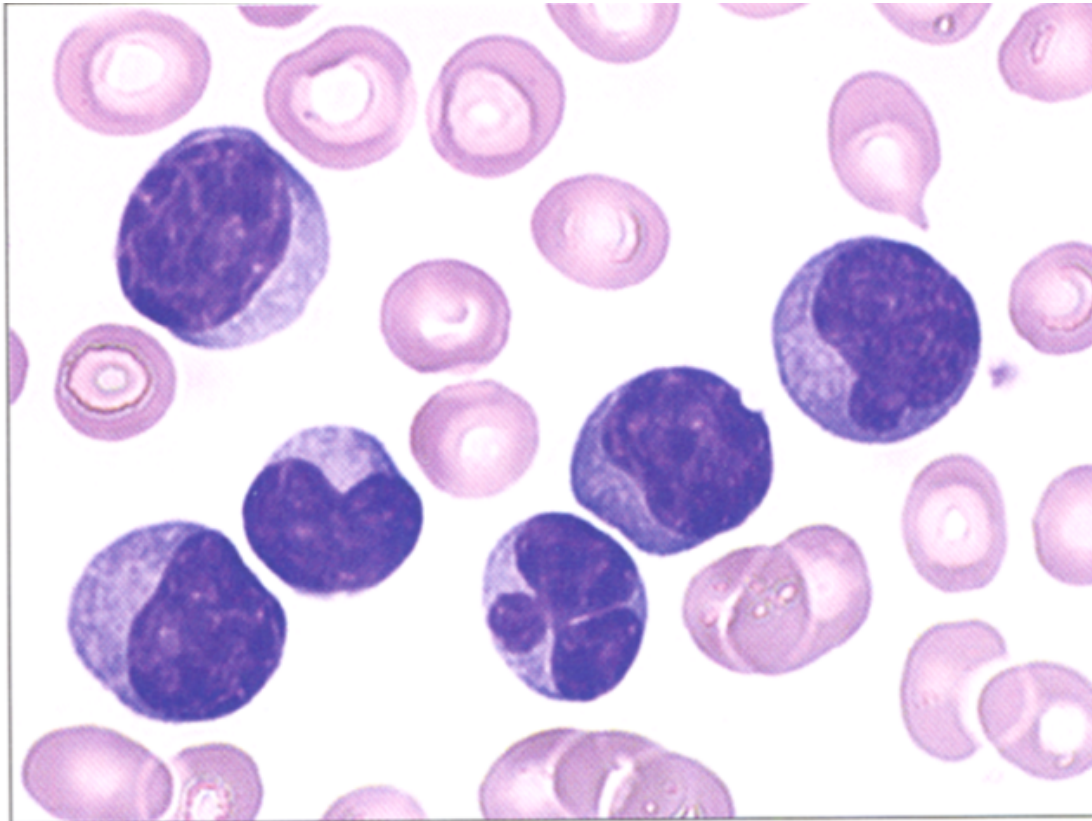
En cas de lymphocytose sanguine ou d'infiltrat lymphocytaire T de la moelle osseuse, il faut penser systématiquement au diagnostic chez des patients provenant de zone d'endémie HTLV-1.

##### ***(b) Clinique***

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

##### ***(c) Cytologie[116]***

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 (en fleur ou en trèfle). 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.



**Figure 60:** *Forme chronique hyperlymphocytaire: cellule de taille moyenne , à noyau irrégulier et chromatine dense<sup>[112]</sup>*

**(d) Immunophénotypage :**

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.

#### **d) Lymphome de Hodgkin**

Le Lymphome de Hodgkin est une hémopathie maligne caractérisée par la présence de cellules de Reed-Sternberg (CRS). Cette cellule est à la base du diagnostic de LH. Les études cliniques et biologiques ont démontré qu'il s'agissait d'une maladie lymphoïde regroupant deux entités bien différentes : lymphome de Hodgkin classique et lymphome hodgkinien nodulaire à prédominance lymphocytaire.[117]

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(*Annex4*), 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.[118]

##### **(1) Maladie de Hodgkin classique[119]**

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 sclérose nodulaire.

Les caractères morphologiques des cellules tumorales de la maladie de Hodgkin classique sont bien définis : la prolifération comprend d'une part, de grandes cellules mononuclées ressemblant à de grands immunoblastes avec des nucléoles volumineux et un cytoplasme basophile, appelées cellules de Hodgkin, et d'autre part, des cellules volumineuses à géantes avec un noyau multilobé, des nucléoles multiples et volumineux, un cytoplasme abondant et clair, appelées cellules de Reed-Sternberg (RS). Les cellules tumorales induisent des réactions cellulaires avec une population de cellules réactionnelles quantitativement très importante, dépassant largement le nombre de cellules tumorales. Les réactions cellulaires sont la base de la description des différentes variétés morphologiques de la maladie de Hodgkin classique.

L'immunophénotype des cellules tumorales est bien caractérisé : les cellules, qui n'expriment pas CD45 RA, expriment des antigènes habituellement présents dans les cellules lymphoïdes activées, tels que CD30, CD25, HLADR et CD71. Elles expriment fréquemment l'antigène CD15. Elles peuvent, dans environ 30 % des cas, exprimer CD20 et/ou CD79a. Les cellules tumorales sont entourées de lymphocytes T réactionnels CD3<sup>+</sup>, avec souvent un aspect de rosette

## **(2) Maladie de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire ou paragranulome de Poppema et Lennert [115]**

Cette entité était initialement incluse dans les classifications de la maladie de Hodgkin, dans le type à prédominance lymphocytaire, nodulaire. Le terme de paragranulome nodulaire a été introduit par Poppema et Lennert. Cette entité doit être clairement distinguée de la maladie de Hodgkin « classique » : elle est actuellement considérée comme une forme rare et indolente de lymphome B. Elle partage avec la maladie de Hodgkin classique la caractéristique de comporter un faible nombre de cellules tumorales dispersées parmi de nombreuses cellules réactionnelles.

La description morphologique comporte plusieurs particularités, l'une concernant l'aspect cytologique des cellules tumorales, l'autre l'architecture et enfin l'immunophénotype.

Les cellules tumorales ont un aspect caractéristique : elles sont grandes, avec un noyau volumineux, clair, polylobé (d'où le terme de noyau en « pop-corn ») comportant plusieurs nucléoles, de taille petite à moyenne. Des cellules de Sternberg peuvent être présentes.

Les cellules tumorales expriment les antigènes associés aux cellules B, essentiellement CD20 et CD79a. Elles expriment également CD45 RA, EMA et rarement CD30. Elles n'expriment pas CD15. Le virus EBV est absent.

Aucun cas d'infiltration médullaire par les cellules de lymphomes de Hodgkin n'a été diagnostiqué dans cette série.

### **7. Dyscrasies plasmocytaires**

Les dyscrasies plasmocytaires sont des maladies néoplasiques, ou potentiellement néoplasiques, liées à la prolifération clonale de plasmocytes sécréteurs d'immunoglobulines (*tableau 15*). Elles se caractérisent par la sécrétion de protéines immunologiquement homogènes (monoclonales) qui apparaissent en électrophorèse sous la forme de bandes discrètes correspondant à des immunoglobulines intactes ou incomplètes.[120]



**Tableau 15:** Troubles prolifératifs des plasmocytes <sup>[120]</sup>

- I. Gammopathies monoclonales précancéreuses
  - A. Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI)
  - B. GMSI associée à une leucémie lymphoïde chronique ainsi qu'à un lymphome non hodgkinien
  - C. Gammopathies biclonales et triclones de signification indéterminée
  - D. Protéinurie Bence-Jones idiopathique et GMSI à chaînes légères
  - E. Myélome multiple indolent
- II. Gammopathies monoclonales malignes
  - A. Myélome multiple et néoplasies apparentées (IgG, IgA, IgD, IgE et chaînes légères libres)
    - 1. Myélome multiple symptomatique
    - 2. Leucémie à plasmocytes
    - 3. Myélome ostéosclérotique (y compris le syndrome POEMS)
    - 4. Plasmocytome solitaire de l'os
    - 5. Plasmocytome extramédullaire solitaire
  - B. Macroglobulinémie de Waldenström (IgM)
- III. Maladies des chaînes lourdes (MCL)
  - A. MCL- $\gamma$
  - B. MCL- $\alpha$
  - C. MCL- $\mu$
- IV. Cryoglobulinémie (types I, II et III)
- V. Amylose à chaînes légères d'immunoglobulines

Ig = immunoglobulines; POEMS = polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, protéine M et lésions cutanées (*skin*).



**a) 1. MGUS / Gammopathie monoclonale de signification indéterminée :**

**(1) Définition**

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.[121]

**(2) Épidémiologie**

Plus de 50 % des patients chez lesquels une protéine M sérique est détectée ont une MGUS. La prévalence des MGUS dans la population générale augmente avec l'âge, passant d'environ 1 % chez les personnes de 50 à 60 ans à plus de 5 % après 70 ans. La prévalence ajustée selon l'âge est plus élevée chez les hommes que chez les femmes, et deux fois plus élevée chez les Noirs que chez les Blancs.

**(3) Diagnostic [121]**

La MGUS étant un diagnostic d'exclusion, il ne doit pas exister d'arguments cliniques et biologiques en faveur d'une hémopathie maligne. En particulier, les critères suivants doivent être réunis :

- Pic monoclonal inférieur à 30 g/l (à noter que dans les cas de MGUS à IgA ou IgM, le pic est généralement inférieur à 20 g/l) ;
- Absence d'une protéinurie de Bence-Jones ou protéinurie de Bence-Jones inférieure à 300 mg/24 h ;
- Absence de l'atteinte d'organes cibles imputable à la prolifération plasmocytaire, définie par l'absence de critères CRAB (hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie et lésions osseuses) :
  - Absence d'une hypercalcémie, définie par une calcémie corrigée supérieure ou égale à 115 mg/l ;

- Absence d'une insuffisance rénale, définie par une créatinine supérieure à 20 mg/l ou une clairance de la créatinine estimée inférieure à 40 ml/mn ;
- Absence d'une anémie normochrome, normocytaire, définie par une hémoglobine inférieure à 10 g/dl ou à plus de 2 g/dl en dessous de la normale inférieure ;
- Absence de lésions osseuses ostéolytiques ou d'une ostéopénie sévère ou de fractures pathologiques, imputables à la prolifération plasmocytaire ;
- Si un myélogramme a été réalisé, envahissement plasmocytaire médullaire inférieur à 10 %.

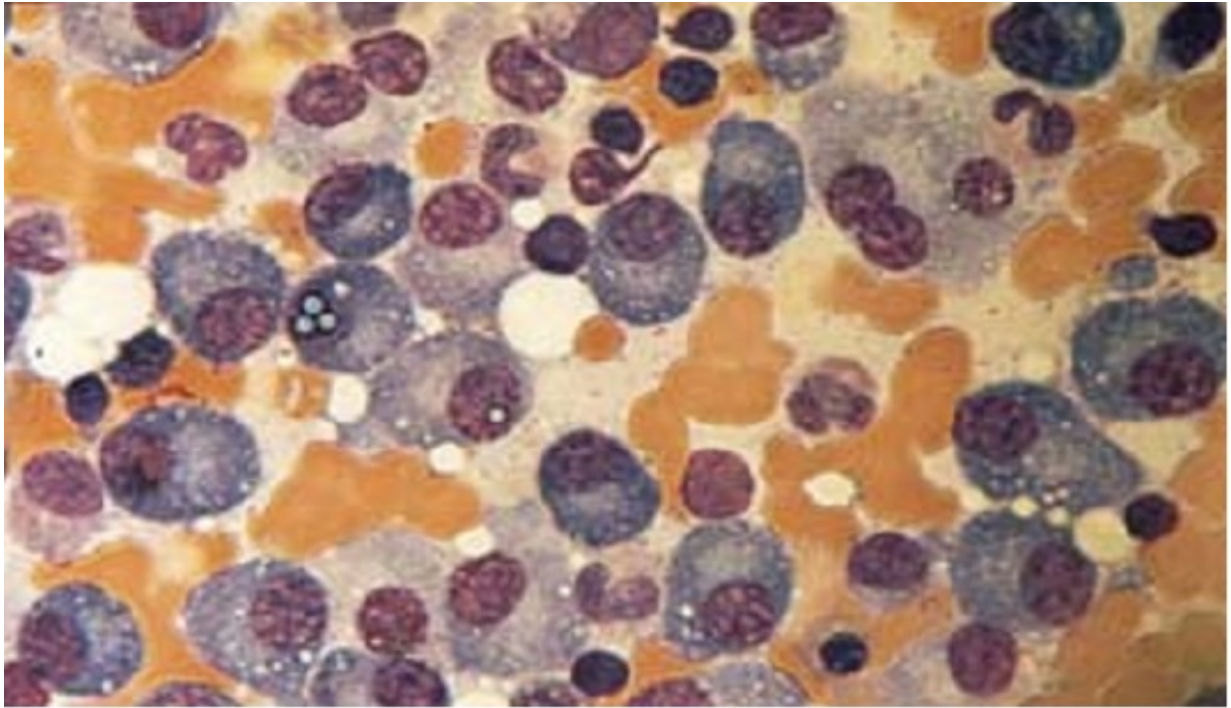
Enfin, ces paramètres ne doivent pas progresser significativement pendant 1 an, afin d'exclure un myélome multiple débutant.

## **b) Myélome multiple :**

### **(1) Définition**

Le myélome multiple est un cancer des plasmocytes caractérisé par une infiltration de la moelle osseuse entraînant une anémie et une destruction squelettique extensive, ce qui se manifeste par des douleurs et des fractures. Le myélome multiple est défini par la présence de 10 % ou plus de plasmocytes monoclonaux dans la moelle osseuse, une protéine M dans le sérum ou l'urine (sauf dans le cas du myélome non sécrétant), ainsi que des signes d'hypercalcémie, d'insuffisance rénale, d'anémie ou de lésions osseuses censées être liées à la prolifération plasmocytaire.[122]

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 à5%).



**Figure 61:** Myélome multiple, Un myélogramme montre une prédominance des plasmocytes <sup>[120]</sup>

**Tableau 16:** Critères diagnostiques des dyscrasies plasmocytaires [120]

| Dyscrasie                                                                                                           | Définition de la maladie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI)                                                        | Trois critères doivent être respectés :<br>1. Protéine monoclonale sérique (IgG, IgA ou IgM) < 3 g/dl<br>2. Plasmocytes monoclonaux dans la moelle osseuse < 10 %<br>3. Absence de troubles attribuables à une prolifération plasmocytaire anormale, comme hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie et lésions osseuses (ou, dans le cas de GMSI à IgM, absence d'anémie, de symptômes généraux, d'hyperviscosité, d'adénopathie ou d'hépatosplénomégalie)                                                                                                                                                                                                                            |
| Myélome multiple indolent (également appelé <i>myélome multiple asymptomatique</i> )                                | Deux critères doivent être respectés :<br>1. Protéine sérique monoclonale (IgG ou IgA) ≥ 3 g/dl et/ou ≥ 10 % de plasmocytes monoclonaux dans la moelle osseuse<br>2. Absence de troubles attribuables à une prolifération plasmocytaire anormale, comme lésions osseuses lytiques, anémie, hypercalcémie ou insuffisance rénale                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Myélome multiple                                                                                                    | Trois critères doivent être respectés, sauf indication contraire :<br>1. Plasmocytes monoclonaux dans la moelle osseuse ≥ 10 %<br>2. Présence d'une protéine monoclonale sérique et/ou urinaire (sauf chez les patients atteints d'un vrai myélome multiple non sécrétant)<br>3. Troubles attribuables à la maladie proliférative plasmocytaire sous-jacente, en particulier hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie ou lésions osseuses                                                                                                                                                                                                                                             |
| Macroglobulinémie de Waldenström                                                                                    | Deux critères doivent être respectés :<br>1. Gammopathie monoclonale IgM (indépendamment de la taille de la protéine M)<br>2. Infiltration lymphoplasmocytaire de la moelle osseuse > 10 % (généralement intertrabéculaire) par de petits lymphocytes d'aspect plasmacytoïde ou plasmocytaire et un immunophénotype caractéristique (IgM de surface, CD5 <sup>+</sup> /-, CD10 <sup>-</sup> , CD19 <sup>+</sup> , CD20 <sup>+</sup> , CD23 <sup>-</sup> ) qui exclut de manière satisfaisante les autres syndromes lymphoprolifératifs, notamment la leucémie lymphoïde chronique et le lymphome à cellules du manteau                                                                  |
| Macroglobulinémie de Waldenström indolente (aussi appelée <i>maladie de Waldenström latente ou asymptomatique</i> ) | 1. Protéine sérique monoclonale IgM ≥ 3 g/dl et/ou infiltration lymphoplasmocytaire de la moelle ≥ 10 %<br>2. Aucun trouble attribuable à une maladie lymphoplasmocytaire proliférative comme : anémie, symptômes généraux, hyperviscosité, adénopathies ou hépatosplénomégalie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Plasmocytome solitaire                                                                                              | Quatre critères doivent être respectés :<br>1. Lésion solitaire de tissu osseux ou mou prouvée par biopsie avec mise en évidence de plasmocytes monoclonaux<br>2. Moelle osseuse normale, c'est-à-dire sans plasmocytes monoclonaux<br>3. L'examen du squelette est normal ainsi que l'IRM de la colonne vertébrale et du bassin (sauf pour la lésion primaire solitaire)<br>4. Absence de troubles attribuables à une maladie plasmocytaire proliférative comme hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie ou lésions osseuses                                                                                                                                                         |
| Syndrome POEMS                                                                                                      | Quatre critères doivent être respectés :<br>1. Présence d'une maladie plasmocytaire monoclonale (presque toujours de type λ)<br>2. Neuropathie périphérique<br>3. L'une quelconque de ces 3 caractéristiques principales : lésions osseuses sclérotiques, maladie de Castleman, taux élevé du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (FCEV)<br>4. N'importe laquelle de ces 7 caractéristiques moins importantes : organomégalie, œdème, endocrinopathie (sauf diabète ou hypothyroïdie), altérations cutanées typiques, œdème papillaire, thrombocytose, polyglobulie<br>Les caractéristiques doivent avoir une relation temporelle entre elles, sans autre cause imputable |

Adapté de Rajkumar SV, Dispenzieri A, Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance, Waldenström macroglobulinemia, AL amyloidosis, and related plasma cell disorders : diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc. 2006 ; 81 : 693-703 ; et Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. Leukemia. 2009 ; 23 : 3-9.

Dans notre série, nous avons identifié 42 cas de dyscrasies plasmocytaires avec un âge moyen 66 ans et un sex-ratio de 2.2.

Les indications du myélogramme ont été dominées par le syndrome osseux avec gammopathie chez 19 cas, 4 cas sont arrivés au stade d'insuffisance rénale, 3 cas s'est présenté pour une hypercalcémie, 3 cas s'est présenté dans un tableau ostéocytolyse et les autres cas a été adressé pour des pancytopenies et bicytopenies.

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

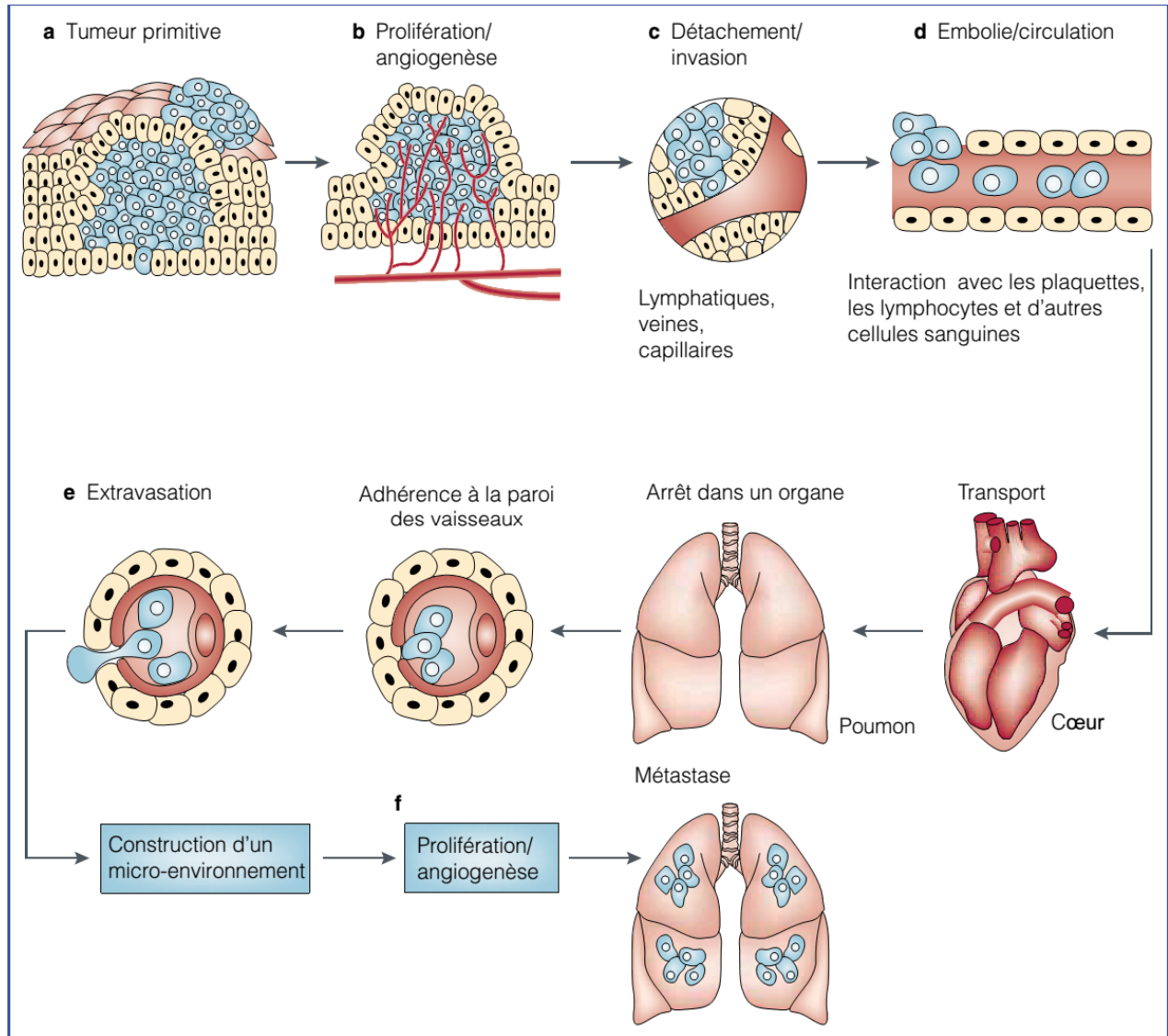
## **8. Métastases médullaires**

Le processus métastatique correspond à la dissémination de cellules à partir d'une tumeur primaire vers des organes à distance. Il s'apparente avant tout à une cascade non seulement dans la succession des étapes mais également dans la vision qu'on peut avoir d'un déchaînement de phénomènes et d'une irréductibilité des événements aboutissant à l'émergence de tumeurs secondaires.[123]

Il existe différentes étapes, maintenant bien répertoriées, dans le processus de la cascade métastatique :

- Les étapes dans la tumeur primaire : angiogenèse et prolifération de la tumeur principale, perte de l'adhésion cellulaire, capacité de mobilité et de diffusion ;
- Les étapes dans la circulation : entrée, survie et transport ;
- Les étapes dans les organes à distance : arrêt dans le tissu, extravasation, angiogenèse et prolifération (*Figure 62*).





**Figure 62:** Cascade métastatique : les différentes étapes se produisant successivement dans la tumeur primaire, dans la circulation et dans l'organe cible. L'angiogénèse est une étape indispensable non seulement à la croissance tumorale, mais également au développement de la métastase<sup>[123]</sup>

Les tumeurs solides de l'enfant ont pour particularités générales, outre leur évolutivité, un pouvoir métastatique notable, singulièrement dans la moelle osseuse. La recherche d'un envahissement à ce niveau a une particulière importance au moment du diagnostic pour la définition du stade, du pronostic et donc de l'intensité de la thérapeutique à proposer. Certaines tumeurs conservent un pronostic très défavorable en cas d'envahissement médullaire en dépit des progrès thérapeutiques les plus récents. D'autres pathologies malignes, en revanche, sont moins influencées dans leur pronostic par l'existence d'un envahissement médullaire initial, depuis la généralisation de chimiothérapies cytotoxiques agressives adaptées au risque.[124]

Deux méthodes d'exploration de la moelle osseuse sont actuellement utilisables. L'aspiration ou biopsie médullaire qui fournit seule une preuve irréfutable d'un envahissement médullaire en montrant la présence de cellules extrahématopoïétiques.

#### **a) Neuroblastome :**

##### **(1) Définition**

Le Neuroblastome est une tumeur embryonnaire se développant au niveau de la crête neurale du système nerveux sympathique. Elle siège le plus souvent en arrière du péritoine au niveau des glandes surrénales. Chez 60% des enfants, il existe des métastases dès le diagnostic situé essentiellement au niveau hépatique et osseux. Cette tumeur se caractérise par sa grande hétérogénéité, allant de la tumeur bénigne régressant spontanément à des formes agressives mettant en jeu le pronostic vital du patient. Bien qu'il s'agît d'une maladie rare, le neuroblastome reste la première cause de mortalité par cancer chez les patients de moins de 15 ans. [124]

##### **(2) Epidémiologique :**

Le neuroblastome est un cancer qui se développe aux dépens du système nerveux sympathique et représente 9% des cancers de l'enfant[125]. Il touche dans 98% des cas des enfants de moins de 6 ans et un tiers des cas sont découverts avant l'âge d'un an, dans notre série l'âge moyen est 4.85 ans.

Au Maroc, le neuroblastome vient en quatrième position après les leucémies, les lymphomes et les néphroblastomes[126], Dans notre expérience, le neuroblastome est représenté par 11 cas.

Son pronostic a été très amélioré, mais reste encore très sévère dans les formes métastatiques chez des enfants âgés de plus de 1 an.

### **(3) Pathologie**

Les neuroblastomes présentent une grande hétérogénéité clinique qui dépend de la localisation de la tumeur primaire ainsi que de la présence ou non de métastases. La tumeur primaire peut se situer tout le long du système nerveux sympathique, mais dans 65 à 70 % des cas, elle se trouve dans l'abdomen, le plus souvent au niveau de la glande surrénale. La tumeur primaire peut également se situer au niveau du thorax (17 à 30 % des cas), du cou ou du pelvis (5 à 10 % des cas). Les nourrissons présentent le plus souvent des tumeurs au niveau du thorax et du cou. Les métastases touchent essentiellement la moelle osseuse et les os (environ 50 % des cas), les ganglions lymphatiques (28 % des cas), le foie (22 %) et la peau (12 %). Les métastases au niveau des poumons et du cerveau sont rares au moment du diagnostic mais peuvent apparaître lors des récidives[127]. Au moment du diagnostic, le neuroblastome est soit localisé, soit métastatique.

#### ***(a) Les neuroblastomes localisés***

Lors du diagnostic, près de 40 % des patients présentent un neuroblastome localisé. Dans ces neuroblastomes, la tumeur est souvent asymptomatique. De ce fait, la maladie est souvent diagnostiquée par hasard. Les tumeurs situées au niveau de l'abdomen provoquent des douleurs abdominales et un inconfort. En cas d'augmentation brutale de la masse tumorale, la douleur devient plus forte et des saignements peuvent avoir lieu dans la tumeur ou à proximité. Les tumeurs situées dans le pelvis induisent des troubles de la miction et des problèmes intestinaux. Certaines tumeurs dites en sablier pénètrent le canal contenant la moelle épinière et provoquent des symptômes liés à la compression des racines nerveuses et de la moelle (troubles de la marche, de la miction et de la défécation). La neurochirurgie doit alors être associée à la chimiothérapie afin d'éviter que ces symptômes ne deviennent définitifs. [124]



Deux symptômes paranéoplasiques sont associés aux neuroblastomes localisés. La sécrétion de VIP (vasoactive intestinal peptide) provoque des diarrhées hydriques profuses et une hypokaliémie. Ces troubles, qui touchent 7 à 9 % des patients, disparaissent généralement après ablation de la tumeur. Le syndrome opsoclonus-myoclonus, caractérisé par des mouvements rapides des yeux et une ataxie, est également associé aux formes localisées. Les enfants présentant un neuroblastome localisé et le syndrome opsoclonus-myoclonus (2 à 4 % des cas) ont un devenir favorable. Cependant, 70 à 80 % de ces patients présentent des déficits neurologiques à long terme (retards cognitif et moteur, troubles du langage et du comportement). Il semble que ces déficits puissent être atténués grâce à la chimiothérapie ou à l'administration par voie intraveineuse de glucocorticoïdes, d'hormone adrénocorticotrope (ACTH) ou d'immunoglobulines IgG.

### ***(b) Les neuroblastomes disséminés***

Près de 60 % des patients présentent des métastases au moment du diagnostic. Ces patients ont souvent une fatigue générale. Les métastases touchant la moelle osseuse et les os peuvent provoquer des douleurs osseuses, une boiterie, une anémie ou des hémorragies. Des hématomes de l'orbite et un proptosis sont fréquents dans ces neuroblastomes métastatiques et sont dus à l'infiltration de la tumeur dans la cavité orbitale. Dans certains cas, les patients souffrent d'hypertension, qui peut être due à la compression d'une artère rénale. [124]

### ***(c) Les neuroblastomes de stade 4S***

Il existe une troisième grande catégorie de neuroblastome appelé stade 4S (S = spécial), qui représente environ 5 % des cas. Ces neuroblastomes sont caractérisés par une petite tumeur primaire localisée et des métastases au niveau du foie. La peau et la moelle osseuse peuvent également être touchées. Le syndrome de Pepper est une forme particulière de neuroblastome de stade 4S caractérisée par des métastases hépatiques très volumineuses, pouvant provoquer des difficultés respiratoires. Dans environ 30 % des cas, les neuroblastomes de stade 4S présentent la particularité de pouvoir régresser spontanément probablement par un phénomène d'apoptose. De ce fait, le taux de survie des patients est de 85 à 92 %. Cependant, certains de ces neuroblastomes présentent des caractéristiques biologiques défavorables et une progression tumorale rapide. Dans les cas de récives, ils se présentent alors comme des neuroblastomes disséminés. [128]

#### **(4) Diagnostic**

##### **❖ Diagnostic clinique** [124]

Les manifestations cliniques de neuroblastome sont très variables et dépend de la localisation de la tumeur primaire et la présence de métastases. Exceptionnellement, elles dépendent d'un syndrome paranéoplasique.

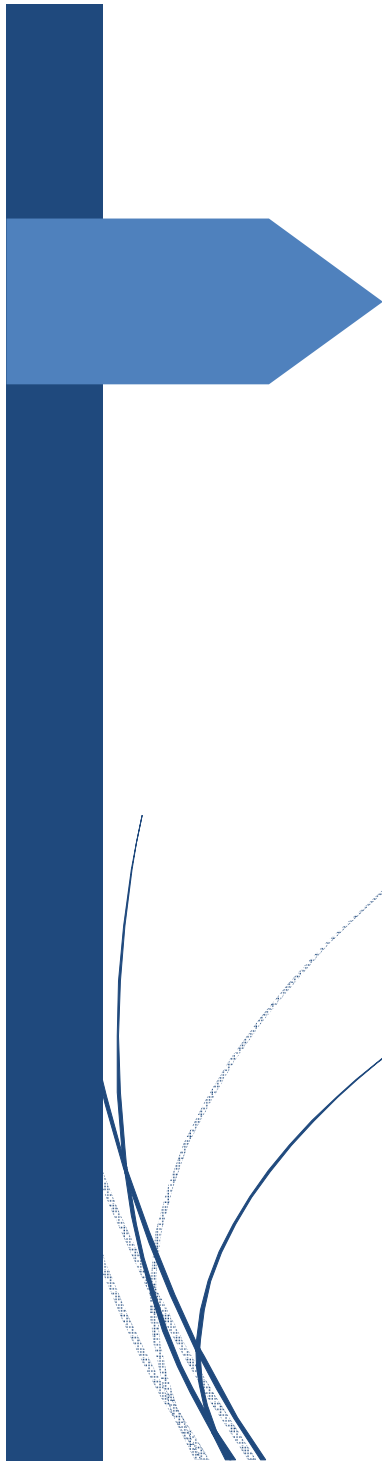
- **Symptômes en rapport avec la tumeur** : la tumeur peut être palpable ou bien créer une compression des organes avoisinants. Les tumeurs abdominales peuvent être diagnostiquées lors d'une échographie fortuite. Les tumeurs cervicales et thoraciques hautes peuvent se manifester par un myosis, un ptosis et une enophtalmie.
- **Symptômes en rapport avec les métastases** : les métastases permettent souvent le diagnostic initial. Elles peuvent être ostéomédullaires avec une altération de l'état général, des douleurs osseuses localisées ou diffuses. Les métastases orbitaires se manifestent par un hématome périorbitaire et une exophtalmie.
- **Symptômes en rapport avec syndrome paranéoplasique** : ils se manifestent par libération de Vasoactive Intestinal Peptide (VIP), entraînant des diarrhées aqueuses. Le syndrome paranéoplasique peut également se manifester par un syndrome opsomyoclonique (mouvements rapides, irréguliers et non contrôlés de l'œil) et une hypertension artérielle

##### **❖ Biologique**

Le diagnostic est réalisé grâce à des marqueurs biologiques comme l'acide homovanilique (HVA) et l'acide vanillylmendélique (VMA). En effet, l'augmentation dans les urines de ces substances dérivées des catécholamines est observée dans 90 à 95 % des cas. De plus, la quantité de ces molécules augmente avec la masse tumorale, ce qui permet de suivre l'évolution de la tumeur. La lactodeshydrogénase (LDH) est un autre marqueur biologique important puisque son taux augmente dans le sang dans 75 % des neuroblastomes. [124]

Le diagnostic est affiné grâce à des techniques d'imagerie. L'échographie permet de localiser les tumeurs situées au niveau de l'abdomen, du thorax ou du pelvis, alors que l'imagerie par résonance magnétique met en outre en évidence les compressions éventuelles de la moelle épinière. Les tumeurs osseuses sont visualisées grâce à la scintigraphie à la métaiodobenzyl-guanidine (MIBG) ou au  $Tc^{99}$ -diphosphonate

Le myélogramme et la biopsie ostéo-médullaire au niveau des crêtes iliaques antérieures et postérieures permettent de rechercher des métastases médullaires. Parmi les tumeurs présentant un envahissement ostéo-médullaire, l'étude cytologique est négative dans 10% des cas et seule l'étude histologique d'une biopsie permet de faire le diagnostic. Les recommandations actuelles sont de réaliser quatre myélogrammes et deux biopsies ostéomédullaires, (les métastases médullaires sont sous formes d'îlots disséminés, donc autant de prélèvements permettent d'avoir plus de chance d'en trouver).[129]



## *Recommendations*

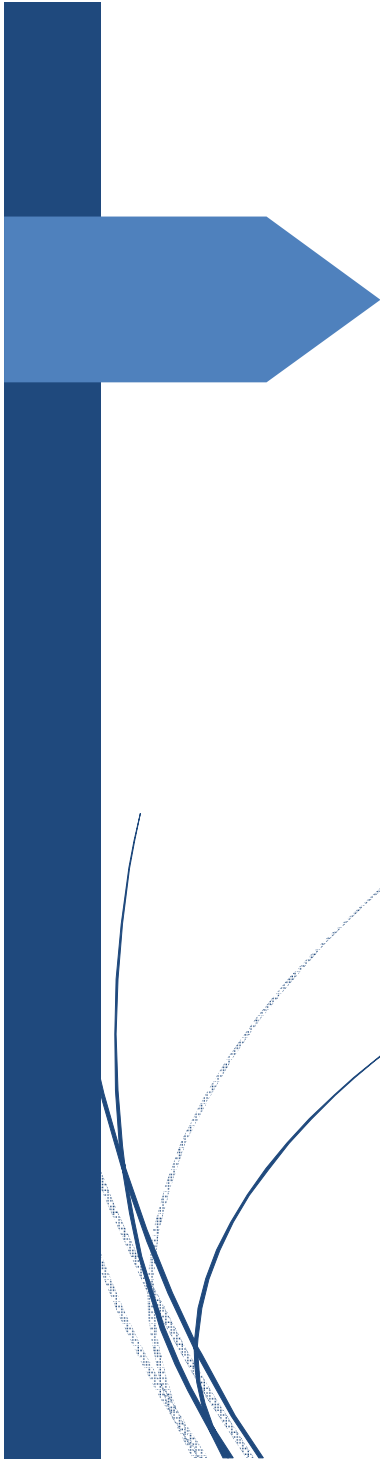
#### **IV. RECOMMANDATIONS**

Le myélogramme semble être un examen redouté aussi bien par les médecins que par les malades. Et pourtant il est de réalisation simple et peu coûteuse. La douleur qu'il semble susciter chez le malade relève plus du spectacle que de ce qu'il ressent réellement.

Devant la nécessité d'un diagnostic, la plainte passagère d'un malade n'est pas plus terrible que la souffrance sournoise et lente d'une pathologie non traitée.

Aussi, suggérons-nous les recommandations suivantes dans la pratique quotidienne du myélogramme :

- Vérifier que l'indication est correcte,
- Se rendre au lit du malade,
- Respecter les conditions de réalisation du myélogramme pour diminuer le pourcentage des moelles diluée
- Ne laisser aucun parent assister au prélèvement. Au besoin se faire aider par un infirmier ou un aide-soignant habitué à cet examen,
- Expliquer au malade la nécessité de cet examen et son caractère plus spectaculaire que douloureux.



## *Conclusion*

## V. CONCLUSION

Le myélogramme est un examen invasif, il est de réalisation simple et peu coûteuse. L'apport diagnostique du myélogramme 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 du myélogramme dans notre contexte, revoir l'apport de cet examen, souligner les difficultés rencontrées, formuler des recommandations permettant d'améliorer sa réalisation

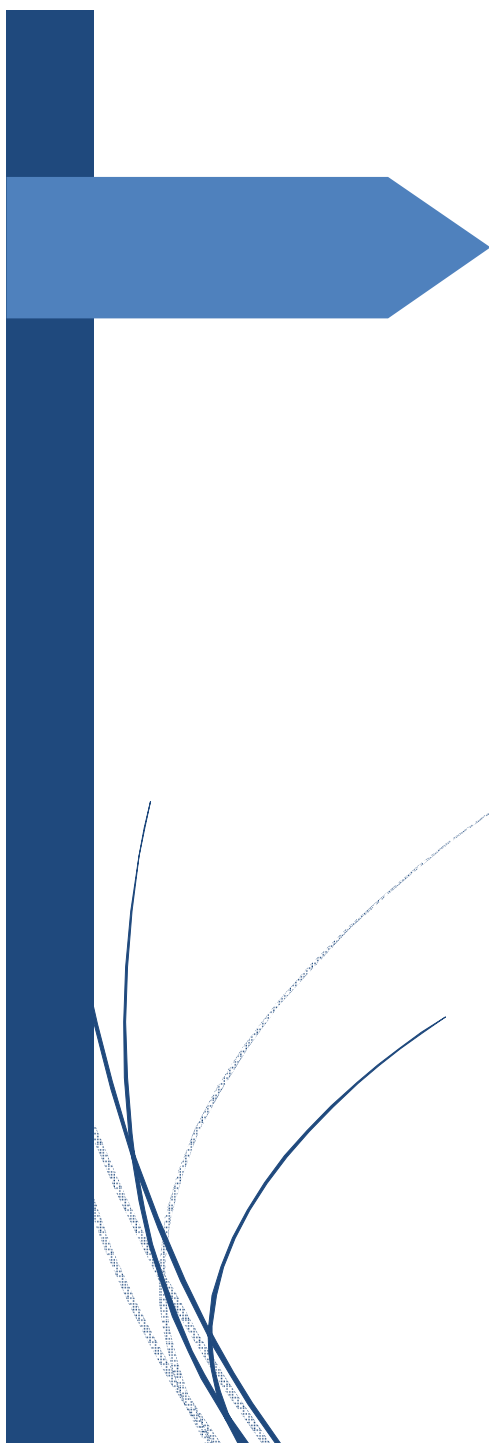
Même dans les cas où le myélogramme suffit à faire le diagnostic (leucémies aiguës par exemple), celui-ci s'inscrit maintenant toujours dans un panel d'analyses complémentaires permettant le diagnostic, la classification et l'évaluation du pronostic : cytométrie en flux, cytogénétique et biologie moléculaire.

En guise de conclusion, nous insistons sur les recommandations suivantes :

- Vérifier que l'indication est correcte.
- Préparer le plateau technique nécessaire.
- Respecter les conditions de réalisation du myélogramme pour diminuer le pourcentage des moelles diluées.
- Expliquer au malade la nécessité de cet examen et le préparer psychologiquement.
- Il est recommandé, pour le service ayant sollicité l'analyse du laboratoire d'hématologie de communiquer à ce dernier le résultat du diagnostic final du patient, afin que le laboratoire puisse garder une traçabilité des diagnostics, ce qui lui permettra d'entamer des évaluations sur le moyen et long terme.
- Réduire au maximum les indications du myélogramme 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 LMC, et essayer de dégager le maximum de renseignements.

- Ainsi il faut développer l'hématologie périphérique, et n'avoir recours au myélogramme qu'après avoir épuisé les autres examens peu invasifs et qui peuvent à eux seuls poser le diagnostic.
- Il faut surtout discuter entre les cliniciens, 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

### Données épidémiologiques :

- Age.....
- Sexe.....
- Service.....

### Données cliniques :

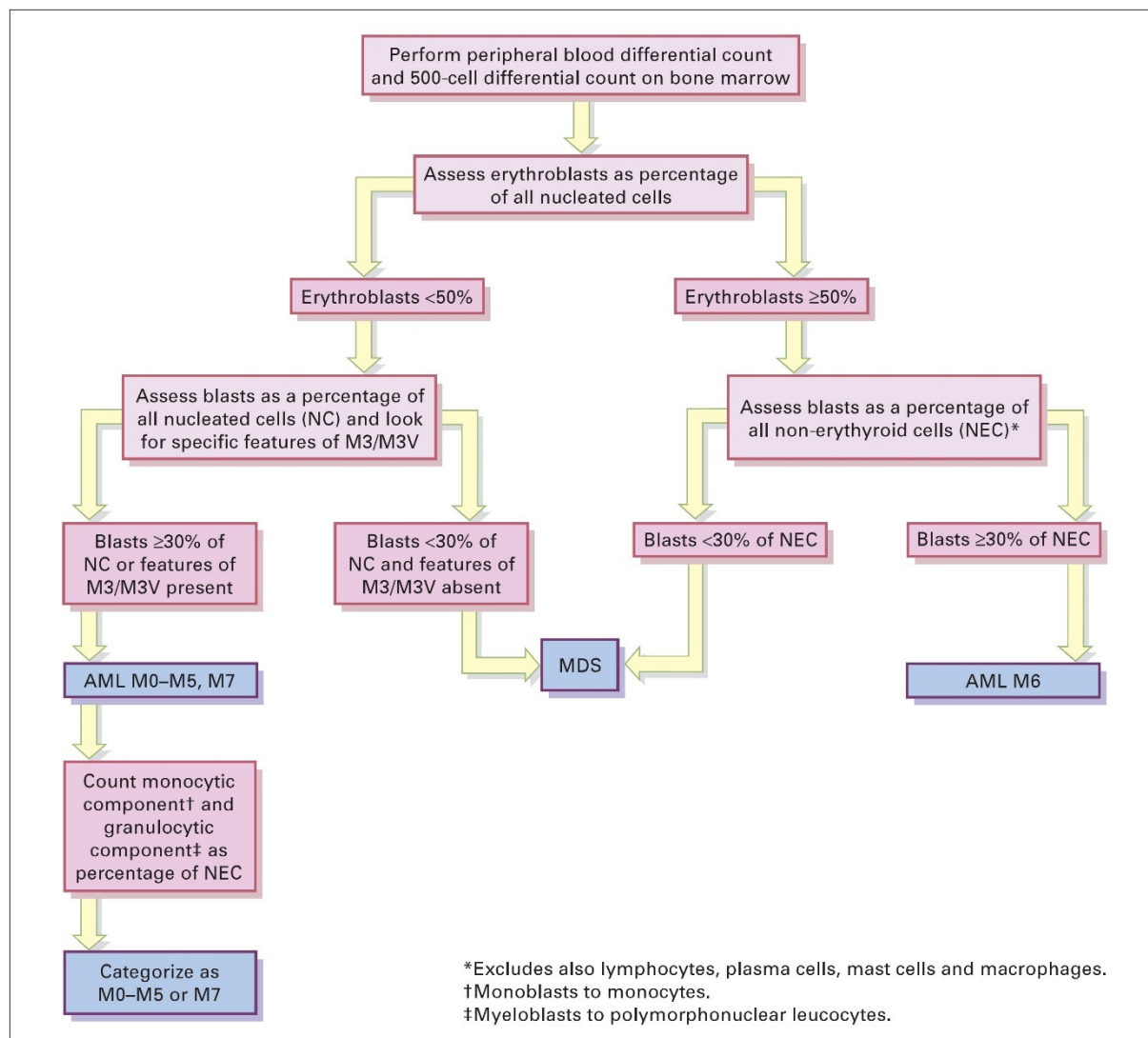
- Motif de consultation.....
- Syndrome d'insuffisance médullaire :
  - Anémie.....
  - Hémorragie.....
  - Fièvre.....
- Syndrome tumoral :
  - Splénomégalie.....
  - Hépatomégalie.....
  - Adénopathies.....
  - Hypertrophie gingivale.....
  - Douleurs osseuses.....
- Autres renseignements cliniques.....

### Données biologiques :

- **Hémogramme :**
  - Normal.....
  - Perturbé.....
    - Pancytopénie.....
    - Bicytopenie.....
    - Anémie normochrome normocytaire.....
    - Anémie hypochrome microcytaire.....
    - Thrombopénie.....
    - Hyperleucocytose.....
    - Autre .....  
.....
- **Myélogramme**
  - Richesse médullaire.....
  - Normal.....
  - Pathologique :
    - Mégaloblastose.....
    - Aplasie médullaire.....
    - LAM.....
    - LAL.....
    - LLC.....
    - LMC.....
    - SMD.....
    - Neuroblastome.....
    - Autre.....  
.....

## ANNEXE 2

Figure flow chart illustrating the diagnosis of AML and its distinction from the myelodysplastic syndromes (MDS), according to the FAB diagnostic criteria.



## ANNEXE 3

**Table 2. WHO classification and criteria for the myelodysplastic syndromes**

| Disease                                                                            | Blood findings                                                                                                      | Bone marrow findings                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Refractory anemia (RA)                                                             | Anemia<br>No or rare blasts                                                                                         | Erythroid dysplasia <i>only</i><br>< 5% blasts<br>< 15% ringed sideroblasts                                                       |
| Refractory anemia with ringed sideroblasts (RARS)                                  | Anemia<br>No blasts                                                                                                 | Erythroid dysplasia <i>only</i><br>≥ 15% ringed sideroblasts<br>< 5% blasts                                                       |
| Refractory cytopenia with multilineage dysplasia (RCMD)                            | Cytopenias (bicytopenia or pancytopenia)<br>No or rare blasts<br>No Auer rods<br>< 1 × 10 <sup>9</sup> /L monocytes | Dysplasia in ≥ 10% of cells in 2 or more myeloid cell lines<br>< 5% blasts in marrow<br>No Auer rods<br>< 15% ringed sideroblasts |
| Refractory cytopenia with multilineage dysplasia and ringed sideroblasts (RCMD-RS) | Cytopenias (bicytopenia or pancytopenia)<br>No or rare blasts<br>No Auer rods<br>< 1 × 10 <sup>9</sup> /L monocytes | Dysplasia in ≥ 10% of cells in 2 or more myeloid cell lines<br>≥ 15% ringed sideroblasts<br>< 5% blasts<br>No Auer rods           |
| Refractory anemia with excess blasts-1 (RAEB-1)                                    | Cytopenias<br>< 5% blasts<br>No Auer rods<br>< 1 × 10 <sup>9</sup> /L monocytes                                     | Unilineage or multilineage dysplasia<br>5% to 9% blasts<br>No Auer rods                                                           |
| Refractory anemia with excess blasts-2 (RAEB-2)                                    | Cytopenias<br>5% to 19% blasts<br>Auer rods ±<br>< 1 × 10 <sup>9</sup> /L monocytes                                 | Unilineage or multilineage dysplasia<br>10% to 19% blasts<br>Auer rods ±                                                          |
| Myelodysplastic syndrome, unclassified (MDS-U)                                     | Cytopenias<br>No or rare blasts<br>No Auer rods                                                                     | Unilineage dysplasia in granulocytes or megakaryocytes<br>< 5% blasts<br>No Auer rods                                             |
| MDS associated with isolated del(5q)                                               | Anemia<br>< 5% blasts<br>Platelets normal or increased                                                              | Normal to increased megakaryocytes with hypolobated nuclei<br>< 5% blasts<br>No Auer rods<br>Isolated del(5q)                     |

## ANNEXE 4

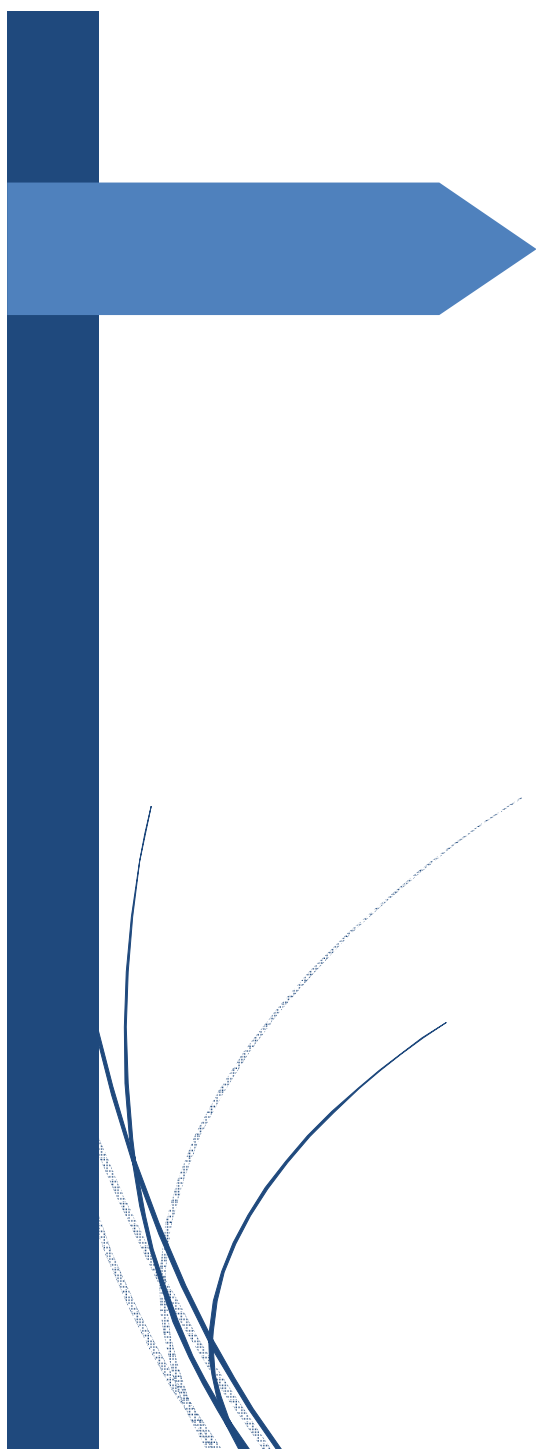
Tableau I – Classification OMS révisée 2016 des tumeurs du tissu lymphoïde.

| Néoplasies lymphoïdes B matures                                                                            | Néoplasies lymphoïdes T et NK matures                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Leucémie lymphoïde chronique / Lymphome lymphocytaire                                                      | Leucémie polylmphocytaire T                                                        |
| Lymphocytose B monoclonale *                                                                               | Leucémie T à grands lymphocytes à grains (LGL)                                     |
| Leucémie pro-lymphocytaire B                                                                               | Syndrome lymphoprolifératif chronique à cellules NK                                |
| Lymphome de la zone marginale splénique                                                                    | Leucémie agressive à cellules NK                                                   |
| Leucémie à tricholeucocytes                                                                                | Lymphome T EBV+ systémique de l'enfance*                                           |
| Lymphome / Leucémie B splénique, non classable                                                             | Syndrome lymphoprolifératif de type hydroa vacciniforme-like*                      |
| Lymphome B diffus à petites cellules de la pulpe rouge splénique                                           | Leucémie/Lymphome T de l'adulte                                                    |
| Leucémie à tricholeucocytes - variant                                                                      | Lymphome NK/T extraganglionnaire, de type nasal                                    |
| Lymphome lymphoplasmocytaire                                                                               | Lymphome T associé à une entéropathie                                              |
| Macroglobulinémie de Waldenström                                                                           | Lymphome T monomorphe épithéliotrope intestinal*                                   |
| Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) IgM*                                          | Syndrome lymphoprolifératif T indolent du tube digestif*                           |
| Maladie des chaînes lourdes Mu                                                                             | Lymphome T hépatosplénique                                                         |
| Maladie des chaînes lourdes gamma                                                                          | Lymphome T sous cutané de type panniculite                                         |
| Maladie des chaînes lourdes alpha                                                                          | Mycosis fungoïdes                                                                  |
| Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) IgG/IgA*                                      | Syndrome de Sézary                                                                 |
| Myélome multiple                                                                                           | Syndromes lymphoprolifératifs T CD30+ primitifs cutanés                            |
| Plasmocytome solitaire osseux                                                                              | Papulose lymphomatoïde                                                             |
| Plasmocytome extra-osseux                                                                                  | Lymphome à grandes cellules anaplasiques primitif cutané                           |
| Maladie des dépôts d'immunoglobuline monoclonaux*                                                          | Lymphome T gamma delta primitif cutané                                             |
| Lymphome de la zone marginale extra-ganglionnaire du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT)          | Lymphome T CD8+ cytotoxique agressif épidermotrope, primitif cutané                |
| Lymphome de la zone marginale ganglionnaire                                                                | Lymphome T CD8+ acral primitif cutané*                                             |
| Lymphome de la zone marginale ganglionnaire de type pédiatrique                                            | Syndrome lymphoprolifératif T CD4+ à cellules petites et moyennes primitif cutané* |
| Lymphome folliculaire                                                                                      | Lymphome T périphérique, NOS                                                       |
| Néoplasie folliculaire in situ*                                                                            | Lymphome T angioimmunoblastique                                                    |
| Lymphome folliculaire de type duodénal*                                                                    | Lymphome T folliculaire*                                                           |
| Lymphome folliculaire de type pédiatrique*                                                                 | Lymphome T périphérique ganglionnaire de phénotype TFH*                            |
| Lymphome à grandes cellules B avec réarrangement de IRF4*                                                  | Lymphome à grandes cellules anaplasiques, ALK+                                     |
| Lymphome centro-folliculaire cutané primitif                                                               | Lymphome à grandes cellules anaplasiques, ALK-*                                    |
| Lymphome à cellules du manteau                                                                             | Lymphome à grandes cellules anaplasique, associé à un implant mammaire*            |
| Néoplasie à cellules du manteau in situ*                                                                   |                                                                                    |
| Lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL), sans autre spécificité (NOS)                                 |                                                                                    |
| de type B du Centre germinatif*                                                                            |                                                                                    |
| de type Activé B*                                                                                          |                                                                                    |
| Lymphome à grandes cellules B riche en lymphocytes T/histiocytes                                           |                                                                                    |
| DLBCL primitif du système nerveux central                                                                  |                                                                                    |
| DLBCL primitif cutané, de type jambe                                                                       |                                                                                    |
| DLBCL EBV+, NOS*                                                                                           |                                                                                    |
| Ulcère cutanéomuqueux EBV+*                                                                                |                                                                                    |
| DLBCL associé à une inflammation chronique                                                                 |                                                                                    |
| Granulomatose lymphomatoïde                                                                                |                                                                                    |
| Lymphome à grandes cellules B primitif du médiastin (thymique)                                             |                                                                                    |
| Lymphome à grandes cellules B intravasculaire                                                              |                                                                                    |
| Lymphome à grandes cellules B ALK positif                                                                  |                                                                                    |
| Lymphome plasmablastique                                                                                   |                                                                                    |
| Lymphome des séreuses                                                                                      |                                                                                    |
| DLBCL HHV8+, sans autre spécificité*                                                                       |                                                                                    |
| Lymphome de Burkitt                                                                                        |                                                                                    |
| Lymphome Burkitt-like avec aberration 11q                                                                  |                                                                                    |
| Lymphome B de haut grade avec réarrangement de MYC et BCL2 et/ou BCL6*                                     |                                                                                    |
| Lymphome B de haut grade, NOS*                                                                             |                                                                                    |
| Lymphome B inclassable, avec des aspects intermédiaires entre un DLBCL et un lymphome de Hodgkin classique |                                                                                    |

| Lymphomes de Hodgkin                                       |
|------------------------------------------------------------|
| Lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire |
| Lymphome de Hodgkin classique                              |
| Lymphome de Hodgkin classique scléro-nodulaire             |
| Lymphome de Hodgkin classique riche en lymphocytes         |
| Lymphome de Hodgkin classique à cellularité mixte          |
| Lymphome de Hodgkin classique en déplétion lymphoïde       |

| Syndromes lymphoprolifératifs post transplantation (PTLD) |
|-----------------------------------------------------------|
| PTLD de type hyperplasie plasmocytaire                    |
| PTLD de type mononucléose infectieuse                     |
| PTLD de type hyperplasie lymphoïde folliculaire floride*  |
| PTLD de type polymorphe                                   |
| PTLD de type monomorphe (de type lymphoïde B, T ou NK)    |
| PTLD de type lymphome de Hodgkin classique                |

Les Entités provisoires sont en italique ; les modifications par rapport à la classification OMS 2008 comportent un astérisque (\*).



## *Résumé*

## RESUME

**Titre :** L'apport du myélogramme dans le diagnostic des hémopathies : expérience du laboratoire central d'hématologie de l'Hôpital Ibn Sina Rabat

**Auteur :** EL-HAMDAOUI Omar

**Mots clés :** myélogramme, Hémopathies, leucémie, lymphome

Le diagnostic des hémopathies est fondé sur des arguments cliniques et biologiques, l'objectif de ce travail est de décrire la qualité, les indications et l'apport diagnostic des myélogrammes adressés au laboratoire central d'hématologie de l'hôpital Ibn Sina de Rabat.

Nous présentons le bilan d'une étude rétrospective sur l'apport du myélogramme dans le diagnostic des hémopathies faite au laboratoire central d'hématologie de l'hôpital Ibn Sina de Rabat sur une période d'une année de janvier 2016 à décembre 2016.

La prévalence des hémopathies était de 37% avec une légère prédominance masculine 55%, et un âge moyen de 14 ans avec des âges extrêmes se situant entre 2 mois et 92 ans, dont les indications ont été dominées par les perturbations de l'hémogramme (41%), alors que 14% des ponctions étaient ininterprétables.

Durant cette période, les LA ont représenté 32% de l'ensemble des pathologies malignes diagnostiquées au laboratoire, dont 58% lymphoïdes, 42% myéloïdes, contre 15 cas de LMC (3.65%), 7 cas de LLC (1.7%) et un seul cas de leucémie à tricholeucocytes et de lymphome à cellules du manteau, Le SMD est représenté par 10 cas soit 2.5%, 14 cas d'aplasie médullaire (3.5%) et 42 cas de plasmocytose médullaire (10%). 20% des cas avaient une dysmyélopoïèse (80 cas) et 4% une métastase osseuse dont 11 cas de neuroblastome et 5 cas de lymphome de Burkitt.

L'apport diagnostic du myélogramme s'arrête sur sa bonne interprétation qui est, à son tour directement liée à la rigueur de sa réalisation, dans cette étude on a pu formuler des recommandations permettant d'améliorer la réalisation de cet examen et souligner les difficultés rencontrées.

## ABSTRACT

**Title:** The contribution of the bone marrow aspiration in the diagnosis of hematological diseases: experiment at Central Laboratory of Hematology ibn Sina Rabat.

**Author:** EL-HAMDAOUI Omar

**Keywords:** bone marrow aspiration, hemopathies, Leukemia, Lymphoma

The diagnosis of hemopathies is based on clinical and biological arguments. The objective of this work was to describe the quality, indications and diagnostic contribution of the bone marrow aspiration addressed to the central laboratory of hematology of Ibn Sina hospital in Rabat.

We present the results of a retrospective study on the contribution of the bone marrow aspiration to the diagnosis of hemopathies made at the central laboratory of hematology of the hospital Ibn Sina of Rabat over a period of one year from January 2016 to December 2016.

The prevalence of hemopathies was 37% with a slight male predominance of 55%, and an average age of 14 with extreme ages ranging from 2 months to 92 years, the indications of which were dominated by hemogram disturbances (41%). that 14% of punctures were uninterpretable.

During this period, Acute leukemia accounted for 32% of all malignant pathologies diagnosed in the laboratory, 58% lymphoid, 42% myeloid, 15 cases of CML (3.65%), 7 cases of CLL (1.7%), and a single case for each of hairy cell leukemia and mantle cell lymphoma, The myelodysplastic syndrome is represented by 10 cases, 14 cases of medullary aplasia (3.5%) and 42 cases of bone marrow plasmacytosis (10%). 20% of cases had dysmyelopoiesis (80 cases) and 4% bone metastasis, including 11 cases of neuroblastoma and 5 cases of Burkitt's lymphoma.

The diagnostic contribution of the bone marrow aspiration stops on its good interpretation which is, in turn directly linked to the rigor of its realization, in this study recommendations could be made to improve the performance of this review and underline the difficulties encountered.



## الملخص

**العنوان:** مساهمة فحص النخاع في تشخيص أمراض الدم: تجربة المختبر المركزي لأمراض الدم مستشفى ابن سينا بالرباط

**الكاتب:** الحمداوي عمر

**كلمات البحث:** فحص النخاع، امراض الدم، اللوكيميا، لمفومة

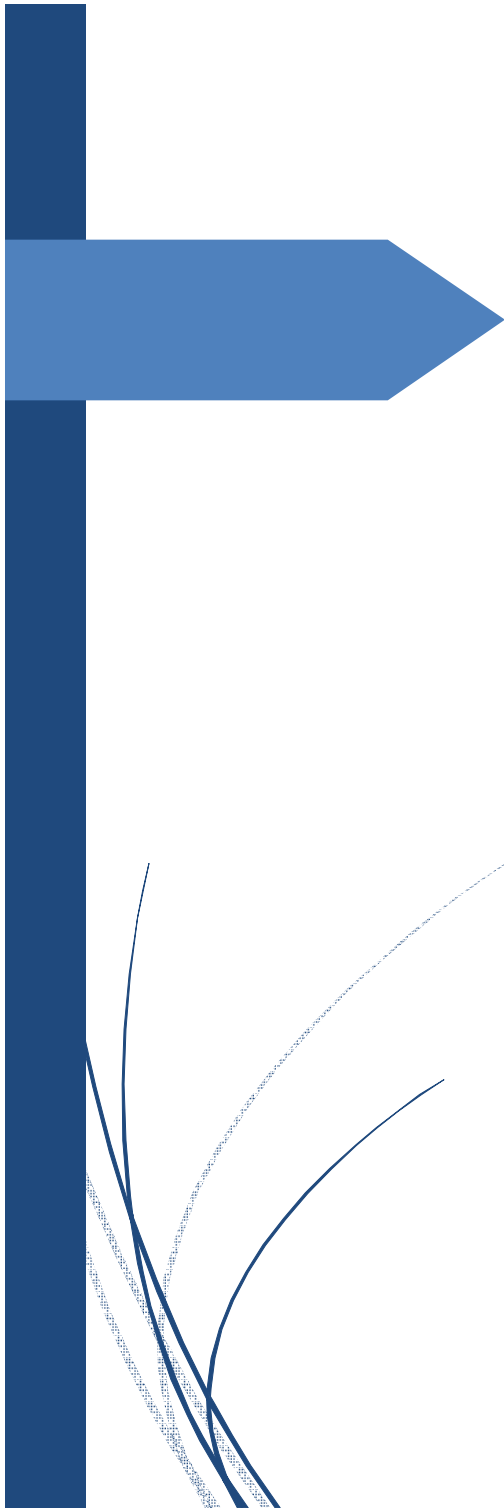
يستند تشخيص امراض الدم عل الحجاج السريرية والبيولوجية. الهدف من هذا العمل هو وصف جودة دواعي الاستعمال والمساهمة التشخيصية لفحص النخاع العظمي المرسل إلى المختبر المركزي لعلم الدم بالمركز الإستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط.

نقدم نتائج دراسة بأثر رجعي تهدف الى استخلاص فائدة فحص النخاع العظمي في تشخيص أمراض الدم التي أجريت في المختبر المركزي لأمراض الدم في المستشفى الجامعي ابن سينا بالرباط على مدى سنة واحدة من يناير 2016 إلى ديسمبر 2016

إن انتشار أمراض الدم هو 37% مع هيمنة طفيفة للذكور بنسبة 55%، ومتوسط عمر 14 سنة مع الأعمار القصوى تتراوح بين شهرين و92 عاما هيمنت اضطرابات الصيغة الدموية على دواعي الاستعمال (41%)، غير ان 14% من فحوصات النخاع كانت غير قابلة للتحليل.

خلال هذه الفترة مثلت اللوكيميا الحادة 32% من مجموع امراض الدم التي تم تشخيصها في المختبر 58% منها لمفاوي و42% نقوي. ثم تشخيص 15 حالة لوكيميا نقوية مزمنة و 7 حالات لوكيميا لمفاوية مزمنة وحالة واحدة لكل من اللوكيميا مشعرة الخلايا و لمفوما خلايا المعطف. ثم تسجيل 10 حالات من متلازمة خلل التنسج النقوي و14 حالة لفقر الدم اللاتنسجي. 41 حالة كانت عبارة عن نخاع عظم تفاعلي و42 حالة ارتفاع نخاعي للخلايا البلازمية. 20% من المرضى شخص لديهم خلل في تكون النقويات و4% انبثاث للعظم بما في ذلك 11 حالة ورم ارومي عصبي و5 حالات لمفومة بيركت.

تتوقف المساهمة التشخيصية لفحص النخاع على تفسيره الجيد الذي يرتبط بدوره بدقة تحقيقه، في هذه الدراسة ثم تقديم توصيات لتحسين أداء هذه المراجعة وإبراز الصعوبات التي واجهتها. حتى في الحالات التي يكون فيها فحص النخاع كافي لإجراء التشخيص فإنه من الضروري اللجوء الى تحليلات تكميلية.



## *Références*

1. SCHVED J.F. Hématopoïèse, cellules souches et précurseurs hématopoïétiques. Association pour le développement de l'hématologie et de la transfusion [en ligne].2008 [consulté le 27 février 2011]. Disponible sur : <http://www.adhet.org/pages/enseignements/hematologie.html>
2. BINET C, DOMENECH J, HERAULT O. Cellules souches hématopoïétiques : Propriétés, description des différents types, schéma de l'hématopoïèse. Université de Tours [en ligne]. 2004 [consulté le 20 mars 2017]. <http://fmc.med.univ-tours.fr/Pages/Hemato/DES/A1.pdf>
3. CHARPENTIER, A. Myélogramme normal chez l'adulte. Biologie médicale, 2012, vol. 12, no 41, p. 0-1.
4. Fatine Nabil Abdelraheem Hamza. L'apport du myélogramme dans le diagnostic des hémopathies À propos de 100 cas. Thèse de médecine.universite cadi ayyad faculte de medecine et de pharmacie marrakech;2013,120 p.
5. OUATTARA, S., DANHO, B., KONÉ, M., et al. La pratique du myélogramme au CHU de Treichville: bilan de 19 années d'activité. Médecine d'Afrique noire, 2000, vol. 47, no 5.
6. LETESTU, R. et VALENSI, F. La ponction aspiration médullaire à visée diagnostique. In : Annales de biologie clinique. 2003. p. 655-665.
7. Société Française d'Hématologie Société Française d'Hématologie. Guide de bonnes pratiques des ponctions médullairesJuin 2003. [https://www.chu-guadeloupe.fr/gallery\\_files/site/599/601/1151/1185.pdf](https://www.chu-guadeloupe.fr/gallery_files/site/599/601/1151/1185.pdf). consulté le 31 mars 2017
8. Isabelle SUDAKA, Recommandations pour la réalisation et l'envoi d'un myélogramme LABO-HEM-IN-045 VERSION 003 ;24/01/2016

9. 17ème journée nationale sur les dispositifs médicaux, Europharmat. Biopsie de moelle osseuse. Nantes, 2007, 27 p.
10. Le bon usage des antiseptiques, manuel 2013 CCLIN sud ouest
11. (Snbh) Arrêté du 3 janvier 2006 fixant le contenu de la formation requise des pharmaciens biologistes pour effectuer les prélèvements de moelle osseuse en vue d'analyses de biologie médicale et les conditions de délivrance de l'attestation de formation mentionnée à l'article R.6211-31-1 du code de la santé publique ([www.snbh.asso.fr/loi/a030106.htm](http://www.snbh.asso.fr/loi/a030106.htm) visité le 16 février 2016).
12. GILLES, E. Le myélogramme. Revue du Praticien, 1989, vol. 78, p. 61-62.
13. Echantillons Biologiques : phase préanalytique et prélèvements en biologie Ed. Elsevier octobre 1998.
14. Lee SH, Erber WN, Porwit A, Tomonaga M, Peterson LC, International council for standardization in hematology, ICSH guidelines for the standardization of bone marrow specimens and reports. Int J Lab Hematol 2008; 30: 349-64.
15. Piaton, E., et al. "Guidelines for May-Grünwald–Giemsa staining in haematology and non gynaecological cytopathology: recommendations of the French Society of Clinical Cytology (SFCC) and of the French Association for Quality Assurance in Anatomic and Cytologic Pathology (AFAQAP)." Cytopathology 27.5 (2016): 359-368.
16. CHARPENTIER, A. Coloration de Perls.2010
17. Charpentier A. Myélogramme normal chez l'adulte. EMC Biologie médicale 2012;7(1):1-12 [Article 90–15–0098–A].
18. Laboratoire d'Hématologie cellulaire - Faculté de Médecine et CHU (Pr Marc Zandecki) - Angers - France. [www.hematocell.fr](http://www.hematocell.fr) consulté le 15/04/2017
19. SÉBAHOUN, G. et HORSCHOWSKI, N. Cytologie et histologie médullaires normales. EMC.
20. Ching-Hon Pui Childhood leukemia Cambridge University Press 1999

21. Valensi, F .Classification des leucémies aiguës.Apport des propositions de l'Organisation mondiale de la santé Encyclopédie Médico-Chirurgicale 13-018-G-05
22. French- American -British (FAB) cooperative group.Proposals for the classification of acute leukaemias.BritJHaemat 1976; 33: 451-458
23. H .Merle-Berol,M.Le garff-Traverni Immunophénotypage des hémopathies malignes par cytométrie en flux EMC 2008 /13-000-L-10
24. Claude P.Biologie moléculaire et leucémies aiguës Revue Française des Laboratoires, juin 2002, N ° 344
25. Marina Casselyn. Un grand pas vers la compréhension des Leucémies aiguës myéloïdes. BIOFUTUR.Février 2006
26. Huntly B. J et Gilliland D. G.Leukaemia stem cells and the evolution of cancerstem-cell research (2005). Nat Rev Cancer 5, 311-321.
27. Wilson A et Trumpp A. Bone-marrow haematopoietic-stem-cell niches. Nat Rev Immunol (2006) 6, 93-106.
28. Hess D. A, Meyerrose T. E, Wirthlin L, Craft T. P, Herrbrich P. E, Créer M. H, et Nolta J. A. Functional characterization of highly purified human hematopoietic repopulating cells isolated according to aldehyde dehydrogenase activity (2004). Blood 104, 1648-1655.
29. Larsen C. Physiopathologie des leucémies aiguës : des avancées significatives. Bull Cancer vol. 94, n° 10, octobre 2007
30. Mullighan CG, Goorha S, Radtke I, et al. Genome wide analysis of genetic alterations in acute lymphoblastic leukaemia. Nature 2007, 446: 758-64.
31. Bories D.Mécanismes de la leucémogenèse univ Paris IV 2007
32. Jordan C. T et Guzman M. L. Mechanisms controlling pathogenesis and survival of leukemic stem cells. Oncogene (2004). 23, 7178-7187.

33. Passegue E, Jamieson C. H, Ailles L. E, et Weissman I. L. Normal and leukemic hematopoiesis: are leukemias a stem cell disorder or a reacquisition of stem cell characteristics? *Proc Natl Acad Sci* (2003) U S A 100 Suppl 1, 11842-11849.
34. Howard SC, Metzger ML, Wilimas JA et al, Childhood Cancer Epidemiology in Low Income Countries *Cancer*. 2008 Feb 1;112(3):461-72.
35. Jacquota A, Bernardb F, Dupontc M, Taviauxc S, Guyotb D, Plana O, Badra M, Montoyaa F, Cambonia G, Picauda JC, Leucémie aiguë lymphoblastique néonatale : une affection rare à révélation immédiate en salle de naissance. *Archives de pédiatrie* 14 (2007) 887–889
36. Harif M, Le cancer chez l'enfant : Aspects pratiques, Ouvrage édité avec le soutien de la Fondation Sanofi-Espoir (2002)
37. Nafil H, Tazi I, Faez S, Benchemsi N. Profil cytologique des leucémies aiguës à Casablanca, Laboratoire d'hématologie, CHU Ibn-Rochd, *J. Afr. Cancer* 2011.
38. Wartenberg D, Groves FD, et Adelman AS, 2008. Acute Lymphoblastic Leukemia: Epidemiology and Etiology. In: Estey EH, Faderl SH & Kantarjian HM (eds.) *Hematologic Malignancies - Acute Leukemias*. Springer , Berlin Heidelberg New York. 294pps.
39. Clemont ferrand, Leucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant- diagnostic, pronostic et traitement- Plantoz Mars 2008.
40. Gosselin P, Simons K, Verschaeve L, Van Nieuwenhuyse A, Childhood Cancer & Environment Institut Scientifique de Santé Publique, Bruxelles 2008.
41. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M, Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin* 51:15–36.

42. Botton S, P. Fenaux, B. Quesnel .Facteurs pronostiques des leucémies aiguës et des lymphomes : Réanimation 2002 ; 11 : 306-16. Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS. 2002.
43. Patte C, Auperin A, Michon J, Behrendt H, Leverger G, Frappaz D, Lutz P, Coze C, Perel Y, Raphael M, Terrier-Lacombe M.J, The Societ~ française d'oncologie pédiatrique LMB89 protocole : highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia, Blood 97 ,2001, 3370-3379.
44. Forman D, Stockton D, Moller H, et al (2003) Cancer prevalence in the UK: results from the Europrevall study. Ann Oncol 14:648–54
45. JUNG, Kyu-Won, WON, Young-Joo, KONG, Hyun-Joo, et al. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival and prevalence in 2010. Cancer research and treatment: official journal of Korean Cancer Association, 2013, vol. 45, no 1, p. 1.
46. Linet MS, Wacholder S, Zahm SH, Interpreting epidemiologic research: Lessons from studies of childhood cancer. Pediatrics (2003), 112:218–232.
47. Chow EJ, Puumala SE, Mueller BA, et al. Childhood cancer in relation to parental race and ethnicity: a 5-state pooled analysis. Cancer 2010;116:3045-53.
48. Virchow R. Zur pathologischen physiologie des Blutes. Arch Path Anat Klin Med 1849;2: 587 –89  
<http://link.springer.com/article/10.1007%2F02115266?LI=true#page-1>.  
 Consulté le 25/04/2017
49. Ross JA, Kasum CM, Davies SM, Jacobs DR, Folsom AR, Potter JD. Diet and risk of leukemia in the Iowa Women's Health Study. Cancer Epidemiol Biomark Prev ,2002,11:777–78

50. Campus National d'Hématologie TICHEM -UMVF Leucémie aiguë Société Française d'Hématologie  
[http://campus.cerimes.fr/hematologie/enseignement/hematologie\\_162/site/html/2.html#2](http://campus.cerimes.fr/hematologie/enseignement/hematologie_162/site/html/2.html#2) consulté le 08/08/2017
51. Le BLANC.T, BARUCHEL.A, GTRIER.B, AUCLERC.M.F, SCHAISON.G:Leucémies aiguës myéloblastiques EMC(Paris) 4-080-E10, 1995.
52. Wiernik PH, De Vita VT, Hellman S, Rosenberg eds. Cancer principles and practice of oncology.Philadelphia: JB Lippincott 2000:1809-1835
53. Liesner RJ, Goldstone AH. ABC of clinical haematology: the acute leukaemias. Br Med J 2001; 314: 733-743
54. Bordessoule D, Diagnostiquer une LEUCEMIE AIGUE (2) Lymphoblastique Cancéro-onco hématologie UE N° 9 Université de Limoges, 2013.
55. Hunault-Berger M, Pellier I, Norbert I. Leucémie aiguë lymphoblastique (adulte et enfant). La Revue du Praticien,1999, 49:441–5.
56. LADINES-CASTRO, W., BARRAGÁN-IBAÑEZ, G., LUNA-PÉREZ, M. A., et al. Morphology of leukaemias. Revista Médica del Hospital General de México, 2016, vol. 79, no 2, p. 107-113.
57. Enhäusern R, Zwicky C, Solenthaler M, et al.Leucémies aiguës. Forum Med Suisse 2007: 29–30
58. Braham Jmili N,Ben Abdelaziz A, Nagara M, Mahjoub T, Ghannem H et Kortas1 M, Aspects cytologiques des leucémies aiguës : à propos de 193 cas colligés dans la région centrale de la Tunisie, La Revue de Santé dela Méditerranée orientale, Vol. 10,No 4/5, 2004
59. Ouahchi I, Sennana H, Regaieg H, Zahra K, Bensayed N, Achour B, et al. Leucémie myéloïde chronique (biologie et clinique). Hématologie.2016;22:1



60. 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).
61. ROHRBACHER, Maren et HASFORD, Joerg. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia (CML). *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 2009, vol. 22, no 3, p. 295-302.
62. ANDOLINA, Jeffrey R., NEUDORF, Steven M., et COREY, Seth J. How I treat childhood CML. *Blood*, 2012, vol. 119, no 8, p. 1821-1830.
63. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2014 update on diagnosis, monitoring, and management. *American journal of hematology*. 2014;89(5):547-56.
64. 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).
65. BECHA, Mohamed et BRAHAM, Jmili N. Myelodysplastic syndromes: pathophysiology, clinical and biological features. In : *Annales de biologie clinique*. 2014. p. 643-656.
66. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010 nov 11;116(19):3724-34.
67. WAGNER-BALLON, Orianne et IMBERT, Michèle. Dysmyélopoïèse et syndromes myélodysplasiques: description–démarche diagnostique. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2009, vol. 2009, no 413, p. 39-47.
68. ANDRIEU, Valerie et BENET, Blandine. Classification des syndromes myélodysplasiques. *Revue francophone des laboratoires*, 2009, vol. 2009, no 413, p. 49-57.

69. Collège de la Haute Autorité de Santé. Actes et prestations - Affections de longue durée - « Insuffisances médullaires et autres cytopénies chroniques » - Syndromes myélodysplasiques. HAS Haute Autorité de Santé; 2012 juill.
70. VALENT, Peter, BAIN, Barbara J., BENNETT, John M., et al. Idiopathic cytopenia of undetermined significance (ICUS) and idiopathic dysplasia of uncertain significance (IDUS), and their distinction from low risk MDS. *Leukemia research*, 2012, vol. 36, no 1, p. 1-5.
71. Wickramasinghe SN. Diagnosis of megaloblastic anaemias. *Blood Rev* 2006;20:299-318.
72. Nafil H, Tazi I, Sifessalam M, Bouchtia M, Mahmal L. L'anémie par carence en vitamine B12 dans la région de Marrakech (Maroc). *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 2013 ; 61:78–81.
73. Andrès E, Vidal-Alaball J, Federici L, Loukili NH, Zimmer J, Kaltenbach G. Clinical aspects of cobalamin deficiency in elderly patients. Epidemiology, causes, clinical manifestations, treatment with special focus on oral cobalamin therapy. *Eur J Intern Med* 2007;18: 456-62
74. A. Pradalier, F. Teillet, J.-L. Molitor, J.-C. Drappier Syndrome d'activation macrophagique (syndrome d'hémophagocytose) *Pathologie Biologie* 2004 ; 52 : 407–414
75. Bilbault, F. Schneider, A. Albert, M. Hasselmann .P. Luttun, Arcoux, J.D. Tempe. Syndrome d'activation macrophagique : un diagnostic à évoquer devant une pancytopenie fébrile inexpliquée en réanimation. *Rean. Urg* 1995 ; 4 (5) : 607-610.
76. A. Karras, O. Hermine. Syndrome d'activation macrophagique (Hemophagocytic syndrome). *La revue de médecine interne* 2002 ; 23 : 768–778.
77. C. Créput, L. Galicier, S. Buyse and E. Azoulay, Understanding organ dysfunction in hemophagocytic lymphohistiocytosis, *Intensive Care Med* 2008;34 : 1177–1187

78. H. Tsuda and K. Shirono, Successful treatment of virus-associated haemophagocytic syndrome in adults by cyclosporin A supported by granulocyte colony-stimulating factor, *Br J Haematol* 1996; 93 : 572–575
79. Henter JJ. Diagnostic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Semin Oncol*, 1991;18: 29-33
80. Tsuda H. Hemophagocytic syndrome in children and adults. *Int J Hematol*, 1997;65: 215-226
81. Imashuku S. Differential diagnosis of hemophagocytic syndrome : underlying disorders and selection of the most effective treatment. *Int J Haematol*, 1997, 66: 135-151.
82. Macrophage activation syndrome and reactive hemophagocytic lymphohistiocytosis: the same entities? *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15:587–90.
83. Vincenot, Anne, et al. "Leucémie aiguë myéloïde avec érythroblastose médullaire: à propos d'un cas illustrant la nouvelle classification OMS (2008)." *Annales de Biologie Clinique*. Vol. 69. No. 3. 2011.
84. SOCIÉ, G., FERRY, C., ROBIN, M., et al. Aplasies médullaires acquises. *EMC-Hématologie*, 2005, vol. 2, no 2, p. 113-131.
85. G. Socié (Professeur, praticien universitaire-praticien hospitalier), C.Ferry (Attaché), M. Robin (Chef de clinique-assistante). Y.Mary (Directeur de recherche Inserm) *Aplastic anemia EMC-hématologie*, (2005) 113-131
86. Najean.Y. Anémie aplastique. In: Breton-Gurios J, Reyes F, Rochant H, Vernant JP: *l'hématologie de Bernard Dreyfus*. Paris: Flammarion 1992; 17: 755
87. Koffi K, Attia AK, Danho NC, Sango I, Sangaré A, Séroprévalence de l'hépatite B au cours des aplasies médullaires: expérience du service d'hématologie clinique du CHU de Yopougon- Abidjan. *Méd Afr Noire* 2003;50(11) :496-8

88. MARCHAND, Tony et LOSCHI, Michaël. Aplasies médullaires. *Hématologie*, 2014, vol. 20, no 6, p. 329-341.
89. Gupta V, Brooker C, Tooze JA, et al. Clinical relevance of cytogenetic abnormalities at diagnosis of acquired aplastic anaemia in adults. *Br J Haematol* 2006 ; 134 : 95-9.
90. BENNETT, John M. et ORAZI, Attilio. Diagnostic criteria to distinguish hypocellular acute myeloid leukemia from hypocellular myelodysplastic syndromes and aplastic anemia: recommendations for a standardized approach. *haematologica*, 2009, vol. 94, no 2, p. 264-268.
91. Marsh JCW, Ball SE, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2009 ; 147 : 43-70.
92. Jaffe, Elaine Sarkin, ed. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Iarc, 2001.
93. HAS, INCa. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Cancer colo-rectal. Guide-ALD, 2008.
94. DIGHIERO, G. et HAMBLIN, T. J. Chronic lymphocytic leukaemia. *The Lancet*, 2008, vol. 371, no 9617, p. 1017-1029.
95. Pui CH, Robison Pui CH, Robison Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2008 Mar 22;371(9617):1030-43.
96. Michallet AS. Actualités thérapeutiques de la leucémie lymphoïde chronique. *Bull Cancer* 2005 ; 92 (3) : 249-56.
97. Hallek, Michael, et al. "Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute–Working Group 1996 guidelines." *Blood* 111.12 (2008): 5446-5456.

98. L. Sutton, K. Maloum, A. Al Jijakli. Leucémie lymphoïde chronique : quand l'évoquer, comment l'affirmer ? Quels en sont les traitements ?. EMC - AKOS (Traité de Médecine) 2011;1-6 [Article 4-0130].
99. Aurrant, Thérèse, et al. "Recommandations 2012 de la SFH pour le diagnostic, le traitement et le suivi de la leucémie lymphoïde chronique." *Hématologie* 19.1 (2013): 4-9.
101. Gine E. Bosch F. Villamor N. Simultaneous diagnosis of hairy cell leukemia and chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: a frequent association? *Leukemia*. 2002;16:1454-9.
102. Troussard X, Cornet É, editors. Proliférations lymphoïdes B matures à cellules chevelues. *Annales de Biologie Clinique*; 2015.
103. LE GOUILL, S. Le lymphome à cellules du manteau: du diagnostic aux perspectives thérapeutiques. *La Revue de médecine interne*, 2010, vol. 31, no 9, p. 615-620.
104. DECAUDIN, D. Lymphome du manteau: un modèle biologique et clinique. EMC-Hématologie, 2004, vol. 1, no 3, p. 69-82.
105. FELMAN, Pascale et MERLE-BÉRAL, Hélène. Aspects cytologiques et immunophénotypiques des syndromes lymphoprolifératifs chroniques. *Revue Française des Laboratoires*, 1999, vol. 1999, no 313, p. 31-38.
106. 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.
107. RIBRAG, V. et BOSQ, J. Lymphomes de Burkitt. *Encycl Med Chir (Editions scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits reserves) Hématologie*, 2002, p. 13-016.
108. S.A.P. HOUNKPATIN. La maladie de Burkitt en République populaire du Bénin : Aspects cliniques et thérapeutiques. A propos de 23 cas observés au C.N.H.U. de Cotonou. Thèse Méd. Cotonou, 1987, n°350

109. Copie-Bergman C, Gaulard P, Leroy K, Briere J, Baia M, Jais JP, et al. Immuno-fluorescence in situ hybridization index predicts survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP: a GELA study. *J Clin Oncol* 2009;27:5573–9.
110. JulieBruneau, Révision 2016/2017 de la classification OMS des hémopathies lymphoïdes matures : ce qui va changer dans la pratique quotidienne
111. JAFFE, Elaine Sarkin (ed.). Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Iarc, 2001.
112. SUD, Amit et DEARDEN, Claire. T-cell Prolymphocytic Leukemia. *Hematology/Oncology Clinics*, 2017, vol. 31, no 2, p. 273-283.
113. NEFF, Jadee L., HOWARD, Matthew T., et MORICE, William G. Distinguishing T-cell large granular lymphocytic leukemia from reactive conditions: laboratory tools and challenges in their use. *Surgical pathology clinics*, 2013, vol. 6, no 4, p. 631-639.
114. RAM-WOLFF, Caroline et BAGOT, Martine. Un syndrome de Sézary. *Hématologie*, 2015, vol. 21, no 1, p. 95-98.
115. 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.
116. VALENSI, Françoise. Leucémie/lymphome T de l'adulte HTLV-1+. *Revue Française des Laboratoires*, 2004, vol. 2004, no 360, p. 45-50.
117. FERMÉ, C. et REMAN, O. Lymphome de Hodgkin de l'adulte. *EMC-Hématologie*, 2004, vol. 1, no 4, p. 115-134.
118. BRICE, Pauline. Actualités thérapeutiques dans le lymphome hodgkinien classique. *Bulletin du Cancer*, 2014, vol. 101, no 1, p. 68-74.
119. GAULARD, Philippe et BROUSSE, Nicole. Lymphomes hodgkiniens et formes frontières. *Hématologie*, 2002, vol. 8, no 1, p. 61-73.

120. GOLDMAN, Lee, SCHAFER, Andrew I., et MASSON, Pierre L. Cecil Medicine Cancérologie. Elsevier Masson, 2013.chapitre 12, page .126.
121. FOUQUET, G., GUIDEZ, S., HERBAUX, C., et al. Gammopathies monoclonales de signification indéterminée (MGUS). Âge (ans), 2013, vol. 50, no 70, p. 80.
122. BOUATAY, A., HIZEM, S., YOUSSEF, Y. Ben, et al. Myélome multiple: aspect clinique, diagnostic biologique et pronostic. Immuno-analyse & Biologie Spécialisée, 2013, vol. 28, no 1, p. 30-35.
123. Méjean, A., and T. Lebre. "La cascade métastatique: angiogenèse et nouveaux concepts." Progrès en Urologie 18 (2008): S156-S166.
124. Pein F, Hartmann O, Sakiroglu C, Bayle C, Terrier-Lacombe MJ, Valteau-Couanet D, Lumbroso J, Oberlin O, Couanet D, Patte C. Recherche d'un envahissement de la moelle osseuse lors du diagnostic d'une tumeur solide de l'enfant. Arch Pediatr 1995 ; 2 : 580-8
125. Brodeur GM. Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. Nature reviews.Cancer 2003, 3(3):203-216.
126. Msefer Alaoui F. Les cancers de l'enfant au Maroc: état des fièvres. Espérance Médicale. 2002 ; 9 : 64-8.
127. John M Maris, Neuroblastoma Lancet 2007; 369: 2106–20
128. C Kerdudo et al. 4S Neuroblastoma With Bilateral Adrenal Tumors, Arch Pediatr 11 (12), 1450-1456. 12 2004
129. Bayle C, Hartmann O, GarreS. The value of bone marrow aspirates in 10 sites for detection of bone marrow involvement in neuroblastoma. XVIIth SIOP meeting 1984 : 238-239.



## *Serment de Galien*

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.
  - D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si  
je suis fidèle à mes promesses,  
que je sois méprisé de mes confrères si je manquais  
à mes engagements.





قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي

- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.

- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترف.

- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

- أن أحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي

إن أنا لم أف بالتزاماتي.

جامعة محمد الخامس - الرباط  
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 22

سنة : 2018

**مساهمة فحص النخاع في تشخيص أمراض الدم:**  
تجربة المختبر المركزي لأمراض الدم  
بمستشفى ابن سينا بالرباط

**أطروحة**

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرفه

**السيد: عمر الحمداوي**

المزوداد في 12 يناير 1990 باللقية بن صالح

**لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة**

الكلمات الأساسية: فحص النخاع - أمراض الدم - اللوكيميا - لمفومة.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عز العرب مسرار

مشرف

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيدة: سعاد بنكيران

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيدة: منى نزيه

أعضاء

أستاذة في علم الدم البيولوجي

السيد: عبد الله دامي

أستاذ في الكيمياء الحيوية